

## Diagnostyka laboratoryjna stwardnienia rozsianego

### Laboratory diagnosis of multiple sclerosis

Katedra i Klinika Neurologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Correspondence to: Klinika Neurologii UM w Łodzi, ul. Kopcińskiego 22, 90-153 Łódź

Praca finansowana ze środków własnych

#### Streszczenie

Stwardnienie rozsiane (łac. *sclerosis multiplex*, SM) jest chorobą demielinizacyjną charakteryzującą się wielomiejscowym i wieloczasowym uszkodzeniem ośrodkowego układu nerwowego (*dissemination in space, dissemination in time*). Obowiązujące kryteria rozpoznania SM według McDonalda opierają się na łącznej ocenie obrazu klinicznego i analizie badań laboratoryjnych (badanie rezonansu magnetycznego, badania potencjałów wywołanych i ocena płynu mózgowo-rdzeniowego). Każde z tych badań dostarcza odmiennych, ale bardzo ważnych informacji na temat charakteru i zakresu uszkodzenia układu nerwowego w przebiegu SM. W badaniu rezonansu magnetycznego (*magnetic resonance imaging*, MRI) charakterystyczna jest lokalizacja zmian demielinizacyjnych oraz ich wzmacnianie po podaniu kontrastu. Spełnienie obowiązujących rezonansowych kryteriów rozpoznania SM według Barkhofa wskazuje na istnienie wielomiejscowego uszkodzenia układu nerwowego. Wieloczasowe uszkodzenie układu nerwowego związane jest z kolei z występowaniem nowych zmian na obrazach T2-zależnych lub zmian wzmacniających się po podaniu kontrastu w kolejnym badaniu MRI. Badanie MRI oprócz znaczenia diagnostycznego odgrywa także dużą rolę w ocenie skuteczności leczenia chorych na SM. Badania elektrofizjologiczne pozwalają na ocenę dróg wzrokowych, słuchowych, czuciowych i ruchowych. Umożliwiają także wykrycie niemych klinicznie ognisk uszkodzenia układu nerwowego, co odpowiada wielomiejscowemu uszkodzeniu układu nerwowego. W ocenie płynu mózgowo-rdzeniowego najważniejsze dla rozpoznania SM są obecność prążków oligoklonalnych immunoglobulin oraz podwyższony indeks IgG. Coraz częściej oznacza się także bardziej specyficzne markery uszkodzenia układu immunologicznego. Jakkolwiek badania laboratoryjne stanowią bardzo ważny element diagnostyki SM, to jednak w rozpoznaniu tej jednostki chorobowej zasadniczym elementem jest nadal ocena obrazu klinicznego.

**Słowa kluczowe:** stwardnienie rozsiane, diagnostyka SM, rezonans magnetyczny, potencjały wywołane, płyn mózgowo-rdzeniowy

#### Summary

Multiple sclerosis (MS) is a demyelinating disease with damage of central nervous system, dissemination in time and space. Current McDonald's MS diagnostic criteria are based on complex clinical and laboratory analysis (magnetic resonance imaging, MRI, evoked potentials, and cerebrospinal fluid analysis). Each of these laboratory tests supply different but very important information concerning type and range of central system damage. In MRI, special location and contrast enhancement of MS lesions are very characteristic for multiple sclerosis. Current MRI diagnostic criteria (Barkhof's criteria) can be used to established evidence of dissemination in space. In dissemination in time, occurrence of a new lesion on T2-weighted images or contrast enhancement on successive MRI exam is required. Magnetic resonance imaging plays also an important role in monitoring the MS therapy. Evoked potentials investigate visual, auditory, sensory and motor nerve tracts. They can detect clinically silent lesions and provide evidence for dissemination in space. In cerebrospinal fluid analysis the most important for MS diagnosis are the presence of oligoclonal bands and increase of IgG index. Often, more specific markers of the immunologic system damage are also explored. However, in MS, laboratory tests are very important and useful, the diagnosis of MS is still based mainly on clinical observation.

**Key words:** multiple sclerosis, diagnosis of multiple sclerosis, magnetic resonance imaging, evoked potentials, cerebrospinal fluid

**S**twardnienie rozsiane (łac. *sclerosis multiplex*, SM) jest nabytą chorobą demielinizacyjną występującą u ludzi młodych. Początek choroby przypada najczęściej na przełom drugiej i trzeciej dekady życia<sup>(1)</sup>. Mimo ogromnego postępu, jaki dokonał się w badaniach nad SM, nie ma obecnie jednego testu diagnostycznego patognomicznego dla tej jednostki chorobowej. Podstawowe cechy stwardnienia rozsianego, które stanowią warunek jego rozpoznania, to wieloogniskowe i wieloczasowe uszkodzenie układu nerwowego (*dissemination in space, dissemination in time*)<sup>(2)</sup>. Występowanie tych cech zarówno w obrazie klinicznym, jak i w wynikach badań dodatkowych, zwłaszcza w badaniu MRI, pozwala z dużym prawdopodobieństwem rozpoznać SM. Współczesna diagnostyka SM opiera się na ocenie obrazu klinicznego oraz na analizie badań dodatkowych. Wśród badań dodatkowych zasadniczą rolę odgrywa badanie rezonansu magnetycznego (*magnetic resonance imaging*, MRI). Duże znaczenie mają również badania elektrofizjologiczne i badanie płynu mózgowo-rdzeniowego.

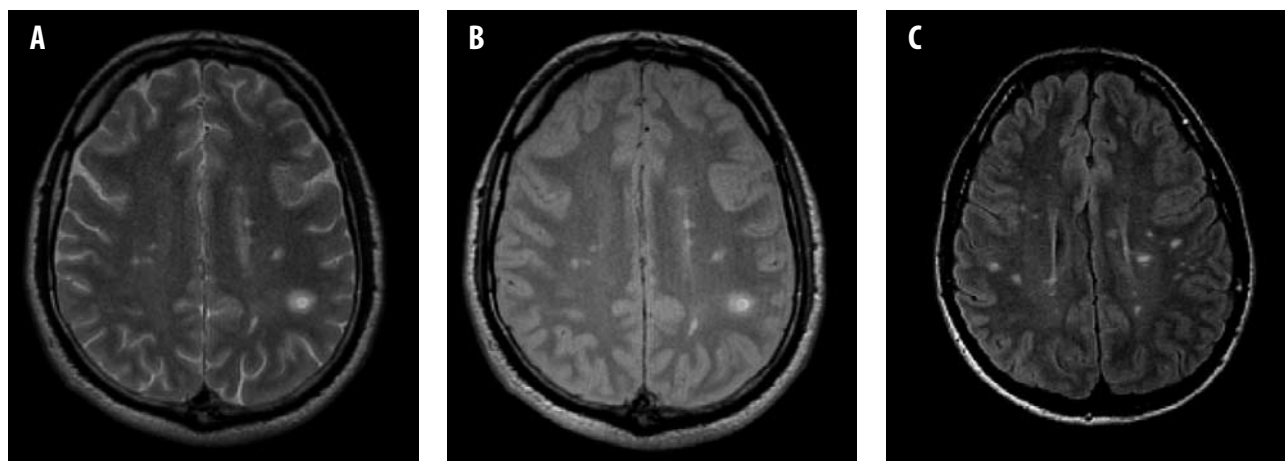
#### BADANIE REZONANSU MAGNETYCZNEGO W DIAGNOSTYCE SM

Od wielu lat badanie MRI jest podstawową metodą diagnostyczną SM. Wykorzystywane jest także do oceny skuteczności leczenia chorych na stwardnienie rozsiane, prognozowania wystąpienia SM u pacjentów z izolowanymi objawami neurologicznymi (*clinically isolated syndrome*, CIS), jak również w monitorowaniu postępu choroby<sup>(3)</sup>.

Rozpoznanie SM na podstawie badania MRI opiera się na ocenie umiejscowienia i charakteru zmian hiperintensywnych widocznych na obrazach PD/T2-zależnych oraz na obrazach uzyskanych w sekwencji FLAIR (*fluid attenuated inversion recovery*). Zmiany demielinizacyjne lokalizują się głównie w obrębie istoty białej (*deep white matter*), przykomorowo, podnamiotowo, a także podkorowo. Bardzo charakterystyczne dla SM są zmiany umiejscowione w ciele modzelowatym. Typowy obraz MRI pacjenta chorego na SM przedstawiają rys. 1 i 2.

Ogniska demielinizacji obecne są w obrębie rdzenia kręgowego, zwłaszcza w odcinku szyjnym (rys. 3) i piersiowym. Część tych zmian odpowiada za występowanie objawów rdzeniowych, natomiast część może pozostawać całkowicie niema i dopiero rozszerzenie diagnostyki MRI o badanie rdzenia pozwala na ich wykrycie. Badanie MRI rdzenia u chorych z podejrzeniem SM ma istotne znaczenie, zważywszy na obowiązujące aktualnie kryteria rozpoznania SM według McDonalda. Plaki demielinizacyjne występują także w obrębie nerwów wzrokowych, jakkolwiek obrazowanie zmian w tych strukturach wymaga specjalnych sekwencji MRI i cewek rezonansowych. Część zmian widocznych na obrazach PD/T2-zależnych i FLAIR, czy to w badaniu rdzenia, czy (zwłaszcza) głowy, uwidacznia się jako zmiany o obniżonej intensywności sygnału (hipointensywne) (rys. 4). Potocznie określane są jako tzw. czarne dziury (*black holes*). Badania patologiczne wykazały, że są to obszary odpowiadające znacznej destrukcji istoty białej, w której dominują uszkodzenie i utrata aksonów<sup>(4)</sup>. Prawdopodobnie także to obecność tych zmian determinuje występowanie trwałych deficytów neurologicznych u chorych na SM.

Jednym ze sposobów oceny aktywności SM jest wykonanie badania MRI z podaniem środka kontrastowego. Zmiany, które ulegają wzmocnieniu po podaniu kontrastu, określa się mianem obszarów aktywnych, w których pod względem patologicznym dominuje proces zapalny<sup>(5)</sup>. Wzmacnianie się zmian po podaniu kontrastu może mieć różny charakter (wzmocnienie całkowite, częściowe lub obrączkowe), co uzależnione jest od fazy ewolucji procesu demielinizacyjnego (rys. 5). Przyjmuje się, że zmiany najbardziej aktywne, w których dominuje proces zapalny, wzmacniają się całkowicie. Wzmocnienie zmian po podaniu kontrastu, mimo że stanowi rezonansowy ekwiwalent rzutu SM, nie zawsze występuje dokładnie w czasie trwania rzutu klinicznego choroby. Może nawet o kilka tygodni wyprzedzać wystąpienie objawów neurologicznych rzutu. Jednak nie jest to regułą. Wzmacnianie może być zupełnie niezależne od występowania objawów klinicznych rzutu. Obecność zmian wzmacniających się stanowi natomiast bardzo ważny element w ocenie dynamiki postępu SM.



102 Rys. 1. Zmiany hiperintensywne na obrazach A) T2- i B) PD-zależnych oraz C) FLAIR, zmiany położone w istocie białej i przykomorowo



Rys. 2. Obraz PD-zależny, zmiany położone A) podkorowo i B) podnamiotowo, C) obraz FLAIR w ciele modzelowatym

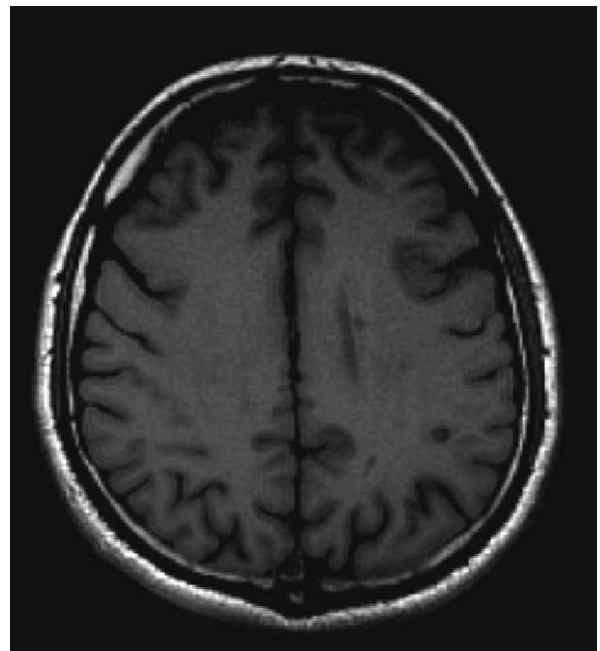
Podobnie jak obraz kliniczny SM także obraz MRI stwardnienia rozsianego charakteryzuje się dużą heterogennością. Inny jest obraz MRI u pacjentów z postacią rzutowo-remisyjną, gdzie dominują typowe zmiany w istocie białej i wzmacnianie zmian po podaniu kontrastu, a inny u chorych z postacią wtórnie postępującą, u których obserwuje się częściej rozległe zmiany i rzadko wzmacnianie po podaniu kontrastu<sup>(6)</sup>. Zupełnie odmienny jest obraz MRI u pacjentów z postacią pierwotnie postępującą, u których uwidacznia się niewiele zmian ogniskowych, za to częściej obecne są cechy zaniku mózgu i rdzenia. Złożoność obrazu MRI u chorych na SM wyraża się także występowaniem różnych typów obrazów nawet u pacjentów z tą samą postacią kliniczną choroby. Skrajnymi przykładami są chorzy z niewielkimi deficytami neurologicznymi w badaniu przedmiotowym i rozległymi zmianami w badaniu MRI, często wzmacniającymi się po podaniu, a z drugiej strony

pacjenci ze znacznymi deficytami neurologicznymi i niewielką liczbą zmian w badaniu MRI. Trudności diagnostyczne SM na podstawie badania MRI podkreśla jeszcze fakt, iż obraz MRI wielu innych chorób neurologicznych może być bardzo podobny do obrazu MRI w stwardnieniu rozsianym. W diagnostyce różnicowej SM na podstawie badania MRI należy brać pod uwagę procesy naczyniowe, zapalne, metaboliczne, a także obecność tego typu zmian u osób zdrowych, zwłaszcza po 50. roku życia<sup>(7)</sup>.

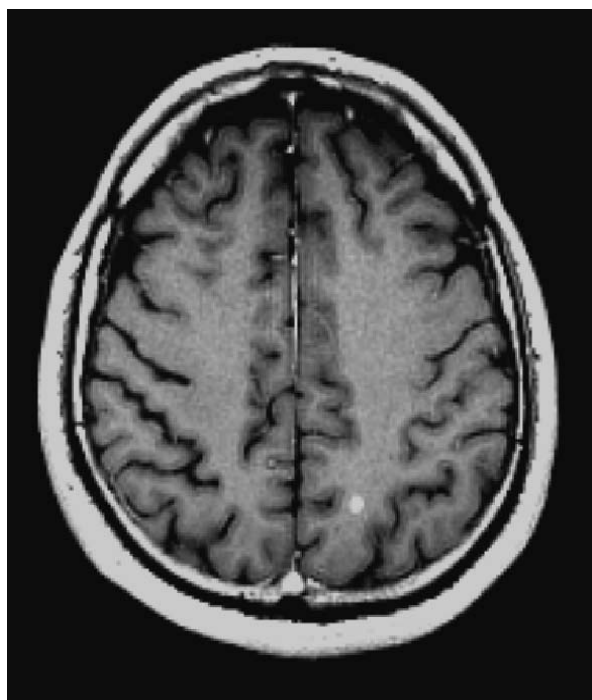
Ten fakt, a przede wszystkim możliwości wczesnego i skutecznego leczenia chorych na SM spowodowały konieczność wprowadzenia zasad rozpoznawania stwardnienia rozsianego na podstawie badania rezonansu magnetycznego. Aktualnie obowiązującymi kryteriami rozpoznawania SM na podstawie badania MRI są kryteria wprowadzone w 1997 roku przez Barkhofa<sup>(8)</sup>, a zmodyfikowane w 2000 roku przez Tintoré<sup>(9)</sup>.



Rys. 3. Plaka demielinizacyjna w odcinku szyjnym rdzenia



Rys. 4. Zmiany hipointensywne na obrazach T1-zależnych (black holes)



Rys. 5. Wzmocnienie po podaniu kontrastu: A) całkowite, B) obrączkowe

Zgodnie z nimi SM można rozpoznać, jeżeli spełnione są trzy z czterech poniższych kryteriów:

- obecność przynajmniej 9 zmian hiperintensywnych na obrazach T2-zależnych lub jednej zmiany wzmacniającej się po podaniu kontrastu;
- minimum jedna zmiana położona podkorowo;
- zmiany położone przykomorowo (minimum 3);
- lokalizacja podnamiotowa (minimum jedna zmiana).

Jeżeli dodatkowo wykonywane jest badanie MRI rdzenia kręgowego, to obecność jednej zmiany rdzeniowej jest równoważna obecności jednej zmiany w badaniu MRI głowy położonej podnamiotowo.

Spełnienie kryteriów Barkhofa świadczy o istnieniu jednej z dwóch podstawowych cech SM, tj. wieloogniskowego uszkodzenia układu nerwowego (*dissemination in space*). Drugą zasadniczą cechą SM jest postęp choroby w czasie, tzn. wieloetapowe uszkodzenie układu nerwowego (*dissemination in time*)<sup>(2)</sup>. Aby spełniony był ten warunek, należy wykonać badanie MRI minimum dwa razy. W drugim badaniu wymagana jest obecność albo nowych zmian na obrazach PD/T2-zależnych, albo zmian wzmacniających się po podaniu kontrastu. Zgodnie z obowiązującymi zaleceniami drugie badanie MRI można wykonać już po 30 dniach od daty wykonania pierwszego badania. W praktyce klinicznej powtórne badanie przeprowadza się mniej więcej po 3-6 miesiącach. Rosnące znaczenie badania MRI w diagnostyce SM znalazło potwierdzenie w opublikowanych w 2001 roku, a zmodyfikowanych w 2005 roku kryteriach rozpoznawania stwardnienia rozsianego według McDonalda<sup>(2,10)</sup>. Kryteria te uwzględniają kilka wariantów klinicznych, które mogą wystąpić u chorych z podejrzeniem SM, oraz wskazują na badania dodatkowe i warunki ich interpretacji, jakie muszą być spełnione, aby zdiagnozować SM. Kryteria McDonalda przedstawia tabela 1.

Badanie MRI oprócz znaczenia diagnostycznego odgrywa także ważną rolę w ocenie skuteczności leczenia pacjentów. Zdecydowana większość badań klinicznych, które oceniają skuteczność leczenia chorych na SM, wykorzystuje badanie rezonansu magnetycznego jako jeden z zasadniczych parametrów służących do obiektywnej oceny efektywności badanego leku<sup>(11)</sup>. Parametrami brany pod uwagę przy monitorowaniu skuteczności prowadzonej terapii są:

- ocena objętości zmian na obrazach PD/T2-zależnych;
- obecność nowych zmian na obrazach PD/T2-zależnych;
- liczba i objętość zmian wzmacniających się po podaniu kontrastu.

O dobrej skuteczności działania leku świadczy zmniejszenie się:

- liczby i objętości zmian na obrazach PD/T2-zależnych;
- liczby i objętości zmian wzmacniających się po podaniu kontrastu.

Dodatkowo coraz częściej do tych podstawowych parametrów rezonansowych oceny skuteczności leczenia włącza się także:

- ocenę objętości zmian na obrazach T1-zależnych;
- ocenę objętości mózgu jako parametru wskazującego na uszkodzenie aksonalne;
- ocenę pozornie niezmienionej istoty białej i szarej w badaniu ze współczynnikiem transferu magnetyzacji;
- pomiar zawartości N-acetyloasparagianu w istocie białej jako markera uszkodzenia aksonalnego.

#### BADANIE PŁYNU MÓZGOWO-RDZENIOWEGO

Badanie płynu mózgowo-rdzeniowego jest badaniem najwcześniej wprowadzonym do diagnostyki SM spośród wszystkich badań dodatkowych. Jakkolwiek wraz ze wzrostem znaczenia

badania MRI rola badania płynu mózgowo-rdzeniowego nieco zmniejszyła się, to jednak nadal zajmuje ono istotne miejsce w rozpoznaniu stwardnienia rozsianego.

U chorych z podejrzeniem SM w badaniu płynu mózgowo-rdzeniowego ocenia się:

- parametry podstawowe płynu:
  - badanie ogólne,
  - obecność prążków oligoklonalnych,
  - syntezę immunoglobulin w obrębie OUN,
  - przepuszczalność bariery krew-mózg;
- specyficzne markery:
  - poziomy cytokin, specyficznych białek, przeciwciał i peptydów mielinowych.

Ogólne badanie płynu mózgowo-rdzeniowego u pacjentów z SM, poza niewielką pleocytozą (powyżej 5/mm<sup>3</sup>) występującą u około 30% chorych, jest prawidłowe. Najważniejszy parametr w badaniu płynu mózgowo-rdzeniowego w diagnostyce SM stanowi badanie prążków oligoklonalnych. Wykrywa się je u około 90% chorych<sup>(12)</sup>. Wzór prążków oligoklonalnych jest charakterystyczny dla danego pacjenta. Prążki pojawiają się zazwyczaj we wczesnej fazie choroby i utrzymują się przez cały okres jej trwania. Na występowanie prążków oligoklonalnych nie ma wpływu leczenie stosowane u pacjentów, w tym także terapia sterydowa. Występowanie prążków nie jest patognomiczne dla SM; ich obecność stwierdza się także w innych chorobach, takich jak neuroborelioza, AIDS, sarkoidoza czy toczeń układowy<sup>(13)</sup>.

Innym parametrem ocenianym w badaniu płynu mózgowo-rdzeniowego u chorych z podejrzeniem SM jest synteza immunoglobulin w obrębie OUN. W tym celu przeprowadza się:

- oznaczenie stężenia IgG w płynie mózgowo-rdzeniowym;
- ocenę indeksu IgG;
- ocenę wskaźnika dziennej syntezy IgG.

Oznaczenie stężenia IgG w płynie mózgowo-rdzeniowym stanowi prosty test wskazujący na wzmożoną syntezę IgG w układzie nerwowym. Stężenie IgG powyżej 8 mg/dl świadczy o zwiększonej produkcji IgG w obrębie OUN. Wyniki mogą być jednak fałszywie dodatnie w przypadku podwyższonego poziomu IgG w surowicy oraz przy uszkodzonej barierze krew-mózg i przenikaniu IgG z surowicy. Dlatego często stosuje się wskaźnik Linka i Tiblinga, będący stosunkiem ilorazu IgG w płynie i IgG w surowicy do ilorazu albumin w płynie i albumin w surowicy<sup>(14)</sup>:

**Indeks IgG** = (stężenie IgG w płynie mózgowo-rdzeniowym / stężenie IgG w surowicy) : (stężenie albumin w płynie mózgowo-rdzeniowym / stężenie albumin w surowicy)

Wartości wyższe niż 0,7 wskazują na zaburzenia immunologiczne związane z lokalną syntezą immunoglobulin. Nieprawidłowe wartości IgG występują u około 70% chorych na SM<sup>(15)</sup>. Wartość indeksu IgG może zmieniać się pod wpływem stosowanego leczenia; terapia sterydowa, hamując syntezę IgG, na około 3 miesiące zmniejsza wartość indeksu<sup>(16)</sup>, natomiast leczenie immunomodulujące nie wpływa na jego wartość<sup>(17)</sup>.

Dzienną syntezę IgG oblicza się według następującego wzoru<sup>(18)</sup>:

$$\text{IgG/dzień} = \left[ \left( \frac{\text{stężenie IgG w płynie mózgowo-rdzeniowym} - \text{stężenie IgG w surowicy}}{369} \right) - \left( \frac{\text{stężenie albuminy w płynie mózgowo-rdzeniowym} - \text{stężenie albuminy w surowicy}}{230} \right) \times \left( \frac{\text{stężenie IgG w surowicy}}{\text{stężenie albuminy w surowicy}} \right) \times 0,43 \right] \times 5$$

Objawy kliniczne	Badania dodatkowe niezbędne do rozpoznania SM
Dwa lub więcej rzutów choroby; obiektywne kliniczne dowody wskazujące na obecność dwóch lub więcej plak	Żadne
Dwa lub więcej rzutów; obiektywne kliniczne dowody wskazujące na obecność jednej plaki	Wieloogniskowość wykazana w badaniu MRI <sup>1</sup> <b>lub</b> dwie lub więcej zmian w MRI i wynik badania CSF wskazujący na obecność prążków oligoklonalnych lub podwyższony indeks IgG <b>lub</b> oczekiwanie na kolejny rzut wskazujący na dodatkowe uszkodzenie układu nerwowego
Jeden rzut choroby; obiektywne, kliniczne dane wskazujące na obecność dwóch lub więcej plak	Wielozasowość wykazana w badaniu MRI <sup>2</sup> <b>lub</b> drugi rzut choroby
Jeden rzut; obiektywne dane wskazujące na jedną plakę (izolowane uszkodzenie OUN, izolowany objaw w badaniu klinicznym)	Wieloogniskowość w badaniu MRI <sup>1</sup> <b>lub</b> dwie lub więcej zmian w MRI i wynik badania CSF wskazujący na obecność prążków oligoklonalnych lub podwyższony indeks IgG bądź wielozasowość w badaniu MRI <sup>2</sup> <b>lub</b> drugi rzut choroby
Postępujące objawy neurologiczne wskazujące na SM	Postęp choroby w ciągu minimum jednego roku i spełnienie dwóch z następujących warunków: • minimum 9 zmian na obrazach T2-zależnych w badaniu MRI lub 4 zmiany na obrazach T2- zależnych i nieprawidłowy zapis VEP • dwie zmiany na obrazach T2-zależnych w badaniu MRI rdzenia kręgowego • obecność prążków oligoklonalnych lub podwyższony indeks IgG w badaniu płynu mózgowo-rdzeniowego

<sup>1</sup> Spełnione kryteria Barkhofa i Tintoré.

<sup>2</sup> Wystąpienie nowej zmiany w badaniu MRI po minimum 30 dniach (na obrazach T2-zależnych) lub po 3 miesiącach (zmiany wzmacniające się po podaniu kontrastu) w odniesieniu do pierwszego badania MRI.

Tabela 1. Kryteria rozpoznania SM według McDonald

Wzrost wartości tego parametru powyżej normy (>6 mg/dzień) stwierdza się u około 90% chorych na SM. U około 5-10% pacjentów dochodzi także do wzrostu syntezy IgM, co ma prawdopodobnie niekorzystne znaczenie prognostyczne<sup>(19)</sup>.

U około 10-15% chorych na SM dochodzi do uszkodzenia bariery krew-mózg i przenikania składników osocza do płynu mózgowo-rdzeniowego. Parametrem służącym do oceny stopnia przepuszczalności bariery krew-mózg jest oznaczenie tzw. wskaźnika albuminowego<sup>(18)</sup>:

**Wskaźnik albuminowy** = stężenie albumin w płynie mózgowo-rdzeniowym/stężenie albumin w surowicy × 100%

Wskaźnik ten opiera się na założeniu, że albuminy są głównie syntetyzowane w wątrobie i tylko w śladowych ilościach przechodzą przez barierę krew-mózg. Przy uszkodzeniu bariery krew-mózg przenikają one do płynu mózgowo-rdzeniowego, czego wynikiem jest wzrost wartości wskaźnika. Istotny jest jednak fakt, że wartość wskaźnika wzrasta z wiekiem.

Oprócz tzw. podstawowych parametrów oceny płynu mózgowo-rdzeniowego (badanie ogólne, ocena obecności prążków oligoklonalnych, ocena bariery krew-mózg) coraz częściej w diagnostyce SM na podstawie badania płynu mózgowo-rdzeniowego ocenia się bardziej specyficzne markery choroby, takie jak interleukina 6, interleukina 1, czynnik TGF-β czy czynnik martwicy nowotworów (TNF)<sup>(20)</sup>. Wykazano także podwyższone poziomy stężenie molekuł adhezyjnych, takich jak ICAM-1 i L-selektyna. U około 80% chorych w aktywnej fazie choroby i u około 40% chorych w fazie przewlekłej stwierdzono podwyższone poziomy białka zasadowego mieliny (MBP) – powyżej 0,16 ng/ml<sup>(21)</sup>. Podobnie jak oznaczanie poziomu cytokin, chemokin i molekuł adhezyjnych ocena poziomu białka zasadowego mieliny nie jest specyficzna dla SM.

Badanie płynu mózgowo-rdzeniowego (tak jak MRI) dostarcza bardzo ważnych informacji na temat aktywności SM. Za tzw. „aktywny” płyn mózgowo-rdzeniowy uważa się płyn, w którym obecny jest więcej niż jeden prążek oligoklonalny IgG, a indeks IgG wynosi powyżej 0,7. Przynajmniej jedna cecha tzw. aktywnego płynu występuje u około 90% chorych na stwardnienie rozsiane<sup>(20)</sup>. Zgodnie z nowymi, zmodyfikowanymi kryteriami rozpoznania SM według McDonalda aktywny płyn mózgowo-rdzeniowy wskazuje na istnienie wielomiejscowego uszkodzenia OUN i jest równoznaczny z występowaniem zmian w badaniu MRI (7 zmian na obrazach T2-zależnych lub jedna zmiana wzmacniająca się po podaniu kontrastu na obrazach T1-zależnych)<sup>(10)</sup>. Badanie płynu mózgowo-rdzeniowego zalecane jest szczególnie w diagnostyce tzw. później postaci SM (początek po 45. roku życia) oraz w postaci pierwotnie postępującej, w której stanowi jedno z 3 kryteriów diagnostycznych<sup>(10)</sup>.

### BADANIA ELEKTROFIZJOLOGICZNE

Od wielu lat badaniem, które jest szeroko wykorzystywane w diagnostyce SM, są potencjały wywołane (wzrokowe, słuchowe i pniowe)<sup>(22)</sup>. Nieco rzadziej wykonuje się badanie przewodnictwa centralnego we włóknach ruchowych. Badania elektrofizjologiczne umożliwiają wykrycie dodatkowych miejsc uszkodzenia (w tym niemych klinicznie) w obrębie OUN, a tym

samym spełniony jest warunek wieloogniskowego uszkodzenia układu nerwowego. W zapisie potencjałów wywołanych analizuje się latencję, amplitudę i kształt odpowiedzi. Podstawowym parametrem w ocenie potencjałów jest latencja. Jest to czas opóźnienia odpowiedzi w stosunku do czasu pojawienia się potencjału prawidłowego, mierzony w milisekundach. Uszkodzenie osłonki mielinowej wpływa także na kształt i wielkość potencjału; w miejscu uszkodzenia potencjał jest zazwyczaj mniejszy, zmienia się także jego kształt.

W praktyce klinicznej najczęściej wykonywane są wzrokowe potencjały wywołane, słuchowe potencjały wywołane pnia mózgu i somatosensoryczne potencjały wywołane<sup>(23,24)</sup>.

### WZROKOWE POTENCJAŁY WYWOŁANE (VISUAL EVOKED POTENTIALS, VEP)

Pozwalają one na ocenę dróg wzrokowych i są najczęściej wykonywanymi potencjałami u chorych na SM. Bodziec świetlny stymuluje siatkówkę, a elektroda rejestrująca zlokalizowana jest nad płatem potylicznym. Pierwszy potencjał rejestruje się po około 100 milisekundach. Jest to potencjał dodatni, określany jako potencjał P100. Składają się na niego mniejsze potencjały powstające z nerwu wzrokowego, promienistości wzrokowej, pasma wzrokowego i kory potylicznej. Latencja potencjału P100 związana jest prawdopodobnie z obecnością demielinizacji w nerwie wzrokowym lub promienistości wzrokowej. Przebiecie pozagalkowego zapalenia nerwu wzrokowego powoduje wydłużenie latencji potencjału P100 u prawie 100% chorych<sup>(18)</sup>. Nieprawidłowy zapis VEP stwierdza się także u ponad połowy pacjentów, którzy nie przebyli pozagalkowego zapalenia nerwu wzrokowego. Obserwacja ta jest niezwykle istotna w kontekście nowych kryteriów rozpoznania SM według McDonalda. Wskazuje ona bowiem na dodatkowe, nieme klinicznie ognisko uszkodzenia w obrębie dróg wzrokowych, a tym samym spełniony jest warunek wieloogniskowego uszkodzenia układu nerwowego. Nieprawidłowy zapis VEP nie jest jednak patognomoniczny dla SM. Odchylenia w tym badaniu stwierdza się także w chorobach siatkówki, w chorobach infekcyjnych OUN, takich jak neuroborelioza, AIDS, kile układu nerwowego, chorobach układowych, niedoborze witaminy B<sub>12</sub>, ataksji Friedricha.

### SŁUCHOWE POTENCJAŁY WYWOŁANE (BRAIN STEM AUDITORY EVOKED POTENTIALS, BAEP)

Potencjały słuchowe, zwane także potencjałami pniowymi, powstają pod wpływem stymulacji bodźcem słuchowym, a odbiór odpowiedzi następuje w pniu i korze mózgu. BAEP tworzy kilka (5-7) potencjałów formujących się w różnych obszarach OUN. Pierwszy z nich powstaje w obrębie nerwu VIII, kolejne w obrębie jąder ślimaka, górnej oliwki, wstęgi przyśrodkowej, górnej części mostu. U chorych na SM najbardziej zmieniony jest potencjał V. Ocenia się, że BAEP są zaburzone u około 50% pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, przy czym u ponad 30% pacjentów nieprawidłowemu zapisowi BAEP nie

towarzyszą kliniczne objawy uszkodzenia pnia mózgu<sup>(25)</sup>. Interesujący wydaje się fakt, że na podstawie badania BAEP można wykazać obecność zmian w pniu mózgu, które są niewidoczne w badaniu MRI.

### SOMATOSENSORYCZNE POTENCJAŁY WYWOŁANE (SOMATOSENSORY EVOKED POTENTIALS, SEP)

Somatosensoryczne potencjały wywołane wykonuje się w celu oceny integralności dróg czuciowych. W kończynie górnej wykorzystuje się do tego ocenę przewodzenia w nerwie pośrodkowym, a w kończynie dolnej w nerwie piszczelowym tylnym. Punktami stymulacji są dla nerwu pośrodkowego nadgarstek, a dla nerwu piszczelowego tylnego okolice kostki. Odpowiedź stymulacji odbierana jest nad rdzeniem kręgowym w miejscach odpowiadających drogom czuciowym i z okolic kory czuciowej. Potencjał uzyskiwany dla kończyny górnej składa się z kilku mniejszych składowych potencjałów odpowiadających poszczególnym elementom drogi czuciowej:

- N9 ze spłotu barkowego;
- N13 ze środkowej części rdzenia szyjnego;
- N14 z połączenia rdzenia szyjnego z rdzeniem przedłużonym;
- N18 ze wzgórza;
- N20 z kory czuciowej zakrętu zaśrodkowego.

Stymulacja nerwu piszczelowego tylnego wyzwała także powstawanie kilku potencjałów składowych:

- N8 z nerwu kulszowego;
- N22 z okolic lędźwiowych rdzenia kręgowego;
- P37 z kory czuciowej.

Nieprawidłowy zapis SEP dotyczy około 75% chorych na SM, u których występują objawy kliniczne wskazujące na uszkodzenie dróg czuciowych. Odchylenia w badaniu SEP rejestruje się także u około 20-50% pacjentów bez zaburzeń czucia w badaniu przedmiotowym<sup>(26)</sup>. Najczęściej obserwuje się zaburzenia potencjału N14, odpowiadające obecności zmian w obrębie rdzenia szyjnego<sup>(27)</sup>. SEP pozwala na wykrycie niemych ognisk demielinizacji i podobnie jak w przypadku VEP i BAEP spełniony jest warunek wieloogniskowego uszkodzenia układu nerwowego.

### RUCHOWE POTENCJAŁY WYWOŁANE (MAGNETICALLY EVOKED MOTOR POTENTIALS, MEP)

Badanie ruchowych potencjałów wywołanych polega na wewnątrzczaszkowej stymulacji elektromagnetycznej kory ruchowej i odbiorze potencjałów w mięśniach lub nerwach ruchowych. Badanie MEP pozwala na ocenę integralności dróg ruchowych w obrębie ośrodkowego układu nerwowego. Ocenia się, że u ponad 80% chorych na SM zapis MEP jest nieprawidłowy<sup>(28)</sup>. Niewątpliwymi ograniczeniami szerokiego stosowania MEP są ich zmienność osobnicza oraz istotne różnice przy kolejnym generowaniu potencjałów u tego samego pacjenta.

Ogromny postęp, jaki dokonał się w diagnostyce chorych na SM, pozwala na ustalenie rozpoznania w krótkim czasie po

wystąpieniu pierwszych objawów choroby. U wielu pacjentów umożliwia to wczesne rozpoczęcie leczenia, które hamuje postęp choroby i znacznie poprawia jakość życia chorych. Należy jednak pamiętać, że rozpoznanie SM opiera się głównie na ocenie obrazu klinicznego, a badania dodatkowe stanowią jego bardzo ważne uzupełnienie.

### PIŚMIENNICTWO:

#### BIBLIOGRAPHY:

1. Weinshenker B.G., Bass B., Rice G.P. i wsp.: The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. I. Clinical course and disability. *Brain* 1989; 112: 133-146.
2. McDonald W.I., Compston A., Edan G. i wsp.: Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann. Neurol.* 2001; 50: 121-127.
3. Pretorius P.M., Quaghebeur G.: The role of MRI in the diagnosis of MS. *Clin. Radiol.* 2003; 58: 434-448.
4. van Walderveen M.A.A., Kamphorst W., Scheltens P. i wsp.: Histopathologic correlate of hypointense lesions on T1-weighted spin-echo MRI in multiple sclerosis. *Neurology* 1998; 50: 1282-1288.
5. Miller D.H., Barkhof F., Nauta J.J.: Gadolinium enhancement increases the sensitivity of MRI in detecting disease activity in multiple sclerosis. *Brain* 1993; 116: 1077-1094.
6. Nijeholt G.J., van Walderveen M.A.A., Castelijns J.A. i wsp.: Brain and spinal cord abnormalities in multiple sclerosis. Correlation between MRI parameters, clinical subtypes and symptoms. *Brain* 1998; 121: 687-697.
7. Confavreux C., Compston A.: The natural history of multiple sclerosis. W: Compston A. (red.): *McAlpine's Multiple Sclerosis*. Churchill Livingstone, Philadelphia 2005: 183-272.
8. Barkhof F., Filippi M., Miller D.H. i wsp.: Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Brain* 1997; 120: 2059-2069.
9. Tintoré M., Rovira A., Martínez M.J. i wsp.: Isolated demyelinating syndromes: comparison of different MR imaging criteria to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 2000; 21: 702-706.
10. Polman C.H., Reingold S.C., Edan G. i wsp.: Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". *Ann. Neurol.* 2005; 58: 840-846.
11. International Working Group for Treatment Optimization in MS: Treatment optimization in multiple sclerosis: report of an international consensus meeting. *Eur. J. Neurol.* 2004; 11: 43-47.
12. Tourtellotte W.W., Baumhefner R.W., Syndulko K. i wsp.: The long march of the cerebrospinal fluid profile indicative of clinical definite multiple sclerosis; and still marching. *J. Neuroimmunol.* 1988; 20: 217-227.
13. Kostulas V.K., Link H., Lefvert A.K.: Oligoclonal IgG bands in cerebrospinal fluid. Principles for demonstration and interpretation based on findings in 1114 neurological patients. *Arch. Neurol.* 1987; 44: 1041-1044.
14. Tourtellotte W.W., Tumani H.: Multiple sclerosis cerebrospinal fluid. W: Raine C.S., McFarland H.F., Tourtellotte W.W. (red.): *Multiple Sclerosis. Clinical and Pathogenic Basis*. Chapman and Hall Medical, London 1997: 57-79.
15. Freedman M.S., Thompson E.J., Deisenhammer F. i wsp.: Recommended standard of cerebrospinal fluid analysis in the diagnosis of multiple sclerosis: a consensus statement. *Arch. Neurol.* 2005; 62: 865-870.

16. Frequin S.T., Barkhof F., Lamers K.J. i wsp.: CSF myelin basic protein, IgG and IgM levels in 101 MS patients before and after treatment with high-dose intravenous methylprednisolone. *Acta Neurol. Scand.* 1992; 86: 291-297.
17. Siva A.: The spectrum of multiple sclerosis and treatment decisions. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2006; 108: 333-338.
18. Selmaj K.: *Stwardnienie rozsiane*. Wydawnictwo Medyczne Termedia, Poznań 2006.
19. Link H., Huang Y.M.: Oligoclonal bands in multiple sclerosis cerebrospinal fluid: an update on methodology and clinical usefulness. *J. Neuroimmunol.* 2006; 180: 17-28.
20. Selmaj K.W.: The role of cytokines in inflammatory conditions of the central nervous system. *Semin. Neurosci.* 1992; 4: 221-229.
21. Whitaker J.N.: Myelin basic protein in cerebrospinal fluid and other body fluids. *Mult. Scler.* 1998; 4: 16-21.
22. Chiappa K.H.: *Evoked Potentials in Clinical Medicine*. Wyd. 2, Raven Press, New York 1990.
23. Desmedt J.E., Manil J., Borenstein S. i wsp.: Evaluation of sensory nerve conduction from averaged cerebral evoked potentials in neuropathies. *Electromyography* 1966; 6: 263-269.
24. Halliday A.M., McDonald W.I., Mushin J.: Visual evoked response in diagnosis of multiple sclerosis. *Br. Med. J.* 1973; 4: 661-664.
25. McPherson D., Starr A.: Auditory evoked potentials in the clinic. W: Halliday A.M. (red.): *Evoked Potentials in Clinical Testing*. Churchill Livingstone, Edinburgh 1993: 359-381.
26. Small D.G., Matthews W.B., Small M.: The cervical somatosensory evoked potential (SEP) in the diagnosis of multiple sclerosis. *J. Neurol. Sci.* 1978; 35: 211-224.
27. Garcia Larrea L., Mauguère F.: Latency and amplitude abnormalities of the scalp far-field P14 to median nerve stimulation in multiple sclerosis. A SEP study of 122 patients recorded with a non-cephalic reference montage. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1988; 71: 180-186.
28. Fuhr P., Kappos L.: Evoked potentials for evaluation of multiple sclerosis. *Clin. Neurophysiol.* 2001; 112: 2185-2189.

*Ciąg dalszy piśmiennictwa do pracy Andrzeja Potemkowskiego pt. „Stwardnienie rozsiane w świecie i w Polsce – ocena epidemiologiczna” ze strony 91.*

70. Kurtzke J.F.: Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an Expanded Disability Status Scale (EDSS). *Neurology* 1983; 33: 1444-1452.
71. Poser S., Bauer H.J., Poser W.: Prognosis of multiple sclerosis. Results from an epidemiological area in Germany. *Acta Neurol. Scand.* 1982; 65: 347-354.
72. Weinschenker B.G., Bass B., Rice G.P. i wsp.: The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. I. Clinical course and disability. *Brain* 1989; 112: 133-146.
73. Pittock S.J., Mayr W.T., McClelland R.L. i wsp.: Disability profile of MS did not change over 10 years in a population-based prevalence cohort. *Neurology* 2004; 62: 601-606.
74. Kremenchutzky M., Rice G.P., Baskerville J. i wsp.: The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study 9: observations on the progressive phase of the disease. *Brain* 2006; 129: 584-594.

## Zasady prenumeraty kwartalnika „Aktualności Neurologiczne”

1. Prenumeratę można rozpocząć od dowolnego numeru pisma. Prenumerujący otrzyma zamówione numery kwartalnika pocztą na podany adres.
2. Pojedynczy egzemplarz kwartalnika kosztuje 25 zł. Przy zamówieniu rocznej prenumeraty (4 kolejne numery) koszt całorocznej prenumeraty wynosi 80 zł.
3. Istnieje możliwość zamówienia numerów archiwalnych (do wyczerpania nakładu). Cena numeru archiwalnego – 25 zł.
4. Zamówienie można złożyć:
  - Wypełniając załączony blankiet i dokonując wpłaty w banku lub na poczcie. Prosimy o podanie dokładnych danych imiennych i adresowych.
  - Dokonując przelewu z własnego konta bankowego (ROR) – wpłaty należy kierować na konto:  
Medical Communications Sp. z o.o., ul. Ojcowska 11, 02-918 Warszawa  
Deutsche Bank PBC SA  
42 1910 1048 2215 9954 5473 0001  
W tytule przelewu proszę wpisać: „Prenumerata AN”.
  - Drogą mailową: redakcja@neurologia.com.pl.
  - Telefonicznie lub faksem: tel.: 022 651 97 83, faks: 022 842 53 63.
  - Wypełniając formularz prenumeraty zamieszczony na stronie [www.neurologia.com.pl](http://www.neurologia.com.pl).
5. Zamawiający, którzy chcą otrzymać fakturę VAT, proszeni są o kontakt z redakcją.