

Waldemar Broła^{1,2}, Piotr Sobolewski³, Stanisław Flaga⁴,
Małgorzata Fudala¹, Andrzej Potemkowski⁵

Received: 02.03.2017
Accepted: 17.03.2017
Published: 31.03.2017

Primary progressive multiple sclerosis in the Polish population

Pierwotnie postępująca postać stwardnienia rozsianego w populacji polskich pacjentów

¹ Department of Neurology, St. Lukas Specialist Hospital in Końskie, Końskie, Poland

² Institute of Physiotherapy, Faculty of Medicine and Health Science, Jan Kochanowski University, Kielce, Poland

³ Department of Neurology, Holy Spirit Specialist Hospital in Sandomierz, Sandomierz, Poland

⁴ AGH University of Science and Technology, Kraków, Poland

⁵ Department of Clinical Psychology and Psychoprophylaxis, Institute of Psychology, University of Szczecin, Poland

Correspondence: Waldemar Broła, MD, PhD, Department of Neurology, St. Lukas Specialist Hospital in Końskie, Gimnazjalna 41 B, 26-200 Końskie, Poland,
tel.: +48 41 390 22 59, 601 313 415, fax: +48 41 390 23 64, e-mail: wbroła@wp.pl

¹ Oddział Neurologii, Szpital Specjalistyczny im. św. Łukasza w Końskich, Końskie, Polska

² Instytut Fizjoterapii, Wydział Lekarski i Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Jana Kochanowskiego w Kielcach, Kielce, Polska

³ Oddział Neurologii, Szpital Specjalistyczny Ducha Świętego w Sandomierzu, Sandomierz, Polska

⁴ Akademia Górniczo-Hutnicza w Krakowie, Kraków, Polska

⁵ Zakład Psychologii Klinicznej i Psychoprophylaktyki, Instytut Psychologii, Uniwersytet Szczeciński, Szczecin, Polska

Adres do korespondencji: Dr n. med. Waldemar Broła, Oddział Neurologii, Szpital Specjalistyczny im. św. Łukasza w Końskich, ul. Gimnazjalna 41 B, 26-200 Końskie,
tel.: +48 41 390 22 59, 601 313 415, faks: +48 41 390 23 64, e-mail: wbroła@wp.pl

Abstract

Objectives: The aim of the study was the epidemiological analysis and evaluation of selected clinical and sociodemographic factors in Polish patients with primary progressive multiple sclerosis. **Methods:** The study included patients from 7 provinces in central and eastern Poland registered in the Registry of Patients with Multiple Sclerosis on 31 December 2016. The incidence of various forms of the disease was compared, and clinical, demographic and social disparities between relapsing-remitting and primary progressive multiple sclerosis were analysed. **Results:** Of 3,199 registered patients, 2,188 persons (66.2%) had the relapsing-remitting form of multiple sclerosis, 774 (24.2%) had the secondary progressive type and 307 (9.6%) suffered from primary progressive disease. The first symptoms of primary progressive multiple sclerosis appeared almost 10 years later than in patients with the relapsing-remitting type (39.2 ± 11.4 vs. 29.8 ± 9.8). The period from the first symptoms to diagnosis was more than twice as long in patients with primary progressive multiple sclerosis (5.8 ± 3.4) as in those with relapsing-remitting disease (2.4 ± 1.6). The average degree of disability in the Expanded Disability Status Scale was similar and amounted to 3.2 ± 2.1 for relapsing-remitting and 3.6 ± 2.4 for primary progressive multiple sclerosis. The relapsing-remitting form was observed more often in women (2.4:1), and the primary progressive form appeared with equal frequency in both sexes (1:1). Disease-modifying treatment was received by 34% of patients with relapsing-remitting and in only 1.9% of patients with primary progressive multiple sclerosis. **Conclusions:** The primary progressive form affects approximately 10% of Polish patients with multiple sclerosis. The first symptoms appear at about 40 years of age with equal frequency in both sexes, and its diagnosis takes more than twice as much time as in the case of relapsing-remitting multiple sclerosis.

Key words: multiple sclerosis, clinical course, primary progressive form, epidemiology

Streszczenie

Cel: Celem badania była analiza epidemiologiczna oraz ocena wybranych czynników klinicznych i socjodemograficznych polskich pacjentów z pierwotnie postępującym stwardnieniem rozsianym. **Metody:** Do badania włączono pacjentów zamieszkujących 7 województw środkowej i wschodniej Polski, objętych Rejestrem Chorych ze Stwardnieniem Rozsianym w dniu 31 grudnia 2016 roku. Porównywano częstość występowania poszczególnych postaci choroby, a także analizowano różnice kliniczne, demograficzne i społeczne między postacią rzutowo-remisyjną i pierwotnie postępującą stwardnienia rozsianego. **Wyniki:** Spośród 3199 zarejestrowanych pacjentów postać rzutowo-remisyjną miało 2188 osób (66,2%), wtórnie postępującą – 774 (24,2%), a pierwotnie postępującą – 307 (9,6%). Pierwsze objawy postaci pierwotnie postępującej stwardnienia rozsianego pojawiały się prawie 10 lat później niż w przypadku postaci rzutowo-remisyjnej ($39,2 \pm 11,4$ vs $29,8 \pm 9,8$). U chorych z postacią pierwotnie postępującą okres od pierwszych objawów do rozpoznania był ponad dwukrotnie dłuższy ($5,8 \pm 3,4$) niż u tych z postacią rzutowo-remisyjną ($2,4 \pm 1,6$). Średni stopień niesprawności w Rozszerzonej Skali

Niewydolności Ruchowej (Expanded Disability Status Scale, EDSS) był zbliżony i wynosił $3,2 \pm 2,1$ dla postaci rzutowo-remisyjnej i $3,6 \pm 2,4$ dla pierwotnie postępującej. Postać rzutowo-remisyjną częściej stwierdzano u kobiet (2,4:1), natomiast postać pierwotnie postępująca występowała z równą częstością u obu płci (1:1). Leczenie modyfikujące przebieg choroby otrzymywało 34% osób z postacią rzutowo-remisyjną i tylko 1,9% z pierwotnie postępującą. **Wnioski:** Postać pierwotnie postępująca występuje u około 10% polskich pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, pierwsze objawy pojawiają się około 40. roku życia z jednakową częstością u obu płci, a diagnoza postaci pierwotnie postępującej zajmuje ponad dwukrotnie więcej czasu niż rozpoznanie postaci rzutowo-remisyjnej.

Słowa kluczowe: stwardnienie rozsiane, przebieg kliniczny, postać pierwotnie postępująca, epidemiologia

INTRODUCTION

Multiple sclerosis (MS) is a progressive inflammatory and demyelinating disease of the central nervous system of unknown aetiology and variable course (Compston and Coles, 2008). The disease usually begins between 20–40 years of age, and it is one of the most common causes of disability of young people. The number of patients worldwide exceeds 2.5 million, and approximately 600,000 live in Europe (Kingwell *et al.*, 2013). It is estimated that approximately 46 thousand people in Poland suffer from MS, and the prevalence is approximately 120/100,000 (Broła *et al.*, 2017).

In the initial stage of the disease, about 85% of cases are the relapsing-remitting form (RRMS), which after a certain time (that varies depending on the patient) develops into the secondary progressive form (SPMS) with constant progression of disability (Andersson *et al.*, 1999; Lassmann, 2003; Lublin *et al.*, 2014).

The primary progressive form (PPMS) is characterised by a systematic build-up of disability from the onset of the disease, usually without overlapping relapses. It is a rarer form, generally diagnosed much later than RRMS, with characteristic symptomatology and a different picture in magnetic resonance imaging (MRI) (Miller and Leary, 2007; Thompson *et al.*, 1997). The predominant neurological symptom in this group of patients is increasing spastic paralysis of the lower limbs, and changes in MRI relate mainly to the spinal cord. It is estimated that PPMS constitutes 10–20% of all cases of MS (Cottrell *et al.*, 1999; Miller and Leary, 2007; Thompson *et al.*, 1997). Epidemiological observations of this type have not been conducted in Poland up to now. The aim of the study was to estimate the prevalence of PPMS in the population of Polish patients registered in the Polish Registry of Patients with Multiple Sclerosis and the comparison of selected clinical and sociodemographic factors of this form of the disease with RRMS.

METHODS

The study was conducted in several dozen neurological facilities from 7 provinces in central and eastern Poland. The data of all patients were introduced by experienced neurologists involved in the treatment of MS via the web portal of the Polish Multiple Sclerosis Registry (RejSM)

WSTĘP

Stwardnienie rozsiane (*multiple sclerosis*, MS) jest postępującą zapalno-demielinizacyjną chorobą ośrodkowego układu nerwowego o nieznannej etiologii i zmiennym przebiegu (Compston i Coles, 2008). Choroba rozpoczyna się zazwyczaj między 20. a 40. rokiem życia i jest jedną z najczęstszych przyczyn niesprawności młodych osób. Liczba chorych na całym świecie przekracza 2,5 mln, około 600 tys. z nich żyje w Europie (Kingwell *et al.*, 2013). Szacuje się, że w Polsce na MS choruje około 46 tys. osób, a chorobowość wynosi około 120/100 000 (Broła *et al.*, 2017).

W początkowym okresie choroby około 85% przypadków stanowi postać rzutowo-remisyjna (*relapsing-remitting multiple sclerosis*, RRMS), która po pewnym czasie (różniącym się w zależności od pacjenta) przechodzi w postać wtórnie postępującą (*secondary progressive multiple sclerosis*, SPMS) ze stałą progresją niesprawności (Andersson *et al.*, 1999; Lassmann, 2003; Lublin *et al.*, 2014).

Z kolei postać pierwotnie postępująca (*primary progressive multiple sclerosis*, PPMS) cechuje się systematycznym narastaniem niesprawności od początku choroby, najczęściej bez nakładających się rzutów. Jest to postać rzadsza, rozpoznawana na ogół znacznie później niż RRMS, mająca charakterystyczną symptomatologię i odmienny obraz w badaniu metodą rezonansu magnetycznego (*magnetic resonance imaging*, MRI) (Miller i Leary, 2007; Thompson *et al.*, 1997). Dominującym objawem neurologicznym w tej grupie chorych jest narastający spastyczny niedowład kończyn dolnych, a zmiany w badaniu MRI dotyczą głównie rdzenia kręgowego. Szacuje się, że PPMS stanowi 10–20% wszystkich przypadków MS (Cottrell *et al.*, 1999; Miller i Leary, 2007; Thompson *et al.*, 1997). W Polsce nie prowadzono dotychczas tego typu obserwacji epidemiologicznych.

Celem badania było oszacowanie częstości występowania PPMS w populacji polskich pacjentów zarejestrowanych w Rejestrze Chorych ze Stwardnieniem Rozsianym oraz porównanie wybranych czynników klinicznych i socjodemograficznych tej postaci choroby z RRMS.

METODY

Badanie prowadzono w kilkudziesięciu ośrodkach neurologicznych w 7 województwach środkowej i wschodniej Polski. Dane wszystkich pacjentów wprowadzane były przez

(<http://www.rejsm.pl>). Patients with MS who met the McDonald criteria (2010) (Polman *et al.*, 2011) were prospectively and retrospectively registered and followed at each visit. The information collected included: age, sex, family status, place of residence, education, family history and data directly related to the disease, such as the date and type of the first symptoms, date of diagnosis, form of the disease, comorbid conditions, the presence of relapses, additional tests (MRI, examination of cerebrospinal fluid, evoked potentials) as well as the type of treatment (disease-modifying and symptomatic treatment of relapses). The patients were evaluated with the Expanded Disability Status Scale (EDSS) proposed by Kurtzke (1983).

Written informed consent was obtained from each participant or the next of kin before any interview or neurological examination was conducted. All individual data were automatically anonymised by replacement of the personal identity numbers (PESEL – Powszechny Elektroniczny System Ewidencji Ludności; Universal Electronic System for Registration of the Population) with unique number codes for use in the study. The study protocol was approved by the Regional Medical Ethics Committee of the Świętokrzyskie Medical Council in Kielce.

Statistical analysis

Univariate statistics were used to describe the results of the survey, using the mean and standard deviation for continuous variables and numbers and percentages for categorical ones. All continuous variables were tested for normal distribution and equality of variances. Mean values were compared in each of the subgroups using the Student's *t*-test. Potential baseline differences concerning gender and disease duration were analysed using the Mann-Whitney *U* test. *p* values <0.05 were considered statistically significant. The statistical analysis was performed using the STATISTICA software, version 8.0 (2007; StatSoft, Inc.).

RESULTS

On 31 December 2016, 3,199 persons with MS living in 7 Polish provinces (Świętokrzyskie, Podlaskie, Podkarpackie, Lubelskie, Łódzkie, Małopolskie and Mazowieckie) were registered in the Polish Registry of Patients with Multiple Sclerosis. This group comprised 2,172 (67.9%) women and 1,027 (32.1%) men (female to male ratio 2.1:1) with clinically definite MS according to the McDonald's criteria (2010).

RRMS was identified in 66.2% of the patients (620 men and 1,498 women), SPMS in 24.2% (255 men and 520 women) and PPMS in 9.6% (151 men and 156 women).

The mean age of all patients was 45.9 ± 10.8 years, and the mean duration of illness was 15.3 ± 8.4 years. The first symptoms in RRMS patients appeared at about 30 years of age, and the time that passed from the onset of the first symptoms to the diagnosis was on average 2.4 ± 1.6 years.

doświadczonych lekarzy zajmujących się leczeniem MS przez portal internetowy Rejestru Chorych ze Stwardnieniem Rozsianym (RejSM) (<http://www.rejsm.pl>). Pacjenci z MS spełniający kryteria McDonald'a z 2010 roku (Polman *et al.*, 2011) byli prospektywnie i retrospektywnie rejestrowani podczas każdej wizyty. Zakres zbieranych danych obejmował: wiek, płeć, stan rodzinny, miejsce zamieszkania, wykształcenie, wywiad rodzinny oraz dane związane bezpośrednio z chorobą, czyli datę i rodzaj pierwszych objawów, datę rozpoznania choroby, postać choroby, choroby współistniejące, występowanie rzutów, badania dodatkowe (MRI, badanie płynu mózgowo-rdzeniowego, potencjały wywołane), rodzaj leczenia (modyfikujące przebieg choroby i objawowe, leczenie rzutów). Stopień niesprawności oceniano według Rozszerzonej Skali Niewydolności Ruchowej (Expanded Disability Status Scale, EDSS), zaproponowanej przez Kurtzkego (1983).

Każdy pacjent lub jego bliski musiał wyrazić pisemną zgodę na udział w badaniu. Protokół badania został zaaprobowany przez Regionalną Komisję Etyki przy Świętokrzyskiej Izbie Lekarskiej w Kielcach.

Analiza statystyczna

W celu oceny zależności między wynikami poszczególnych grup przeprowadzono analizę jednoczynnikową z wykorzystaniem średnich i odchyłeń standardowych oraz liczby i wartości procentowych zmiennych. Wszystkie zmienne ciągłe były oceniane pod kątem rozkładu normalnego. Średnie wartości porównywano w każdej podgrupie za pomocą testu *t*-Studenta. Potencjalne różnice dotyczące płci i czasu trwania choroby analizowano testem *U* Manna-Whitneya. Za poziom istotności statystycznej przyjęto $p < 0,05$. Analizy statystycznej dokonano za pomocą programu STATISTICA, wersja 8.0 (2007; StatSoft, Inc.).

WYNIKI

31 grudnia 2016 roku w Rejestrze Chorych ze Stwardnieniem Rozsianym zarejestrowanych było 3199 osób z 7 województw (świętokrzyskie, podlaskie, podkarpackie, lubelskie, łódzkie, małopolskie i mazowieckie). Grupa ta składała się z 2172 (67,9%) kobiet i 1027 (32,1%) mężczyzn (stosunek kobiet do mężczyzn, *female to male ratio* 2,1:1) z klinicznie pewnym MS według kryteriów McDonald'a (2010).

RRMS miało 66,2% chorych (620 mężczyzn i 1498 kobiet), SPMS – 24,2% (255 mężczyzn i 520 kobiet), a PPMS – 9,6% (151 mężczyzn i 156 kobiet).

Średni wiek wszystkich pacjentów wynosił $45,9 \pm 10,8$ roku, a średni czas trwania choroby – $15,3 \pm 8,4$ roku. U osób z RRMS pierwsze objawy pojawiały się około 30. roku życia, a czas, jaki mijał od ich wystąpienia do rozpoznania choroby, wynosił średnio $2,4 \pm 1,6$ roku. Pierwsze objawy PPMS ujawniały się około 39. roku życia, a diagnoza możliwa była dopiero po $5,8 \pm 3,4$ roku obserwacji.

The first symptoms of the primary progressive manifestation occurred at about 39 years of age, and the diagnosis was possible only after 5.8 ± 3.4 years of observation. The clinical characteristics and certain demographic information concerning both forms of the disease are shown in Tab. 1.

The mean disability degree assessed by the EDSS for all patients was 3.8 ± 2.3 and was similar in both groups

Charakterystykę kliniczną obu postaci choroby i niektóre dane demograficzne przedstawiono w tab. 1.

Średni stopień niepełnosprawności oceniany według EDSS dla wszystkich chorych wyniósł $3,8 \pm 2,3$ i był podobny w obu analizowanych grupach (RRMS $3,2 \pm 2,1$ vs PPMS $3,6 \pm 2,4$), natomiast wyraźnie wyższy w grupie SPMS ($4,4 \pm 3,2$).

Variable <i>Zmienna</i>	RRMS	PPMS
Number of patients, <i>n</i> (%) <i>Liczba pacjentów, n (%)</i>	2,118 (66.2)	307 (9.6)
Male, <i>n</i> <i>Mężczyźni, n</i>	620	151
Female, <i>n</i> <i>Kobiety, n</i>	1498	156
F/M ratio <i>K/M</i>	2.4:1	1:1
Age, years, mean \pm SD (range) <i>Wiek, lata, średnia \pm SD (zakres)</i>	43.3 ± 11.9 (17–82)	46.2 ± 13.6 (31–76)
Age at disease onset, years, mean \pm SD (range) <i>Wiek, w którym wystąpiły pierwsze objawy, lata, średnia \pm SD (zakres)</i>	29.8 ± 9.8 (17–55)	39.2 ± 11.4 (29–58)
Time from first symptoms to diagnosis, years, mean \pm SD (range) <i>Czas od pierwszych objawów do rozpoznania, lata, średnia \pm SD (zakres)</i>	2.4 ± 1.6 (0–15)	5.8 ± 3.4 (2–17)
Disease duration, years, mean \pm SD (range) <i>Czas trwania choroby, lata, średnia \pm SD (zakres)</i>	14.5 ± 8.5 (0–54)	13.8 ± 7.6 (2–27)
EDSS	3.2 ± 2.1	3.6 ± 2.4
Initial signs at onset, % <i>Objawy początkowe, %</i>		
Pyramidal <i>Piramidowe</i>	31.5	14.4
Sensory <i>Czuciowe</i>	9.1	7.2
Visual <i>Wzrokowe</i>	15.3	9.8
Brainstem <i>Pniowe</i>	6.6	11.2
Cerebellar <i>Mózdkowe</i>	4.4	16.2
Spinal cord <i>Rdzeniowe</i>	3.8	25.5
Polysymptomatic <i>Początek wieloobjawowy</i>	29.3	15.6
Treatment during the follow-up period, % <i>Leczenie, %</i>		
Interferon β <i>Interferon β</i>	22.9	0.3
Glatiramer acetate <i>Octan glatirameru</i>	7.8	0.3
Selective immunosuppressants (natalizumab or fingolimod) <i>Selektywne immunosupresanty (natalizumab lub fingolimod)</i>	2.2	0.3
Other (mitoxantrone) <i>Inne leki (mitoksantron)</i>	1.1	1.0
Familial, % <i>Występowanie rodzinne, %</i>	4.2	7.8
RRMS – relapsing-remitting multiple sclerosis; PPMS – primary progressive multiple sclerosis. RRMS – relapsing-remitting multiple sclerosis, rzutowo-remisyjna postać stwardnienia rozsianego; PPMS – primary progressive multiple sclerosis, pierwotnie postępująca postać stwardnienia rozsianego.		

Tab. 1. Clinical characteristics of study participants

Tab. 1. Charakterystyka kliniczna pacjentów

(RRMS 3.2 ± 2.1 vs. PPMS 3.6 ± 2.4), but it was significantly higher in the SPMS group (4.4 ± 3.2).

The RRMS form was most frequently associated with motor disturbances of the pyramidal origin (31.5%) or the onset was polysymptomatic (29.3%), whereas in PPMS spinal cord (25.5%) or cerebellar (16.2%) symptoms dominated at the onset.

Disease-modifying therapies (DMT) (interferon β , glatiramer acetate, natalizumab or fingolimod) were implemented in 34% of patients with RRMS, but only in 1.9% patients with PPMS. Patients with PPMS received mitoxantrone (1%), interferon β (0.3%), glatiramer acetate (0.3%) and natalizumab (0.3%). Symptomatic treatment was administered in 89% of patients (70% – myorelaxants, 42% – antidepressants, 28% – analgesics).

A positive family history, defined as the presence of MS in parents, siblings or cousins, was observed in 4.2% of patients with RRMS and 7.8% with PPMS.

The diagnosis was made based on neurological examination carried out in all patients and MRI which was performed in the vast majority of patients. The cerebrospinal fluid was examined in 58.1% of patients with RRMS and 89% with PPMS, and visual evoked potentials were studied in 71.0% of cases (Tab. 2).

The sociodemographic factors are summarised in Tab. 3. At the time of diagnosis PPMS patients were significantly older (44.6 ± 12.8) than patients with RRMS (32.2 ± 9.8) ($p < 0.001$). This was not only associated with the later occurrence of the first PPMS symptoms, but also with a longer period of necessary examinations and observation.

Of patients with RRMS and PPMS, 53.9% and 72.4% of patients, respectively, remained married ($p = 0.013$). Most of the women with MS, regardless of the course of the disease

U pacjentów z RRMS choroba rozpoczynała się najczęściej zaburzeniami ruchowymi pochodzenia piramidowego (31,5%) lub początek był wieloobjawowy (29,3%), z kolei w PPMS na początku dominowały objawy rdzeniowe (25,5%) albo mózdkowe (16,2%).

Leczeniem modyfikującym przebieg choroby (*disease modifying therapies*, DMT) (interferon β , octan glatirameru, natalizumab lub fingolimod) objętych było 34% osób z RRMS i tylko 1,9% z PPMS. Pacjenci z PPMS otrzymywali mitoksantron (1%), interferon β (0,3%), glatiramer (0,3%) i natalizumab (0,3%). Leczenie objawowe stosowano u 89% chorych (70% – leki zmniejszające napięcie mięśniowe, 42% – przeciwdepresyjne, 28% – przeciwbólowe).

Rodzinne występowanie choroby stwierdzono u 4,2% pacjentów z RRMS i 7,8% z PPMS.

Rozpoznanie stwardnienia rozsianego oparto na badaniu neurologicznym i badaniach dodatkowych, spośród których MRI wykonano u zdecydowanej większości osób. Badanie płynu mózgowo-rdzeniowego przeprowadzono u 58,1% pacjentów z RRMS i 89% z PPMS, badanie wzrokowych potencjałów wywołanych wykonano u 71,0% (tab. 2).

Czynniki socjodemograficzne zestawiono w tab. 3. W chwili rozpoznania pacjenci z PPMS byli znacznie starsi ($44,6 \pm 12,8$) niż ci z RRMS ($32,2 \pm 9,8$) ($p < 0,001$). Wiązało się to nie tylko z późniejszym występowaniem pierwszych objawów PPMS, lecz także z dłuższym okresem koniecznych badań i obserwacji.

W związku małżeńskim pozostawało 53,9% chorych z RRMS i 72,4% chorych z PPMS ($p = 0,013$). Kobiety z MS, bez względu na rodzaj przebiegu choroby, najczęściej rodziły jedno dziecko (54,6% RRMS vs 57,6% PPMS) bądź w ogóle nie rodziły (31,4% vs 28,7%). Spośród 2118 osób z RRMS zarobkowo pracowało jedynie 34,8%, a spośród

Findings Badanie	RRMS	PPMS
MRI, n (%)	2102 (99.2)	307 (100)
Number of T2 lesions, mean \pm SD Liczba zmian w sekwencji T2, średnia \pm SD	9.2 \pm 4.4	5.1 \pm 3.4
Number of gadolinium-enhancing lesions, mean \pm SD Liczba zmian wzmacniających się po gadolinie, średnia \pm SD	1.25 \pm 0.46	0.4 \pm 0.2
Spinal cord lesions, n (%) Zmiany w rdzeniu kręgowym, n (%)	452 (21.3)	262 (85.3)
Cerebrospinal fluid (%) Płyn mózgowo-rdzeniowy, %	58.1	89
Presence of oligoclonal bands Obecność prążków oligoklonalnych	87.6	82.4
Visual evoked potentials, % Wzrokowe potencjały wywołane, %	72	70
Abnormal Nieprawidłowe	32.2	3.6
RRMS – relapsing-remitting multiple sclerosis; PPMS – primary progressive multiple sclerosis. RRMS – relapsing-remitting multiple sclerosis, rzutowo-remisyjna postać stwardnienia rozsianego; PPMS – primary progressive multiple sclerosis, pierwotnie postępująca postać stwardnienia rozsianego.		

Tab. 2. Diagnostic tests in RRMS and PPMS

Tab. 2. Badania diagnostyczne w RRMS i PPMS

Variable <i>Zmienna</i>	RRMS	PPMS	p value <i>p</i>
Age at diagnosis, years, mean \pm SD (range) <i>Wiek w chwili rozpoznania, lata, średnia \pm SD (zakres)</i>	32.2 \pm 9.8 (18–56)	44.6 \pm 12.8 (31–59)	<0.001
Place of residence, % <i>Miejsce zamieszkania, %</i>			
Country <i>Wieś</i>	56	52	NS
Town <i>Miasto</i>	44	48	
Occupational status, % <i>Zatrudnienie, %</i>			
Employed <i>Pracuje</i>	34.8	40.2	NS
Unemployed <i>Bezrobotny</i>	58.6	56.9	
Unknown <i>Nieznane</i>	6.6	3.9	
Marital status, % <i>Stan cywilny, %</i>			
Single <i>Samotny</i>	46.1	27.6	0.013
Married <i>W małżeństwie</i>	53.9	72.4	
Number of children, % <i>Liczba dzieci, %</i>			
0	31.4	28.7	NS
1	54.6	57.6	
2	11.8	10.4	
≥ 3	3.2	3.3	
Level of education, % <i>Poziom wykształcenia, %</i>			
High <i>Wyższe</i>	20.4	28.8	0.024
Secondary <i>Średnie</i>	44.5	52.4	0.026
Vocational <i>Zawodowe</i>	13.2	11.2	NS
Elementary <i>Podstawowe</i>	21.9	7.6	0.015
RRMS – relapsing-remitting multiple sclerosis; PPMS – primary progressive multiple sclerosis; NS – non-significant ($p > 0.05$). <i>RRMS – relapsing-remitting multiple sclerosis, rzutowo-remisyjna postać stwardnienia rozsianego; PPMS – primary progressive multiple sclerosis, pierwotnie postępująca postać stwardnienia rozsianego; NS – brak istotnych różnic ($p > 0,05$).</i>			

Tab. 3. Sociodemographic characteristics of the study group

Tab. 3. Socjodemograficzna charakterystyka badanych grup

gave birth to one child (54.6% RRMS vs. 57.6% PPMS) or did not have children at all (31.4% vs. 28.7%). Out of 2,118 patients with RRMS, only 34.8% were employed, and in the group of 307 patients with PPMS this value amounted to 40.2%. These differences were not statistically significant. The remaining patients lived of allowance or disability pension, or were dependent upon their families. The level of education was significantly higher in the PPMS group than in RRMS patients (higher education – 20.4% RRMS vs. 28.8% PPMS, $p = 0.024$; secondary education – 44.5% RRMS vs. 52.4% PPMS, $p = 0.026$).

307 pacjentów z PPMS – 40,2%. Różnice nie były jednak statystycznie istotne. Reszta chorych utrzymywała się z zasiłku lub renty albo zdana była na pomoc rodziny. Poziom wykształcenia w grupie PPMS okazał się znacznie wyższy niż w grupie RRMS (wykształcenie wyższe – 20,4% RRMS vs 28,8% PPMS, $p = 0,024$; wykształcenie średnie – 44,5% RRMS vs 52,4% PPMS, $p = 0,026$).

Porównano również procentowy podział pacjentów pod względem poziomu niesprawności (tab. 4). W czasie przeprowadzania badania 71% osób z RRMS, 75% z PPMS i 47% z SPMS mieściło się w przedziale od 0,0 do 4,5

Type of disease <i>Typ przebiegu choroby</i>	Number of patients, n (%) <i>Liczba pacjentów, n (%)</i>	Minimal disability (0–2.5) <i>Minimalna niesprawność (0–2,5)</i>	Moderate disability (3.0–4.5) <i>Umiarkowana niesprawność (3,0–4,5)</i>	Severe disability (5.0–10) <i>Ciężka niesprawność (5,0–10)</i>
RRMS	2118 (66.2%)	44%	27%	29%
PPMS	307 (9.6%)	32%	43%	25%
SPMS	774 (24.2%)	8%	39%	53%

RRMS – relapsing-remitting multiple sclerosis; **PPMS** – primary progressive multiple sclerosis; **SPMS** – secondary progressive multiple sclerosis.
 RRMS – relapsing-remitting multiple sclerosis, *rzutowo-remisyjna postać stwardnienia rozlanego*; PPMS – primary progressive multiple sclerosis, *pierwotnie postępująca postać stwardnienia rozlanego*; SPMS – secondary progressive multiple sclerosis, *wtórnie postępująca postać stwardnienia rozlanego*.

Tab. 4. Level of disability

Tab. 4. Poziom niesprawności

The percentage distribution of patients in terms of disability was also compared (Tab. 4). During the study, 71% of RRMS patients, 75% of PPMS patients and 47% of SPMS patients received the scores from 0.0 to 4.5 according to EDSS (minimal to moderate disability). As many as 53% of patients with SPMS had a severe level of disability (EDSS \geq 5.0).

DISCUSSION

Progressive MS, especially the primary progressive form, has recently become the subject of intensive research and lively discussion. A different course of PPMS, characteristic symptomatology and a differing MRI image are the basis for consideration whether or not this could be a different demyelinating disease (Antel *et al.*, 2012; Larsen *et al.*, 1985). PPMS is basically characterised by gradual exacerbation of symptoms with slight fluctuations but without evident relapses. This form is still poorly explored, and currently employed DMT is ineffective. It is estimated that PPMS is present in 10–20% of MS patients (Cottrell *et al.*, 1999; Miller and Leary, 2007).

In our study of 3,199 patients with MS, RRMS was identified in 2,118 (66.2%), SPMS in 774 (24.2%) and PPMS in 307 persons (9.6%).

According to data from the New York State Multiple Sclerosis Consortium and the Confavreux and Vukusic analyses, patients with clinically certain MS show the following incidence rates for each clinical type: RRMS: 55–59%, SPMS: 27–30%, PPMS: 9% and progressive relapsing MS (PRMS): 6% (Confavreux and Vukusic, 2006; Jacobs *et al.*, 1999). According to other authors, PPMS constitutes on average 15–20% of all MS cases (the percentage ranges from 7.7% to 37.4% according to different data) (Kantarci and Weinschenker, 2005; Minderhoud *et al.*, 1988; Panelius, 1969; Verjans *et al.*, 1983).

In our patients, the first symptoms of PPMS appeared almost 10 years later than in patients with RRMS (39.2 ± 11.4 vs. 29.8 ± 9.8). The time from the first symptoms to diagnosis was more than twice as long in patients with PPMS (5.8 ± 3.4) as in those with RRMS (2.4 ± 1.6). At the time of diagnosis, PPMS patients were much older

według EDSS (niesprawność minimalna do umiarkowanej). Aż u 53% chorych z SPMS poziom niesprawności oceniono jako ciężki (EDSS \geq 5,0).

OMÓWIENIE

Postępujące MS, zwłaszcza PPMS, stało się w ostatnich latach przedmiotem intensywnych badań i ożywionej dyskusji. Odrębny przebieg PPMS, charakterystyczna symptomatologia i inny obraz w badaniu MRI są podstawą rozważań, czy nie jest to odmienna choroba demielinizacyjna (Antel *et al.*, 2012; Larsen *et al.*, 1985). Zasadniczym elementem PPMS jest stopniowe narastanie objawów z niewielkimi fluktuacjami, ale bez wyraźnych rzutów. O postaci tej wciąż wiemy niewiele, a stosowane obecnie leczenie DMT okazuje się nieskuteczne. Według szacunków PPMS występuje u 10–20% pacjentów z MS (Cottrell *et al.*, 1999; Miller i Leary, 2007).

W naszym badaniu, obejmującym 3199 pacjentów z MS, RRMS miało 2118 osób (66,2%), SPMS – 774 (24,2%), a PPMS – 307 (9,6%).

Według danych New York State Multiple Sclerosis Consortium oraz analizy Confavreux i Vukusic w populacji chorych z klinicznie pewnym MS stwierdza się następującą częstość występowania poszczególnych typów klinicznych: RRMS – 55–59%, SPMS – 27–30%, PPMS – 9%, postać postępująca z rzutami (*progressive relapsing MS*, PRMS) – 6% (Confavreux i Vukusic, 2006; Jacobs *et al.*, 1999). Inni autorzy podają, że PPMS stanowi średnio 15–20% wszystkich przypadków MS (odsetek ten waha się od 7,7% do 37,4% w zależności od danych) (Kantarci i Weinschenker, 2005; Minderhoud *et al.*, 1988; Panelius, 1969; Verjans *et al.*, 1983).

Pierwsze objawy pojawiały się u polskich chorych z PPMS prawie 10 lat później niż u chorych z RRMS ($39,2 \pm 11,4$ vs $29,8 \pm 9,8$). Okres od pierwszych objawów do rozpoznania był u pacjentów z PPMS ponad dwukrotnie dłuższy ($5,8 \pm 3,4$) niż w przypadku RRMS ($2,4 \pm 1,6$). W chwili otrzymania diagnozy osoby z PPMS były znacznie starsze ($44,6 \pm 12,8$) od tych z RRMS ($32,2 \pm 9,8$). Większość autorów potwierdza, że PPMS zaczyna się istotnie później niż RRMS. Średni wiek wystąpienia pierwszych objawów

(44.6 ± 12.8) than patients with RRMS (32.2 ± 9.8). Most studies also find that PPMS has a later onset than RRMS. The mean age at onset has been reported as 43 years (Shepherd, 1979), 37.3 years (Confavreux *et al.*, 1980), 37.5 years (Minderhoud *et al.*, 1988), 38.5 years (Weinshenker *et al.*, 1989), 41.2 years (Andersson *et al.*, 1999) and 39.5 years (McDonnell and Hawkins, 1998).

Unlike other clinical types, the prevalence of PPMS is almost equal in men and women, and this is confirmed by the results of our study. RRMS was more common in women (2.4:1); however, PPMS occurred with equal frequency in both sexes (1:1). Similar proportions were noted in the MS population in British Columbia, Canada (Tremlett *et al.*, 2005) and in the registry of London, Ontario, Canada (Kremenchtzky *et al.*, 2006). In other studies, female to male ratio of PPMS patients ranged from 1.29:1 (Minderhoud *et al.*, 1988) and 1.3:1 (Weinshenker *et al.*, 1989) to 1.7:1 (Bashir and Whitaker, 1999).

The mean EDSS disability degree in our patients was similar and was 3.2 ± 2.1 for RRMS and 3.6 ± 2.4 for PPMS. Disease-modifying treatment was received by 34% of patients with RRMS and only 1.9% with PPMS.

It is commonly believed that PPMS is dominated by a chronic progressive syndrome of spinal cord involvement. In our study, RRMS was most frequently associated with motor disturbances of the pyramidal origin (31.5%) or with polysymptomatic onset (29.3%), while in PPMS spinal cord (25.5%) or cerebellar symptoms (16.2%) prevailed at the onset.

According to data from the MAGNIMS study, spinal cord lesions are the first clinical symptoms in up to 89% of patients, and changes, although growing, usually do not occupy other systems (Ebers, 2006; Montalban, 2006). In 83% of cases, there was gradually progressive spastic paralysis of the lower limbs, and 6% of patients manifested progressive hemiparesis. As for the remaining 11% of patients, cerebellar syndrome (9%) or visual disturbances, brainstem lesions, and cognitive impairment (equally in the remaining patients) were observed (Ebers, 2006; Kremenchtzky *et al.*, 2006).

Similar results were obtained by Cottrell *et al.* (1999) as well as McDonnell and Hawkins (1998).

PPMS also differs from the rest of the MS forms in MRI. According to Thompson *et al.* (1997), despite significant disability, changes in MRI of the brain were less numerous and smaller. In addition, at the time of observation in these patients, there are few new foci in the brain, despite progressive impairment. Another feature distinguishing PPMS from SPMS is the fact that only few new changes show contrast enhancement (Sastre-Garriga *et al.*, 2005). It has been shown that the disability level in the EDSS correlates with spinal cord atrophy (McDonnell and Hawkins, 2002; Tremlett *et al.*, 2006; Vukusic and Confavreux, 2003; Wolinsky *et al.*, 2007).

In the population of our patients, the later appearance of PPMS had a certain positive effect on the living situation – patients were more likely to have attained higher education

PPMS w różnych badaniach wynosił: 43 lata (Shepherd, 1979), 37,3 roku (Confavreux *et al.*, 1980), 37,5 roku (Minderhoud *et al.*, 1988), 38,5 roku (Weinshenker *et al.*, 1989), 41,2 roku (Andersson *et al.*, 1999) i 39,5 roku (McDonnell i Hawkins, 1998).

W odróżnieniu od pozostałych typów klinicznych w PPMS obserwuje się prawie jednakową częstość występowania choroby u mężczyzn i u kobiet, co potwierdzają również wyniki naszego badania. RRMS częściej stwierdzano u kobiet (2,4:1), PPMS zaś z równą częstością u obu płci (1:1). Podobne proporcje odnotowano w populacji pacjentów z MS zamieszkujących Kolumbię Brytyjską w Kanadzie (Tremlett *et al.*, 2005) i w rejestrze z London (Ontario, Kanada) (Kremenchtzky *et al.*, 2006). W innych badaniach stosunek kobiet do mężczyzn z PPMS wahał się od 1,29:1 (Minderhoud *et al.*, 1988), 1,3:1 (Weinshenker *et al.*, 1989) do 1,7:1 (Bashir i Whitaker, 1999).

Średni stopień niesprawności polskich chorych ocenianych w EDSS był zbliżony i wynosił 3,2 ± 2,1 dla RRMS i 3,6 ± 2,4 dla PPMS. Leczenie modyfikujące przebieg choroby otrzymywało 34% pacjentów z RRMS i tylko 1,9% z PPMS.

Powszechnie uważa się, że w PPMS dominuje zespół przewlekłe postępującego zajęcia rdzenia. W naszym badaniu postać RRMS rozpoczynała się najczęściej zaburzeniami ruchowymi pochodzenia piramidowego (31,5%) lub początek był wieloobjawowy (29,3%), natomiast w PPMS na początku choroby dominowały objawy rdzeniowe (25,5%) albo mózdkowe (16,2%).

Według danych uzyskanych w badaniu MAGNIMS aż u 89% pacjentów pierwszym objawem klinicznym jest uszkodzenie rdzenia kręgowego, a zmiany, chociaż narastają, zazwyczaj nie zajmują innych układów (Ebers, 2006; Montalban, 2006). W 83% przypadków obserwowano stopniowo narastający niedowład spastyczny kończyn dolnych, a w 6% – postępujący niedowład połowicy. Jeśli chodzi o pozostałe 11% chorych, w 9% przypadków stwierdzono postępujący zespół mózdkowy, zaś u reszty pacjentów w równym stopniu zaburzenia widzenia, zespół pniowy i zaburzenia funkcji poznawczych (Ebers, 2006; Kremenchtzky *et al.*, 2006).

Zbliżone wyniki uzyskali Cottrell i wsp. (1999) oraz McDonnell i Hawkins (1998).

PPMS różni się od pozostałych postaci także obrazem w badaniu MRI. Według Thompsona i wsp. (1997) mimo znaczącej niesprawności chorych zmiany w MRI mózgu były mniej liczne i mniejsze. Ponadto w czasie obserwacji u tych pacjentów stwierdza się niewiele nowych ognisk w mózgu – mimo postępowania upośledzenia sprawności. Kolejną cechą odróżniającą PPMS od SPMS jest fakt, iż tylko nieliczne nowe zmiany ulegają wzmocnieniu po podaniu kontrastu (Sastre-Garriga *et al.*, 2005). Wykazano, że narastanie stopnia niesprawności w skali EDSS koreluje z zanikiem rdzenia oraz że w jej powstawaniu główną rolę odgrywają rozlane zmiany w rdzeniu kręgowym (McDonnell i Hawkins, 2002; Tremlett *et al.*, 2006; Vukusic i Confavreux, 2003; Wolinsky *et al.*, 2007).

levels and entered into marriage. We did not find any other differences in the sociodemographic assessment between RRMS and PPMS patients.

SUMMARY

PPMS is present in about 10% of Polish patients with MS, with the first symptoms occurring at around 40 years of age with a similar frequency in both sexes. The diagnosis of this disease takes more than twice as much time as in the case of RRMS. The later age of the onset of symptoms and slow progression of disability require particularly careful differential diagnosis to exclude many additional diseases that may occur at this stage of life and suggest MS (Kantarci and Weinshenker, 2005; Noseworthy *et al.*, 1983). Taking into account the total number of patients with MS in Poland, which as estimated by the National Health Fund amounts to about 46 thousand, and the results of population-based studies and registries (Broła *et al.*, 2016; Potemkowski, 2009), it can be assumed that there are about 4,500 patients with PPMS living in Poland. In this group, 75% are patients with the EDSS disability level in the range of 0.0–4.5, which makes them theoretically eligible for treatment.

Ethics

All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards. The study protocol was approved by the Regional Medical Ethics Committee of the Świętokrzyskie Medical Council in Kielce (No 10/2011). Written informed consent was obtained from the study participants or their next of kin prior to history taking and neurological examination.

Conflict of interest

The authors do not report any financial or personal connections with other persons or organizations, which might negatively affect the content of this publication and/or claim authorship rights to this publication.

Acknowledgement

The authors wish to thank all of the patients, collaborators and institutions that contributed to this study.

References / Piśmiennictwo

- Andersson PB, Waubant E, Gee L *et al.*: Multiple sclerosis that is progressive from the time of onset: clinical characteristics and progression of disability. *Arch Neurol* 1999; 56: 1138–1142.
- Antel J, Antel S, Caramanos Z *et al.*: Primary progressive multiple sclerosis: part of the MS disease spectrum or separate disease entity? *Acta Neuropathol* 2012; 123: 627–638.
- Bashir K, Whitaker JN: Clinical and laboratory features of primary progressive and secondary progressive MS. *Neurology* 1999; 53: 765–771.
- Broła W, Sobolewski P, Flaga S *et al.*: Increasing prevalence and incidence of multiple sclerosis in Poland. *Neurol Neurochir Pol* 2017; 51: 82–85.

W populacji polskich pacjentów późniejsze wystąpienie PPMS miało pewien pozytywny wpływ na sytuację życiową – chorzy częściej osiągnęli wyższy poziom wykształcenia, jak również częściej wstępowali w związki małżeńskie. Nie znaleźliśmy innych różnic w ocenie socjodemograficznej między postacią RRMS a PPMS.

PODSUMOWANIE

PPMS występuje u około 10% polskich chorych z MS, a pierwsze objawy pojawiają się około 40. roku życia ze zbliżoną częstością u obu płci. Rozpoznanie tej postaci choroby zajmuje ponad dwukrotnie więcej czasu niż rozpoznanie RRMS. Późniejszy wiek wystąpienia objawów i powolne narastanie niesprawności wymagają szczególnie starannej diagnostyki różnicowej w celu wykluczenia wielu chorób dodatkowych, które mogą się pojawić w tym okresie życia i sugerować MS (Kantarci i Weinshenker, 2005; Noseworthy *et al.*, 1983). Biorąc pod uwagę ogólną liczbę pacjentów z MS w Polsce, szacowaną przez Narodowy Fundusz Zdrowia na około 46 tys., oraz wyniki badań populacyjnych i rejestrowych (Broła *et al.*, 2016; Potemkowski, 2009), można przyjąć, że w Polsce żyje około 4500 chorych z PPMS. W tej grupie 75% stanowią osoby z niepełnosprawnością według EDSS mieszczącą się w zakresie 0,0–4,5, a więc teoretycznie kwalifikującą się do leczenia.

Oświadczenie o przestrzeganiu praw ludzi i zwierząt

Badanie zostało przeprowadzone według obowiązujących zasad zawartych w Deklaracji Helsińskiej. Protokół badania został zaaprobowany przez Regionalną Komisję Etyki przy Świętokrzyskiej Izbie Lekarskiej w Kielcach (nr 10/2011). Każdy pacjent lub jego bliski musiał wyrazić pisemną zgodę na udział w badaniu.

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpływać na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.

Podziękowania

Autorzy składają podziękowania wszystkim pacjentom, współpracownikom i instytucjom zaangażowanym w badanie.

- Broła W, Sobolewski P, Flaga S *et al.*: Prevalence and incidence of multiple sclerosis in central Poland, 2010–2014. *BMC Neurol* 2016; 16: 134.
- Compston A, Coles A: Multiple sclerosis. *Lancet* 2008; 372: 1502–1517.
- Confavreux C, Vukusic S: Natural history of multiple sclerosis: a unifying concept. *Brain* 2006; 129: 606–616.
- Confavreux C, Aimard G, Devic M: Course and prognosis of multiple sclerosis assessed by the computerized data processing of 349 patients. *Brain* 1980; 103: 281–300.
- Cottrell DA, Kremenchutzky M, Rice GPA *et al.*: The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 5. The clinical features and natural history of primary progressive multiple sclerosis. *Brain* 1999; 122: 625–639.

- Ebers GC: Disease evolution in multiple sclerosis. *J Neurol* 2006; 253 Suppl 6: vi3–vi8.
- Jacobs LD, Wende KE, Brownscheidle CM *et al.*: A profile of multiple sclerosis: the New York State Multiple Sclerosis Consortium. *Mult Scler* 1999; 5: 369–376.
- Kantarci OH, Weinshenker BG: Natural history of multiple sclerosis. *Neurol Clin* 2005; 23: 17–38.
- Kingwell E, Marriott JJ, Jetté N *et al.*: Incidence and prevalence of multiple sclerosis in Europe: a systematic review. *BMC Neurol* 2013; 13: 128.
- Kremenutzky M, Rice GPA, Baskerville J *et al.*: The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study 9: observations on the progressive phase of the disease. *Brain* 2006; 129: 584–594.
- Kurtzke JF: Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an Expanded Disability Status Scale (EDSS). *Neurology* 1983; 33: 1444–1452.
- Larsen JP, Kvaale G, Riise T *et al.*: Multiple sclerosis – more than one disease? *Acta Neurol Scand* 1985; 72: 145–150.
- Lassmann H: Brain damage when multiple sclerosis is diagnosed clinically. *Lancet* 2003; 361: 1317–1318.
- Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA *et al.*: Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology* 2014; 83: 278–286.
- McDonnell GV, Hawkins SA: Clinical study of primary progressive multiple sclerosis in Northern Ireland, UK. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 64: 451–454.
- McDonnell GV, Hawkins SA: Primary progressive multiple sclerosis: increasing clarity but many unanswered questions. *J Neurol Sci* 2002; 199: 1–15.
- Miller DH, Leary SM: Primary-progressive multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2007; 6: 903–912.
- Minderhoud JM, van der Hoeven JH, Prange AJ: Course and prognosis of chronic progressive multiple sclerosis. Results of an epidemiological study. *Acta Neurol Scand* 1988; 78: 10–15.
- Montalban X: The importance of long-term data in multiple sclerosis. *J Neurol* 2006; 253 Suppl 6: vi9–vi15.
- Noseworthy J, Paty D, Wonnacott T *et al.*: Multiple sclerosis after age 50. *Neurology* 1983; 33: 1537–1544.
- Panelius M: Studies on epidemiological, clinical and etiological aspects of multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 1969; Suppl 39: 1–82.
- Polman CH, Reingold SC, Banwell B *et al.*: Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol* 2011; 69: 292–302.
- Potemkowski A: [Multiple sclerosis in Poland and worldwide – epidemiological considerations]. *Aktualn Neurol* 2009; 9: 91–97.
- Sastre-Garriga J, Ingle GT, Rovaris M *et al.*: Long-term clinical outcome of primary progressive MS: predictive value of clinical and MRI data. *Neurology* 2005; 65: 633–635.
- Shepherd DI: Clinical features of multiple sclerosis in north-east Scotland. *Acta Neurol Scand* 1979; 60: 218–230.
- Thompson AJ, Polman CH, Miller DH *et al.*: Primary progressive multiple sclerosis. *Brain* 1997; 120: 1085–1096.
- Tremlett H, Paty D, Devonshire V: Disability progression in multiple sclerosis is slower than previously reported. *Neurology* 2006; 66: 172–177.
- Tremlett H, Paty D, Devonshire V: The natural history of primary progressive MS in British Columbia, Canada. *Neurology* 2005; 65: 1919–1923.
- Verjans E, Theys P, Delmotte P *et al.*: Clinical parameters and intrathecal IgG synthesis as prognostic features in multiple sclerosis. Part I. *J Neurol* 1983; 229: 155–165.
- Vukusic S, Confavreux C: Prognostic factors for progression of disability in the secondary progressive phase of multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2003; 206: 135–137.
- Weinshenker BG, Bass B, Rice GP *et al.*: The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. I. Clinical course and disability. *Brain* 1989; 112: 133–146.
- Wolinsky JS, Narayana PA, O'Connor P *et al.*; PROMiSe Trial Study Group: Glatiramer acetate in primary progressive multiple sclerosis: results of a multinational, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Neurol* 2007; 61: 14–24.