Optički neuritis kao prvi simptom multiple skleroze

Petranović, Andrej

Master's thesis / Diplomski rad

2017

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:239665

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-28**

Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository

zir.nsk.hr

DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Andrej Petranović

Optički neuritis kao prvi simptom multiple skleroze

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2017.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Andrej Petranović

Optički neuritis kao prvi simptom multiple skleroze

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2017.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Klinici za očne bolesti KBC-a Zagreb, na Odjelu za neurooftalmologiju, pod vodstvom docenta Tomislava Vidovića i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2016./2017.

Mentor rada: doc.dr.sc. Tomislav Vidović

Optički neuritis kao prvi simptom multiple skleroze

Andrej Petranović

Sažetak

Optički neuritis pretežito pogađa mlađe odrasle osobe. Najčešći je uzrok akutnog unilateralnog gubitka vida u toj populaciji. No njegova važnost prije svega je u tome da nosi određeni rizik konverzije u multiplu sklerozu. To je potaknulo brojna istraživanja kako što ranije procijeniti rizik za kasniju konverziju u klinički manifestnu multiplu sklerozu, odnosno kako to usporiti ili spriječiti. Takav se oblik naziva tipičnim i tretira se kao klinički izolirani sindrom. Uzrok tipičnog optičkog neuritisa povezan je s demijelinizacijskim oštećenjima vidnog živca. Osim naglog pada vidne oštrine vrlo različitog opsega, javljaju se i poremećaji ostalih funkcija vida, kontrastne osjetljivosti, vidnog polja i kolornog vida. Gotovo u svih bolesnika javlja se retrobulbarna i periorbitna bol, izraženija pomicanjem oka, te određene zjenične nenormalnosti. Dijagnoza je klinička, no uz dodatna testiranja vidnih funkcija, poželjno je obaviti još neke pretrage. Analiza cerebrospinalnog likvora posebno je bitna kada postoje atipična obilježja optičkog neuritisa koja sugeriraju drugačiju etiologiju. Magnetska rezonancija ima značajniju prognostičku od dijagnostičke vrijednosti. Ona se jasno dokazala zasad najboljim samostalnim prediktorom rizika za kasniji razvoj multiple skleroze. U završnom istraživanju nakon 15 godina praćenja Optic Neuritis Treatment Trial grupe, 72% bolesnika s abnormalnim početnim nalazom MR mozga razvilo je MS, dok je samo 25% onih s početnim normalnim nalazom razvilo MS. Rizik je bio najizraženiji u prvih pet godina. Zbog toga se u praćenju bolesnika preporučuje raditi godišnje preglede magnetskom rezonancijom kroz najmanje pet godina. I drugi nalazi i metode, poput oligoklonalnih traka u likvoru, nekih serumskih i likvorskih biomarkera, pa i demografskih čimbenika ili anamneze pozitivne na ranija demijelinizacijska zbivanja, pokazala su određenu sposobnost predviđanja progresije bolesti, samostalno ili u kombinaciji s nalazom magnetske rezonancije. Budući da je kod tipičnog optičkog neuritisa čest spontani oporavak bez specifične terapije, nije lako odrediti koga ipak treba liječiti i na ovom području još vladaju mnoge kontroverze i stavovi nisu usuglašeni. Procijenjeni rizik pomaže u odluci. Kortikosteroidna terapija je pokazala kratkoročnu učinkovitost u visokim početnim intravenskim dozama bržim oporavkom vidnih funkcija. No dugoročna dobrobit ni oporavka vida niti sprječavanja ili odgađanja razvoja multiple skleroze nije dokazana. Tome svakako treba pridodati sve češće ukazivanje znanstvene zajednice na neurodegenerativan učinak koji kortikosteoidi mogu imati. U visoko rizičnih bolesnika valja razmotriti opciju ranog uključivanja imunomodulatornog liječenja budući da se pokazalo da u odnosu na kortikosteroide imaju dugoročnije pozitivne učinke na pojavu relapsa i smanjenje rizika od razvoja multiple skleroze, iako dugoročni protektivni utjecaj na razvoj invaliditeta nije dokazan.

Ključne riječi: optički neuritis, multipla skleroza, rizik konverzije

Optic neuritis as a first symptom of multiple sclerosis

Andrej Petranović

Summary

Optic neuritis mainly affects younger adults. It is the most common cause of acute unilateral vision loss among this population. However, his importance is primarily that it carries a certain risk of conversion to multiple sclerosis. This has prompted numerous studies to assess risk of conversion to clinically definite multiple sclerosis, how to slow it down or prevent it. Such a form is termed typical and is considered as clinically isolated syndrome. Cause od typical optic neuritis is associated with demyelinating lesions of optic nerve. Apart from the sudden drop in visual acuity of various extent, there are also disturbances of other visual functions, such as contrast sensitivity, visual fields and color vision. Periorbital and retrobulbar pain, worsened by eye movement, and certain pupillar abnormalities are present in almost all patients. Diagnosis is a clinical one, still with additional visual function testing, it is desirable to perform other investigations. Cerebrospinal fluid analysis is particulary important in the case of optic neuritis with atypical features which suggests other etiologies. Magnetic resonance imaging has a more significant prognostic than diagnostic value. So far, it has been clearly demonstrated for the best independent risk predictor for later development of multiple sclerosis. In the final research of the Optic Neuritis Treatment Trial group, after 15 years of follow-up, 72% of patients with abnormal baseline brain magnetic resonance imaging developed multiple sclerosis, while only 25% of those with initial normal findings developed multiple sclerosis. Risk was most pronounced during first five years. Therefore, yearly magnetic resonance examinations are recommended, at least during first five years of follow-up. Other methods and investigations, such as oligoclonal bands in cerebrospinal fluid, some serum and cerebrospinal fluid biomarkers, even demographic factors or history suggestive of a demyelinating event in the past, showed significant predicition capability of disease progression, individually or in combination with magnetic resonance findings. Since spontaneous recovery is common in typical optic neuritis even without specific therapy, it is not easy to determine who has to be treated and in this area still exist many controversies and the attitudes are not harmonized. The estimated risk helps in the decision. Corticosteroid therapy with high initial intravenous doses showed short-term efficacy in faster recovery of visual functions. However, no long-term benefit in visual recovery, prevention or delay of the multiple sclerosis development has been demonstrated. Relating to that, it should be mentioned that scientific community is increasingly pointing out the neurodegenerative effect that corticosteroids may have. In high risk patients early immunomodulatory treatment should be considered, since it has been shown that in relation to corticosteroids there are longer-term positive effects on relapse and reduced risk of developing multiple sclerosis, although the long-term protective effect on disability development is not proven.

Keywords: optic neuritis, multiple sclerosis, conversion risk

SADRŽAJ

1. **Uvod**.....1
2. **Epidemiološke značajke optičkog neuritisa**.....2
3. **Klinička obilježja**. 3
4. **Klinička obilježja atipičnog optičkog neuritisa**.....9
5. **Metode evaluacije**.....10
6. **Rizik razvoja multiple skleroze nakon inicijalne epizode optičkog neuritisa**.....12
   - **6.1.** Magnetska rezonancija kao najtočniji prediktor rizika.....13
   - **6.2.** Dodatne metode procjene rizika za razvoj MS.....14
7. **Liječenje optičkog neuritisa**.....22
8. **Zaključak**.....29
9. **Zahvale**.....30
10. **Literatura**.....31
11. **Životopis**.....37

1. Uvod

Optički neuritis (ON) općenit je naziv za upalno stanje vidnog živca raznih etiologija. Nakon glaukoma, ovo je najčešća optička neuropatija u oftalmološkoj praksi (1). Tipično se javlja u akutnom obliku i najčešće u mladih i mlađih odraslih osoba u dobi između 15 i 49 godina (2,3). Njegova važnost, između ostalog, leži u činjenici da je u toj populaciji ON najčešći uzrok akutnog unilateralnog gubitka vida (4). ON je u izrazitoj povezanosti s multiplom sklerozom (MS). ON se javlja kao prva prezentacija MS-a u 15-20% pacijenata, a u polovice bolesnika u nekom periodu bolesti (1,5,6).

Oko sistemske nozologije termina optičkog neuritisa i dalje ima malo konsenzusa (7). Korištenje različitih klasifikacijskih sustava, ovisno o istraživanju, može dovesti do zabuna u interpretaciji zaključaka. Klinička podjela je ipak jasna i uključuje tipični i atipični oblik, gdje tipični podrazumijeva povezanost s multiplom sklerozom (MS) ili je njena početna prezentacija kada se klasificira kao demijelinizirajući klinički izolirani sindrom (CIS) s rizikom prelaska u MS-u (7). Izraz tipični ukazuje kako je demijelinizacija najčešći poznati uzrok ON-a. Dakle, i klinička podjela već sugerira etiološku podlogu bolesti. Prema etiološkoj podjeli ON možemo podijeliti u imunološki posredovani ON, koji se dalje može subklasificirati u nekoliko tipova uključujući ON povezan s MS-om (MS-ON) i ON povezan s optičkim neuromijelitisom (NMO; NMO-ON), zatim ON povezan sa sistemskim poremećajima (bolesti vezivnog tkiva, granulomatozne bolesti, sistemske infekcije), te naposlijetku idiopatski ON bez prisutne sistemske bolesti (rekurentni izolirani ON, kronično-relapsna inflamatorna optička neuropatija, izolirani ili monosimptomatski ON) (7). Vidljivo je kako naziv demijelinizirajući ON nije najbolji, budući da su i NMO-ON i MS-ON uzrokovani demijelinizacijom i zahtijevaju različit pristup. Isto tako, i drugi rjeđi uzroci mogu uzrokovati demijelinizaciju vidnog živca poput infekcija, parainfektivnih i paravakcinalnih autoimunih odgovora, te vaskulitisa kao što je sistemski eritematozni lupus (8). U ovom će se radu izraz optički neuritis (ON), te izraz demijelinizacijski ON korisititi u kontekstu akutnog ON-a povezanog s MS-om ili klinički izoliranim sindromom (CIS) kao prvom pojavom simptoma indikativnih za MS. Nadalje, prema oftalmoskopskom nalazu, ON se može referirati kao anteriorni, ukoliko je prisutna oteklina vidnog živca, odnosno retrobulbarni ON kad je oftalmoskopski nalaz uredan.

Zbog navedene sklonosti ON-a da se javi kao prva pojava simptoma indikativnih za kasniji razvoj MS, provedena su brojna istraživanja kojima je bio cilj utvrditi najbolje moguće

prediktore takvog razvoja događaja. Iako se nalaz snimke mozga magnetskom rezonancijom već više puta potvrdio kao najbolji stratifikacijski marker rizika za konverziju u MS i dugoročni invaliditet (9-11), otkrivene su i brojne druge kliničke i parakliničke metode ili pretrage za koje se pokazalo da mogu bitno doprinijeti točnijem predviđanju rizika za egzacerbaciju bolesti, odnosno progresiju ON-a u MS. Osim toga, u posljednjim su se desetljećima dogodila brojna zanimljiva otkrića u pogledu razjašnjavanja patofiziološke pozadine ON-a, a te su spoznaje iskorištene u daljnjim istraživanjima terapijskih mogućnosti. U pogledu terapije akutnog optičkog neuritisa i danas vladaju mnoge kontroverze i stručni stavovi nisu usuglašeni. Ipak, najčešće su u uporabi kortikosteroidi, a zatim i imunomodulirajući lijekovi koji su pokazali kratkoročne pozitivne učinke na oporavak vidne funkcije i odgađanje razvoja MS nakon ON.

Budući da će se u ovom radu često spominjati ONTT istraživanje, u uvodu još valja spomenuti kako je, što se tiče istraživanja optičkog neuritisa, sva svjetska znanstvena i stručna pozornost posljednjih godina bila usmjerena upravo na Optic Neuritis Treatment Trial (ONTT), multicentrično, prospektivno kohortno istraživanje. ONTT se razvio u svrhu evaluacije djelotvornosti liječenja steroidima za akutni ON te istraživanje odnosa između ON i multiple skleroze (12). ONTT je provedeno kao randomizirano, klinički kontrolirano istraživanje koje je uključivalo 457 bolesnika iz 15 kliničkih centara u Sjedinjenim Državama između 1988. i 1991. godine. Godinama nakon toga, na temelju tog istraživanja i daljnjeg kontinuiranog 15-godišnjeg praćenja bolesnika, publicirano je više od 30 znanstvenih članaka (13). Time je ovo istraživanje postalo referentna točka za brojna daljnja istraživanja i dalo je značajan doprinos današnjim saznanjima o ON-u.

2. Epidemiološke značajke optičkog neuritisa

Akutni optički neuritis (ON) tipično pogađa mlađe odrasle osobe u dobi između 15 i 49 godina, s vrhom incidencije oko 30 godina (2,3). U ONTT istraživanju u kojem su sudjelovala 448 bolesnika, češće su u 77% bile pogođene žene, a srednja dob bolesnika je bila 32 ± 7 godina. 85% bolesnika bili su bijelci (3).

Incidencija unilateralnog ON se, globalno gledajući, proteže između 1-5/100 000 godišnje (2,7,14). Predominantno zahvaćanje žena, osim u navedenom sjevernoameričkom istraživanju, uočeno je i u kohortama bolesnika sa sjevera Europe gdje je omjer iznosio 1:3

(15,16), no ne i kod Azijata. U Japanu su žene tek nešto više zahvaćene (1:1.22), što sugerira da rasne razlike vjerojatno postoje (17). Rezultati meta-analize optičkog neuritisa na sjevernoj hemisferi pokazali su češće pojavljivanje bolesti u proljeće, te kod onih koji žive sjevernije i koji imaju sjevernoeuropsko podrijetlo (18).

U Hrvatskoj je provedeno retrospektivno istraživanje koje je ispitalo epidemiološke značajke monosimptomatskog ON na širem području grada Rijeke. Češće obolijevanje žena u odnosu na muškarce nije bilo izrazito (1, 66:1), a ukupna incidencija je iznosila 2, 18:100 000 stanovnika na godinu. Ispitani su, također, mogući utjecaji meteoroloških faktora na incidenciju ON-a, poput srednje godišnje i mjesečne temperature, vlažnosti zraka, insolacije i mjeseca rođenja, no nisu nađene značajne korelacije (19).

3. Klinička obilježja

Dominantan simptom akutnog optičkog neuritisa je monookularni gubitak vida. Izvješća pokazuju da se javlja u gotovo 90% pacijenata (20). Razvija se tijekom nekoliko sati ili dana. Progresija gubitka vida tijekom više od 14 dana je atipično i sugerira druge vjerojatnije uzroke ovog stanja. Bilateralno zahvaćanje očiju je tipično i puno češće (72%) u djece mlađe od 10 godina (21). Opseg gubitka vida varira od minimalnog do potpunog izostanka percepcije svjetlosti. Tako je u ONTT istraživanju, raspodjela težine oštećenja vidne oštrine nakon akutnog napada ON bila slijedeća: 6/6 u 11%, 6/7.5 do 6/12 u 25%, 6/15 do 6/57 u 29%, 6/60 do 6/240 u 20%, brojanje prstiju u 4%, mahanje ruke u 6%, percepcija svjetlosti u 3% i izostanak percepcije svjetlosti u 3% (3).

U velike većine bolesnika unutar 4-6 tjedana dolazi do spontanog, no ne uvijek i potpunog oporavka vida, nakon čega se oporavak nastavlja sporijim tempom kroz idućih godinu dana, te u više od 90% dolazi do dobrog oporavka vida (vidna oštrina 6/12 ili bolja) (22). Kod nekih zaostaju oštećenja vidnih funkcija koja su obično suptilnije naravi i teško se evaluiraju konvencionalnim pretragama, pa se otkrivaju samo na osnovu pacijentovog subjektivnog dojma vida slabije kvalitete (23).

Uz gubitak vida tipično se javlja retrobulbarna i periorbitna bol koja postaje izražena pomicanjem oka. Bol je uglavnom blaga, te ponekad zna biti prvi simptom prethodeći gubitku vida jedan ili dva dana, no može se javiti i usporedno ili nakon što vid počne slabiti (3). Iako bol nije specifična za akutni optički neuritis, već se javlja i kod drugih optičkih neuropatija,

ona svakako pomaže u diferencijalnoj dijagnozi. S obzirom na učestalost boli kod ON koja iznosi i više od 90% (3), a tek u 12% kod anteriorne ishemičke optičke neuropatije, njezina pojava, odnosno odsutnost ostaje bitno diferencijalno obilježje (24).

U pogledu patofiziološke podloge boli još nema usuglašenog stava. Dok neki pretpostavljaju da je sama upala i edem ovojnice vidnog živca inervirane granama trigeminalnog živca povezana s boli (25), drugi tvrde da je ključna trakcija polazišta gornjeg i medijalnog ravnog mišića po inflamiranoj ovojnici vidnog živca na orbitnom vrhu (26). Isti autor bol u oku i bez njegovog pomicanja objašnjava stalnim električnim izbijanjima u ekstraokularnim mišićima koji održavaju oko u primarnoj poziciji, te konstantnim mikrosakadama i mikrotremorom oka i bez nečijeg subjektivnog osjećaja pomicanja oka. I recentnija istraživanja pokazuju kako je bol pri pokretanju oka povezana s mehaničkom iritacijom upaljene ovojnice vidnog živca. Naime, istraživano je ima li korelacije između područja abnormalnih pojačanih signala na MR snimci vidnog živca i obrasca boli kod akutnog optičkog neuritisa. Utvrđena je visoka učestalost (92%) boli povezane s pokretanjem oka kada je bio zahvaćen orbitni segment živca, odnosno visoka učestalost (76%) odsustva takve boli kad orbitni segment nije bio zahvaćen (27). Analogno ovoj teoriji, autori zaključuju da odsustvo boli pri pomicanju oka sugerira da je upala vidnog živca ograničena na kanalikularni i intrakranijalni dio vidnog živca.

Kolorni vid je gotovo uvijek oštećen i obično mnogo teže od same vidne oštrine (25,28,29). Stoga je pregled kolornog vida važan pri dijagnosticiranju optičkog neuritisa u pacijenata s manjim gubitkom vida (28,30). Čak i kad je vidna oštrina bila 6/6 i bolja, rezultati istraživanja na Ishiharinim pseudoizokromatskim tablicama ukazivali su na diskromatopsiju u gotovo 51% (3). U detektiranju diskromatopsije Farnsworth-Munsell 100-Hue test se pokazao osjetljivijim i specifičnijim od Ishiharinih pseudoizokromatskih tablica, (31) iako su one i dalje češće u kliničkoj upotrebi. U ONTT istraživanju, Ishiharine pseudoizokromatske tablice registrirale su poremećen kolorni vid u 88%, dok je s Farnsworth-Munsell 100-Hue testom to bilo u 94% bolesnika (3). Brojna su istraživanja provedena kako bi se utvrdilo postoje li selektivna, odnosno znatnija oštećenja određenih kromatskih kanala. Istraživači ONTT projekta opisali su kako je miješani kolorni deficit bio predominantan (i plavo-žuti i crveno-zeleni). No, oštećenja plavo-žutog spektra boja su bila malo češće u akutnoj fazi, a crveno-zelena nakon šest mjeseci (32). Provedena su i druga istraživanja u kojima su korištene psihofiziološke metode ispitivanja (33,34); kao i elektrofiziološke (35), no podaci su pokazali da se ne može tvrditi da je u plavo-žutom putu oštećenje jače od

crveno-zelenog, ni obratno. Jasan nedostatak u mogućnosti uopćavanja podataka nađenih u radu Jacksona i suradnika je mali broj ispitanika, njih devet. Također, Barbur i suradnici koristili su i ispitivanje zjeničnog odgovora kao metodu u procjeni zahvaćenosti kolornog vida (36). Utvrdili su da je abnormalan zjenični odgovor kod pacijenata s ON izraženiji na kromatski stimulus u odnosu na akromatski, a Moro i suradnici da takav i ostaje čak i nakon oporavka vida (34). Oba su rada pronašla i da je osjetljivost na boje snažnije pogođena od kontrastne osjetljivosti.

No, neka recentnija istraživanja pokazuju da u crveno-zelenom putu ipak postoji izraženije oštećenje (37,38). Budući da su se razvile tehnike za selektivnije ispitivanje kolornog vida izoliranjem kromatskih kanala, kvalitetnije se može evaluirati diskriminacija boja unutar parvo- i koniocelularnog neuralnog puta (30). Flanagan i Zele su svojim istraživanjem utvrdili da bolesnici s demijelinizirajućim bolestima, MS-om i/ili ON-om, pokazuju selektivno jače vidne deficite za boje nego za kontrastnu osvijetljenost, te za boje crveno-zelenog spektra nego za plavo-žutog.To sugerira izraženiju štetu uzrokovanu demijelinizacijom unutar neuralnog puta za boje, kako parvocelularnog (crveno-zeleni spektar), tako i koniocelularnog puta (plavo-žuti), nego u magnocelularnom putu (kontrastna osjetljivost). Ovi su rezultati kasnije i potvrđeni korištenjem stimulusa sa širom prostorno-vremenskom frekvencijom što je osjetljivija metoda za otkrivanju prisutnih vidnih deficita (39).

Kontrastna osjetljivost je veoma osjetljiv marker za optički neuritis i velika pomoći u postavljanju dijagnoze, budući da se može relativno jednostavno ispitati. Danas se koriste Ginsburgov test, Pelli-Robsonove kartice, Cambridge rešetke niskog kontrasta i Ardenove prugaste rešetke. Gotovo svi bolesnici sa smanjenom vidnom oštrinom i/ili ispadima vidnog polja, također su imali poremećen kolorni vid i kontrastnu osjetljivost, a između navedenih vidnih funkcija, kontrastna osjetljivost je imala najveću prevalenciju abnormalnih rezultata (3,20). U bolesnika s vidnom oštrinom manjom od 6/6, u više od 99% je i test kontrastne osjetljivosti pokazao odstupanja od normalnog rezultata. Čak i kod onih s vidnom oštrinom 6/6 ili boljom, rezultati kontrastne osjetljivosti nisu bili normalni u 87% (3). Ovakvi podaci sugeriraju kako oftalmolog može zaključiti da ON nije izgledna dijagnoza ukoliko nakon ispitavanja kontrastne osjetljivosti rezultati budu normalni, naročito u slučaju kad je vidna oštrina lošija od 6/6. Čak i kad je nakon 6 mjeseci došlo do oporavka većine vidnih funkcija, to je najrjeđe bio slučaj s kontrastnom osjetljivošću. Prevalencija abnormalnih nalaza kontrastne osjetljivosti nakon pola godine je iznosila 56%, što je bilo 2.2 puta češće u odnosu

na abnormalne nalaze vidne oštrine, odnosno 1.5 puta češće u odnosu na takve nalaze kolornog vida (20). Čak i kad se vidna oštrina oporavila do razine 6/6 ili bolje, ostale vidne funkcije su ostale oštećene, u čemu je i dalje prednjačila kontrastna osjetljivost (46% abnormalnih nalaza u odnosu na 26% kolornog vida, odnosno 20% nalaza ispada vidnog polja) (40).

Za liječnika u kliničkoj praksi detaljni podaci o tipičnim obrascima ispada vidnog polja u bolesnika s ON-om od velikog su dijagnostičkog i diferencijalno-dijagnostičkog značaja. S tim su ciljem posljednjih desetljeća obavljena mnoga istraživanja. S obzirom da demijelinizirajući plakovi mogu zahvatiti različite dijelove vidnog živca, gotovo se svaki ispad vidnog polja može javiti u ON-u, uključujući centralni i cekocentralni, arkuatni, altitudinalni, difuzni, pa čak i bitemporalni ili unilateralni heminanopski ispadi i asimetrična gornja nazalna kvadrantopsija (23,41). Pokušano je utvrditi postoji li neki obrazac ispada vidnog polja s obzirom na lokalizaciju abnormalnih lezija imbibiranih kontrastom na MR snimci. U bolesnika koji su imali takve lezije imbibirane kontrastom samo na orbitnom dijelu optičkog živca, zapaženi su centralni (28%), difuzni (38%), arkuatni (31%) i nazalni (3%) ispadi vidnog polja. Kod pacijenata s demijelinizirajućim lezijama imbibiranih gadolinijem na kanalikularnom dijelu živca, zapaženi su centralni (57%), difuzni (14%) i arkuatni (29%) ispadi. Lezije imbibirane kontrastom u intrakranijskom dijelu pokazala su centralne (25%), difuzne (12%), arkuatne (25%) i temporalne (25%) ispade. Kao što je i vidljivo, nijedan ispad vidnog polja nije pokazao značajan obrazac pojavljivanja s obzirom na lokalizaciju demijelinizacijskog oštećenja, osim temporalnog ispada vidnog polja kod intrakranijske lezije (P =0.04) (27).

Ipak, oslanjajući se samo na perimetrijska mjerenja, pokazano je da se neki ispadi javljaju s frekvencijom većom od ostalih. Raniji su podaci o tome bili donekle proturječni, naročito što se tiče učestalosti centralnih skotoma. Prije ONTT istraživanja, centralni skotomi su smatrani tipičnim nalazom u ON (42). ONTT istraživanje je potvrdilo veliku varijabilnost ispada vidnog polja u ON-u, no kao najčešći nalaz nađen je difuzni ispad vidnog polja sa 48.2% (43). Slijedili su lokalizirani ispadi, kao što su altitudinalni i defekti snopa živčanih vlakana s učestalošću od 20.1%, dok su centralni i cekocentralni skotomi činili 8.3% ispada. (43) Zanimljivo je zapaziti da je 13.2% bolesnika praćeno godinu dana od epizode ON-a imalo dokaze hijazmatskih i retrohijazmatskih ispada, te da je čak 75.7% onih s retrohijazmatskim oštećenjima imalo abnormalan početni MR nalaz u usporedbi s 46% bez takvog oštećenja (44). U jednom novijem istraživanju (39), učestalost centralnih i

paracentralnih skotoma se razlikuje u odnosu na ranija istraživanja koja su koristila automatsku perimetriju, kao što je spomenuto ONTT istraživanje. U tom su istraživanju kao najčešći ispadi u zahvaćenom oku pronađeni centralni skotomi (41%), zatim defekti snopa živčanih vlakana(29%), te paracentralni skotomi (14%). Ovakve razlike mogu biti posljedica drugačije metodologije i klasifikacije ispada vidnih polja. Perimetrija suprapraga (*supratreshold)* korištena u tom istraživanju vjerojatno je manje osjetljiva na suptilnije ispade u odnosu prema *treshold tj*. prag perimetriji koju su rabili u ONTT istraživanju. Također, ako u ONTT istraživanju testiranje vidnog polja zbog slabe vidne oštrine nije bilo izvedivo ili se veliki skotom protezao izvan 30° vidnog polja, ispad je klasificiran kao difuzni (43). S druge strane, takvi su slučajevi u ovom istraživanju klasificirani kao centralni ispadi. No, kada su reklasificirali svoje rezultate prema metodologiji korištenoj u ONTT-u, frekvencija centralnih ispada se spustila na 27%, a difuznih povisila na 22%. Zadržavši 29% ukupnih ispada vidnog polja, defekti snopa živčanih vlakana prestigli su po učestalosti centralne ispade. Ipak, i nakon ovakve klasifikacije i dalje je ostala značajna razlika u frekvenciji centralnih i paracentralnih ispada u odnosu na ONTT istraživanje (39). Objašnjenje je možda u znatno višoj prostornoj rezoluciji korištene strategije suprapraga u odnosu na prag perimetriju. Nadalje, moguće je da je u ONTT istraživanju došlo do iskrivljenja rezultata zbog selekcijskog otklona ispitanika, budući da su svi bolesnici s normalnim vidnim poljem isključeni iz analize. Zanimljivo je zapaziti da je većina bolesnika imala ispade vidnog polja i u oku bez optičkog neuritisa. Postotak ispada u nezahvaćenom oku varira u različitim istraživanjima između 35 i 69% (39,43). U ONTT istraživanju najčešći nalaz u susjednom oku je bio ispad ruba periferije, a zatim difuzni ispadi. 62% ovih ispada klasificirani su kao minimalni (39). U drugom su istraživanju od difuznih ispada češći bili defekti snopa živčanih vlakana. Moguće objašnjenje za detektirane ispade u susjednom oku je preegzistirajući demijelinizacijski plak vidnog živca. No budući da bi se u tom slučaju uglavnom očekivala trajna oštećenja vidnog živca, a tijekom praćenja nakon šest mjeseci i godine dana u velike većine je došlo do oporavka tih i drugih abnormalnosti, to je vjerojatno kod samo manjeg broja bolesnika (45). Takvi nalazi upućuju na prethodno istodobno zahvaćanje oba oka upalom različitog intenziteta, vjerojatnije nego na raniji subklinički napad optičkog neuritisa u kontralateralnom oku.

Najčešća klinička procjena zjenične funkcije kod lezija vidnog živca temelji se na ispitivanju relativnog pupilarnog defekta (RAPD) koji se još naziva i Marcus Gunnova zjenica (34). On se pojavljuje kod oštećenja prednjeg vidnog puta prije hijazme, a

jednostavno se ispituje metodom naizmjeničnog osvjetljavanja očiju. Obilježava ga smanjena amplituda zjenične svjetlosne reakcije, produljeni period latencije i proširenje zjenice pri kontinuiranom osvjetljenju što sve ukazuje na smetnje provođenja (46). Dokazivanje RAPD-a je najkorisnije kod optičkog neuritisa budući da se gotovo beziznimno javlja kod unilateralnog ON-a. Njime se može razlikovati oštećenje oštrine u ON-u od cistoidnog makularnog edema ili centralne serozne retinopatije (46). Dobro je generalno pravilo da bolesnici kod kojih se sumnja na ON moraju imati RAPD na zahvaćenom oku (1). Iznimka od tog pravila bio bi simetrični bilateralni ON, ili prisutne organske smetnje u kontralateralnom oku (1,47). Ukoliko je RAPD odsutan kod unilateralnog ili asimetričnog gubitka vida ili ispada vidnog polja, dijagnoza ON-a je veoma nesigurna i može se postaviti samo uz izniman oprez (1,48). Tome u prilog ide i podatak da je pozitivan RAPD bio jedan od kriterija uključivanja ispitanika u ONTT istraživanje (3). Iako se rijetko izvodi, RAPD se može ispitati i kvantitativnom metodom preko niza filtera neutralne gustoće sve veće jakosti (34). Oni se stavljaju pred asimptomatsko oko dok zjenična konstrikcija izazvana alternirajućim svjetlom ne bude jednaka u oba oka. RAPD se izrazi preko log jedinica kao odraz atenuacije svjetla potrebne za jednaku amplitudu konstrikcije zjenica u oba oka (34). Ova tehnika je efektivna dinamička verzija jednostavnog RAPD testa s brojnim prednostima, poput toga da je njome moguće odrediti je li stanje optičke neuropatije stabilno, pogoršava li se ili poboljšava (Barbur 2004b citirano prema Moro (34)).

Prema fundoskopskom nalazu, ON se može podijeliti na anteriorni, ukoliko je prisutna oteklina vidnog živca, odnosno retrobulbarni ON kad je nalaz fundusa normalan. Većinom nalazimo retrobulbarni ON (64.7%), (3) dok kod trećine na nalazu fundusa nalazimo edem optičkog diska. Kada imamo papilitis, vrlo rijetko se javljaju peripapilarna ili krvarenja diska kao i retinski eksudati, a povećanje krvnih žila očne pozadine je minimalno (3). Vitritis se nađe u anteriornom ON koji je uzrokovan infekcijama ili sistemskim upalnim bolestima (sarkoidoza, sifilis, lajmska bolest) (23). Za razliku od drugih uzroka optičke neuropatije (npr. prednja ishemička neuropatija, razna infiltrativna stanja, neuroretinitis), retinski eksudati i krvarenja, neuroretinitis, vitritis ili upala prednje očne sobice se u tipičnom ON-u obično ne nalaze i zahtijevaju što raniju evaluaciju (8).

4. Klinička obilježja atipičnog optičkog neuritisa

Prilikom dijagnosticiranja ON-a bitno je prepoznati radi li se o atipičnoj formi bolesti jer zahtijeva različit dijagnostičko-terapijski postupak, o čemu će detaljnije biti riječi u odgovarajućim dijelovima ovoga rada. Ovdje će se naglasak staviti na obilježja atipičnog ON koja su se pokazala jasno indikativnima za razmatranje nekih drugih etiologija u odnosu na tipični (4,7,49). Prije svega, na to može sugerirati dob manja od 12, odnosno veća od 50 godina. Nadalje, ON se tipično javlja u bijele rase, a rjeđe pu bolesnika afričkog ili azijskog podrijetla. Gubitak vida, iako je nagao, zapravo najčešće progredira kroz nekoliko dana do dva tjedna. Progresija oštećenja vida kroz duže razdoblje je atipično, kao i simultano bilateralno zahvaćanje očiju. Težak gubitak vida (lošiji od 6/60 do gubitka osjeta svjetla) uz koji se ne javlja periokularna bol, a naročito ako ona izostaje tijekom pokretanja očiju, kao i toliko jaka bol da osobu budi iz sna ili perzistiranje boli duže od dva tjedna atipični su simptomi. Ukoliko do oporavka vida ne dolazi unutar više od prva tri tjedna, valja pomišljati na atipični ON. Anamneza pozitivna na neku raniju neoplastičnu bolest, te sadašnji klinički simptomi koji ne ukazuju na MS, već na NMO, bolesti vezivnog tkiva, sarkoidozu ili vaskulitis također su netipični podaci za demijelinizacijski ON. Oftalmoskopski nalaz može biti od velike pomoći, budući da se kod tipičnog ON-a rijetko javlja opsežna oteklina ili krvarenja optičkog diska, izražena retinska krvarenja ili eksudati, te neuroretinitis (4,7,49). Pogoršanje nakon ukidanja ili snižavanja doza steroidne ili imunosupresivne terapije je atipičan znak (49).

Atipični oblik ON-a može se klasificirati u onaj povezan sa sistemskim bolestima kao što su sarkoidoza, bolesti vezivnog tkiva (npr. sistemni eritematozni lupus) ili neki vaskulitis (npr. Wegenerova granulomatoza), te u atipični ON bez sistemske bolesti poput neuromijelitis optika ON-a (NMO-ON) ili kronične relapsne upalne optičke neuropatije ovisne o kortikosteroidima (7). Mnogi bolesnici koji nisu na stalnoj kortikosteroidnoj terapiji mogu imati izolirani ON bez sistemske ili druge neurološke bolesti. U tih se bolesnika dijagnoza solitarnog ili rekurentnog ON-a postavlja retrospektivno nakon dužeg praćenja (50). Kod solitarnog ON-a nalazi za NMO su rijetko seropozitivni (u oko 5%), pa nakon određenog vremena praćenja bolesnika s normalnim početnim MR nalazom, solitarni ON bude česta retrospektivna dijagnoza (51). S druge strane, kod rekurentnog ON-a seropozitivnost na NMO se javlja mnogo češće, u čak 20-30% bolesnika tijekom varijabilnog vremena praćenja između dvije i 12 godina (52). Koliko izazovno i raznoliko može biti postavljanje dijagnoze kod onih s rekurentnim i/ili bilateralnim ON-om, pokazalo je jedno retrospektivno istraživanje

70 takvih bolesnika (53). U grupi s rekurentnim unilateralnim ON-om (*n=47*) konačna je dijagnoza bila MS kod njih 29, kronična relapsna upalna optička neuropatija kod 11, NMO u četiri bolesnika i tiroidna orbitopatija kod troje. Bilateralni ON-a (n=23) je podijeljen na rekurentni (n=15) i nerekurentni (n=8) tip. Najčešće dijagnoze kod rekurentne grupe bile su vaskulitisi i bolesti vezivnog tkiva (n=13) (uključujući lupus, Sjögrenov sindrom i poliarteritis nodosa) i MS u dva slučaja, a kod nerekurentne grupe postinfekcijski ON kod četvero, te sarkoidoza i MS po dva dijagnosticirana slučaja (53).

5. Metode evaluacije

Danas postoje brojne neuroradiološke, elektrofiziološke i biokemijske metode koje pomažu razjasniti patofiziološku pozadinu destruktivnih procesa u ON. U dijagnostici ON-a mogu poslužiti kao dodatni alat, no dijagnoza je prije svega kliničko. Na osnovu tipičnih epidemioloških i kliničkih obilježja koja su ranije opisana, te detaljnog uzimanja anamneze i jednostavnim kliničkim postupcima koje liječnik može ambulantno obaviti, ispitivanjem vidne oštrine, kolornog vida i reakcija zjenica na svjetlost, moguće je postaviti sumnju na ON, a i potvrditi je (25). Postoje i složenije metode za koje je potrebna veća stručnost, više vremena i/ili složenija oprema. Neke oftalmološke pretrage koje je moguće i poželjno izvesti su direktni i indirektni oftalmoskopski pregled očne pozadine, ispitivanje vidne oštrine optotipima, skijaskopijom ili kompjuteriziranom refraktometrijom, istraživanje vidnog polja kvantitativnom perimetrijom; utvrđivanje relativnog aferentnog pupilarnog defekta testom naizmjeničnog osvjetljivanja; pregled kolornog vida Ishiharinim pseudoizokromatskim tablicama ili Farnsworth-Munsell 100-Hue testom (49). Pregled procijepnom svjetiljkom (biomikroskopom) je gotovo uvijek normalan u tipičnom ON. Rijetko se javlja značajnija celularna reakcija, no može se pojaviti nekoliko stanica u staklovini koje prekrivaju optički disk (28). Redovito se koriste i laboratorijski testovi, no oni se češće izvode u atipičnim formama ON, pa će biti spomenuti kasnije.

Liječnik kojemu se javi bolesnik s akutnim gubitkom vida i dokazima unilateralne optičke neuropatije, treba utvrditi radi li se doista o ON ili akutnoj manifestaciji kompresivnog intrakranijskog, intrakanalikularnog ili intraorbitnog procesa. Tu može pomoći kompjuterizirana tomografija (CT), no u evaluaciji bolesnika s ON, CT ima malu ili nikakvu ulogu (28). Iako nije nužna za dijagnozu, preporučuje se da se pretraga mozga magnetskom rezonancijom (MR) učini u svih bolesnika s ON-om, budući da pomaže u evaluaciji rizika od

MS i u donošenju odluke o liječenju (8). MR snimka s gadolinijem kao kontrastom je osjetljiva pretraga, u 95% slučajeva otkriva abnormalna pojačanja signala vidnog živca (54). Također, i na T2 mjerenim snimkama abnormalnosti na vidnom živcu čest su nalaz(55). No najvažnija primjena MR u bolesnika s ON je identifikacija abnormalnosti u bijeloj tvari mozga na tipičnim, predilekcijskim područjima za demijelinizacijska oštećenja. Tipične lokalizacije tih promjena su periventrikularna područja, korpus kalozum, jukstakortikalne na granici sive i bijele tvari, vidni živac, te određene infratentorijske strukture (56). Postojanje takvih lezija ne samo da sugerira dijagnozu ON, nego i demijelinizaciju kao njen uzrok. U nastavku rada će biti detaljnije obrađena važnost MR nalaza s obzirom na stupanj rizika za kasniji razvoj MS.

Analiza cerebrospinalnog likvora također može pomoći u diferencijalno-dijagnostičkoj evaluaciji bolesnika, dakle, poželjna je kad je dijagnoza ON manje izgledna. Radovi pokazuju da su bolesnici sa sumnjom na ON i normalnim početnim MR nalazom češće bili podvrgnuti pretragama likvora u odnosu na one sa slikom CIS-a (57). Nalaz umjerene limfocitne pleocitoze (< 50 stanica/mm^3), normalna ili umjereno povećana koncentracija proteina, te snižena razina glukoze u likvoru tipični su za infektivne uzročnike ili infiltrativne procese, dok se u tipičnom ON javi povišena sinteza gamaglobulina mjerena povećanjem ukupnih imunoglobulina (IgG), kao i pozitivan nalaz oligoklonalnih traka (7). Ipak, koliki značaj može imati nalaz povećanog broja stanica u likvoru, pokazuje istraživanje provedeno na 208 bolesnika praćenih najmanje godinu dana. Nalaz leukocita veći od 4 stanice/mm^3 pokazao se neovisnim čimbenikom kratkoročnog rizika za razvoj klinički definitivne MS u bolesnika sa CIS-om (10). Neka istraživanja pokazuju da je veća vjerojatnost da su u skupini pacijenata s nekom od slika CIS-a, oni s negativnim nalazom oligoklonalnih traka bili bolesnici s ON-om (57). Ipak, to i dalje ne znači da se ne isplati napraviti pretrage likvora na prisutnost oligoklonalnih traka, budući da, kao što će u daljnjem teksu i biti pojašnjeno, pozitivan nalaz oligoklonalnih traka može imati značajnu ulogu u prognozi daljnjeg tijeka bolesti (57-59). Prisutnost oligoklonalnih traka i u likvoru i u serumu nalazimo u sistemskim poremećajima.

U atipičnom ON, u bolesnika starijih od 50 godina, muškaraca ili pozitivnih na alternativnu sekundarnu etiologiju, valja učiniti dodatne serološke pretrage likvora i seruma na neke infektivne uzročnike kao što su sifilis, tuberkuloza, borelioza ili sistemske bolesti poput sistemskog lupusa (SLE) ili vaskulitisa. Rentgenogram srca i pluća može isključiti sarkoidozu kao podležeću bolest (4,8). U atipičnim prezentacijama korisno je napraviti i nalaze poput pune krvne slike, sedimentaciju eritrocita ili C-reaktivni protein, hepatogram,

nalaze bubrežne funkcije, vitamin B12, serumski angiotenzin konvertirajući enzim, antitijela tipična za SLE, te antitijela na akvaporin-4 (AQP4), ovisno o predmnijevanom uzroku (60). AQP4 antitijela imaju visoku visoku osjetljivost (68–91%) i visoku specifičnost (85–99%) za neuromijelitis optiku (NMO), (60) a pozitivna su u 5% slučajeva unilateralnog ON i njihova prisutnost indicira teži relapsni tijek bolesti i vjerojatnost razvoja NMO (50,51). U ON povezanom s NMO moguć je nalaz lezija bijele tvari, no na atipičnim mjestima za MS. Češće su lezije na mjestima visoke ekspresije AQP4 antitijela (61).

Još ćemo spomenuti upotrebu vidnih evociranih potencijala (VEP) kao mogući dio dijagnostičkog postupnika. Kliničko značenje VEP je u relativno objektivnom pokazatelju očuvanosti vidnog puta, no ne mijenja bitno dijagnostički stav ili plan liječenja (25,47). VEP su gotovo uvijek abnormalni pokazujući za demijelinizaciju tipično produljene latencije vala P100 na oko 140 ms, no to nije patognomoničan nalaz za ON, tako da ne može pomoći u razlikovanju različitih optičkih neuropatija (47,61,62). Nalaz takve produljene latencije je trajan bez obzira na subjektivan oporavak vidne funkcije ostavljajući tzv. neurofiziološki ožiljak. Pomoću VEP-a moguće je također ustanoviti radi li se o poremećaju vidne funkcije na novou vidnog živca ili makule (makulopatija ili ambiopija) (46). Konvencionalni VEP punog polja (full-field) je dominantno odraz makularnog odgovora zbog veličine područja koje zauzima u kortikalnoj prezentaciji. S druge strane, multifokalni VEP (mfVEP) omogućava simultano snimanje više regija vidnog polja i time mnogo veće presječno područje vidnog živca, te zato i precizniju evaluaciju funkcija vidnog puta (63,64).

6. Rizik razvoja multiple skleroze nakon inicijalne epizode optičkog neuritisa

Središnji dio ovog rada bavi se pitanjima vezanima uz nastup akutnog ON kao prvog simptoma MS, dakle u odsutnosti jasnih znakova za njenu dijagnozu, i tada se referira kao idiopatski, monosimptomatski ili kao izolirani klinički sindrom. Jasno je kako se, slijedom toga, nameće još veća važnost utvrđivanja načina što ranije procjene rizika za kasniju konverziju u klinički manifestnu MS, odnosno načina usporavanja ili sprečavanja istog.

Izrazita povezanost ON i multiple skleroze vidljiva je po tome što je ON prva prezentacija MS-a u 15-20% pacijenata, a u polovice bolesnika se javi u nekom periodu tijekom bolesti (5,65,66). Važnost identificiranja pojedinaca s povećanim rizikom za konverziju u MS, leži u činjenici da su brojna istraživanja pokazala moguću korist rane imunomodulatorne terapije u

bolesnika s CIS-om, uključujući ON (67-72). U nastavku će biti istaknuti rezultati istraživanja koja su višekratno potvrdila upotrebu magnetske rezonancije kao najboljeg alata za predviđanje rizika za progresiju ON-a u multiplu sklerozu. Također, i kod manjeg broja pacijenata s normalnim MR nalazima s vremenom dođe do egzacerbacije bolesti i zbog toga su pokrenuta mnoga istraživanja kako bi se utvrdili dodatne metode kojima možemo predvidjeti tijek bolesti.

6.1. Magnetska rezonancija kao najtočniji prediktor rizika

Nalaz snimke mozga magnetskom rezonancijom već se više puta potvrdio kao najbolji stratifikacijski marker rizika za konverziju u MS (9-11,73). Demijelinizacijske promjene se prikazuju u T2 mjerenim slikama protonskim i FLAIR-snimkama (*fluid attenuated inversion recovery*) magnetske rezonancije, te imbibicijom pomoću gadolinija kao kontrasta. Tipične lokalizacije tih promjena su periventrikularna područja, korpus kalozum, jukstakortikalne na granici sive i bijele tvari, optički živac, te određene infratentorijske strukture (56).

U ONTT istraživanju tijekom 15 godina praćenja u intervalima od 5 godina napravljena su tri istraživanja. Prema njihovim zaključcima, MR mozga je koristan prediktor multiple skleroze i trebalo bi je uključiti u procjenu rizika budućih neuroloških zbivanja u MS i kao pomoć u donošenju terapijskih odluka. Na početku istraživanja gotovo je polovica (48.7%) pacijenata imalo lezije bijele tvari karakteristične za demijelinizacijsku bolest (3). Dvogodišnji rizik razvoja klinički definitivne MS iznosio je 3% s inicijalnim normalnim MR nalazom, a 36% u bolesnika s početnih dvije ili više lezija u bijeloj tvari. Četverogodišnji rizik je iznosio 13% ako je početna MR snimka mozga bila normalna, 35% ako su pronađene jedna ili dvije abnormalnosti u bijeloj tvari mozga, a 50% ako ih je bilo tri ili više (3,74). Nakon pet godina praćenja, sveukupan rizik progresije u MS neovisno o primljenoj terapiji bio je 30%, kod onih s i bez MR lezija. Bolesnici s normalnim MR nalazom su i dalje znali razviti MS (16%), no u mnogo manjoj mjeri u usporedbi s bolesnicima s tri ili više lezija (51%), (75).

U jednom drugom istraživanju, udio onih koji su nakon izoliranog ON razvili MS tijekom sedmogodišnjeg perioda a imali su negativan MR iznosio je 58% što je visok postotak u odnosu na navedeno ONTT istraživanje, kao i neka druga (76). Razlog tome ostaje nejasan, iako ga autori objašnjavaju dužim periodom praćenja u odnosu na neka druga istraživanja, gdje je praćenje bolesnika bilo pet godina, a maksimalni udio konverzije u MS je bio 23.8% (77) ili 14.28% u jednoj tajvanskoj grupi. (Lin et al 2006. citirano prema Kalinowska (76).

No, ta posljednja grupa je bila starije srednje starosne dobi (41.2 godina prema 29.8) kada je generalno govoreći MS manje česta, što autori također navode kao razlog toliko više stope konverzije u MS.

Rezultati ONTT istraživanja nakon 10 godina pokazali su sveukupan rizik za progresiju u MS od 38%. Bolesnici s jednom ili više lezija na početnom nalazu magnetske rezonancije imali su rizik 56% u odnosu na 22% kod onih bez početnih lezija. Promatrajući to iz druge perspektive, gotovo polovica (44%) s nekom MR lezijom na početnom nalazu, neće razviti MS nakon deset godina. S nižim desetogodišnjim rizikom progresije do MS kod onih s normalnim MR nalazom, bili su povezani muški spol i papilitis, kao i neka obilježja atipičnog ON-a – gubitak vida do razine izostanka osjeta svjetla, odsutnost periorbitne boli, oftalmoskopski nalaz peripapilarnih krvarenja diska, te retinskih eksudata (78). Desetogodišnji rizik se, dakle, pokazao značajno većim ako je bila i jedna lezija na MR snimci. Veći broj lezija nije primjetno povećavao rizik.

U konačnom istraživanju praćenja ONTT grupe, nakon 15 godina 72% pacijenata s abnormalnim nalazom MR mozga je razvilo MS, dok je to bio slučaj kod 25% onih s normalnim početnim MR nalazom (9). Kumulativni rizik je iznosio 50% tijekom 15-godišnjeg razdoblja. Kod onih bez MR lezija na početnoj snimci, rizik je bio najizraženiji u prvih 5 godina kada je spomenutih 16% bolesnika razvilo MS, odnosno pokazana je veoma mala vjerojatnost za konverziju nakon više od deset godina praćenja, budući da je do tada već 22% od ukupnih 25% razvilo MS.

6.2. Dodatne metode procjene rizika za razvoj MS

Iako navedeni rezultati ukazuju da je kod početnog normalnog nalaza MR rizik za razvoj MS-a relativno malen, u nekih ipak dolazi do njenog razvoja. Stoga je klinički izvanredno važno utvrditi koji su dodatni faktori rizika kako bismo na vrijeme takve pojedince prepoznali. U nastavku će biti spomenuta neka takva istraživanja.

Marques i suradnici (77) proveli su retrospektivna istraživanja kojima je cilj bio procijeniti rizik za razvoj MS kod pacijenata s ON i normalnim početnim nalazom MR mozga, te identificirati pojedince s povećanim rizikom konverzije. Iako je istraživanje retrospektivne naravi i uzorak ispitanika manji (42), zbog njene kvalitetne metodologije, rezultate svakako valja razmotriti i uzeti u obzir u kliničkoj praksi. Ukupno su uključena 42 pacijenata, a

srednje vrijeme praćenja bilo je 5.3 godine. Ukupno je desetero razvilo MS, 70% njih unutar prve tri godine praćenja, a svi tokom prvih pet godina. Utvrđeni rizik tijekom petogodišnjeg praćenja je iznosio 23.8% što je u skladu s ranijim izvješćima gdje se on kreće između 10 i 30% (9,67-70,79). Stope konverzije u MS su bile značajno više kod bolesnika s pozitivnom anamnezom o simptomima koji ukazuju na demijelinizacijska oštećenja ($p = 0.002$), oligoklonalnim trakama u cerebrospinalnom likvoru koje nisu prisutne u serumu ($p = 0.004$), te nepotpunim oporavkom vidne oštrine ($\leq 6/12$) nakon godinu dana ($p = 0.002$). Suprotno nekim drugim istraživanjima (9,69,80,81), nije pronađena povezanost dobi, spola i rekurentnog ON-a i povećanog rizika za razvitak MS-e. S druge strane, prisutnost edema papile vidnog živca se pokazao kao faktor koji umanjuje vjerojatnost kasnijeg razvitka MS-e (77).

U navedenom radu, kao anamnestički simptomi koji ukazuju na demijelinizacijska oštećenja, a otkriveni su kod 31% pacijenata, navode se senzorni simptomi (parestezije i/ili hipoestezije), te neravnoteža tijekom nekoliko tjedana sa spontanim oporavkom. I drugi radovi su prepoznali značaj pozitivne anamneze o simptomima koji su sugestivni za neka ranija demijelinizacijska oštećenja, budući da je to slučaj kod trećine pacijenata kad se prvi put prezentiraju sa slikom CIS-a i mogu pomoći u ranoj dijagnozi MS (82,83). Tako je pokazano da, iako najbolji prediktor ostaje MR nalaz s pozitivnom lezijom diseminiranom u prostoru s osjetljivošću od 0.90 i specifičnošću od 0.75, uz pozitivnu anamnezu specifičnost se povećava na 0.96. Anamneza pozitivna na diseminaciju demijelinizacijskih oštećenja u vremenu i prostoru sama za sebe nije pouzdan prediktor, budući da je pokazano da 95%-tni interval pouzdanosti omjera šansi uključuje nul-vrijednost (1.0). No, ako se takva anamneza udruži s MR nalazom koji pokazuje diseminaciju u prostoru, tada vjerojatnost lažno pozitivnog nalaza pada dok pozitivna prediktivna vrijednost ostaje visoka (0.81), sugerirajući da samo nekolicina pacijenata s ON-om i zadovoljena ova dva kriterija neće razviti MS tijekom idućih 10 godina (77).

Kao što je i ranije navedeno, i prisutnost oligoklonalnih traka je prepoznato kao kriterij koji može ukazivati na povećani rizik za razvoj MS (77). U McDonaldovim kriterijima iz 2001. i 2005. prisutnost oligoklonalnih traka je moglo umanjiti zahtjeve za pozitivnom diseminacijom MR-a u prostoru (84,85). Međutim, prema revidiranim kriterijima iz 2010. godine, prisutnost oligoklonalnih traka više nema vrijednosti u dijagnozi relapsno-remitirajućeg oblika MS(86). Iako je tome službeno tako, u kliničkoj praksi ovaj nalaz i dalje govori u prilog dijagnoze MS-e kada i ostali klinički i parakliničkі parametri na to sugeriraju i

ostaju važan faktor za prognozu pacijenata s CIS-om. Ovaj je rad potvrda ranije provedenih istraživanja koja također nalaze prisutnost oligoklonalnih traka faktorom koji povećava osjetljivost i specifičnost predviđanja konverzije u MS(57,58). Tako su Tintore i suradnici (57) proveli prospektivno istraživanje u kojem su ispitivali može li prisutnost oligoklonalnih traka u CSL-u pridodati informacije početnom MR nalazu u svrhu procjene rizika za razvoj klinički definitivne multiple skleroze nakon epizode CIS-a. Od početne kohorte, kod ukupno 415 pacijenata (73%) je napravljena i MR snimka i nalaz oligoklonalnih traka u likvoru. Srednje vrijeme praćenja je bilo 50 mjeseci. Od ukupno 254 onih sa pozitivnim nalazom oligoklonalnih traka, gotovo četvrtina (23%) su bili bolesnici s ON-om. Pokazana je pozitivna povezanost između broja MR lezija i pozitivnog nalaza OK traka, pa je tako kod onih bez MR lezija, likvor bio pozitivan u 23%, u 64% kod onih s jednom do 9 lezija, te kod 83% onih s 10 i više lezija (p =0.0001). Usprkos tome, prisutnost oligoklonalnih traka u likvoru se pokazao faktorom rizika neovisnim od MR nalaza koji gotovo udvostručuje rizik od drugog napadaja kod svih pacijenata s CIS-om. Najveća individualna vjerojatnost 0.66 (95% CI 0.48 to 0.80) za razvoj klinički definitivne MS-e nakon ON-a tijekom trogodišnjeg razdoblja je ustanovljena kod pojedinaca koji su se prezentirali s 3 illi više MR lezije i pozitivnim nalazom oligoklonalnih traka u likvoru (57).

Masjuan i sur (58) su također proveli istraživanje u kojem su 6 godina pratili 52 pacijenata s CIS-om od kojih je 10 imalo ON. Ispunjavanje samo MR kriterija je pokazalo visoku specifičnost od 88.2% i umjerenu osjetljivost od 74.28% i time nisku negativnu prediktivnu vrijednost. No, uz prisutnost oligoklonalnih traka u likvoru osjetljivost rezultata u predikciji konverzije je porasla na 94.3, a time i negativna prediktivna vrijednost uz zadržanu visoku specifičnost. Na taj način i ovaj rad ukazuje na vrijednost nalaza likvora pozitivnog na oligoklonalne trake u predviđanju rizika za razvijanje klinički manifestne MS. No, u razmatranje ovih rezultata valja uzeti u obzir kako su u radu korišteni MR Barkofljevi kriteriji koji danas više nisu aktualni, te bismo stoga u obradi podataka, korištenjem današnjih kriterija za MR diseminaciju u prostoru i vremenu, dobili drugačije rezultate.

Nadalje, nepotpun oporavak vidne oštrine tijekom prve godine od napadaja ON pokazao je visok rizik za ponovni demijelinizacijski događaj i razvitak MS. Omjer šansi za konverziju u MS je u ranije spomenutom istraživanju iznosio čak 17.2 (p = 0.002) kod onih s ovim obilježjem (77). Uzrok nepotpunog oporavka vida i posljedičnog razvitka MS-e, vjerojatno leži u ranom aksonalnom gubitku i time i kasnijim ireverzibilnim oštećenjima. Naime, brojna

su istraživanja potvrdila gubitak aksona u retinalnom sloju živčanih vlakanau ranom stadiju ON (87,88).

S druge strane, prisutnost edema papile vidnog živca se pokazao kao faktor koji umanjuje vjerojatnost kasnijeg razvitka MS-e (77). Nijedan bolesnik s edemom papile na početnom oftalmološkom nalazu nije razvio MS, dok je to bio slučaj kod trećine onih s retrobulbarnim ON-om. Sličan zaključak donijela je i ONTT grupa istraživača u završnom radu nakon 15 godina praćenja bolesnika s ON. Nijedan bolesnik s teškim edemom optičkog diska, perpapilarnim krvarenjima ili retinalnim eksudatom, odsutnošću periokularne boli i s oštećenjem vida do razine izostanka percepcije svjetla, što su sve atipična obilježja ON-a, nije razvio sliku MS-e tokom 15 godina praćenja. No, neophodno je naglasiti kako ti pacijenti također nisu imali MR lezije na početnoj snimci, prethodni ON u kontralateralnom oku ili ranijih neuroloških simptoma ili znakova (9). Dakle, od presudne je važnosti ne ograničiti se na pojedini nalaz, već uzimati razne kliničke i parakliničke, te anamnestičke činitelje u obzir pri donošenju prosudbe o vjerojatnosti i razini rizika za razvoj multiple skleroze.

Nedavno je provedeno istraživanje koje je nastojalo utvrditi koji faktori utječu na težinu i na oporavak nakon akutnog ON kao inicijalnog simptoma u pacijenata s MS (89). Ispitani su neki demografski i klinički faktori, razina vitamina D u krvi, te uspoređeni pedijatrijski i odrasli pacijenti s obzirom na težinu i oporavak od ON-a. Težina napadaja je određivana s obzirom na opseg gubitka vida na blagi (≤20/40), umjereni (20/50–20/190) i teški napadaj (≥20/200), a oporavak vidne oštrine unutar prve godine na kompletni (≤20/20), umjereni 20/40, te slabi (≥20/200). Nijedan od demografskih činitelja (spol, dob, rasa/etnicitet), a ni kliničkih (upotreba steroida u terapiji, te bilateralni prema unilateralnom ON) nisu bili povezani s težinom prvog napadaja. Jedino je razina vitamina D u krvi pokazala značajnu negativnu povezanost s težinom napadaja što potvrđuje ranije hipoteze kako je niža razina vitamina D povezana s težim tokom bolesti u multiploj sklerozi (89). No, uočeno je kako su muški spol i težina napadaja, svaki za sebe, neovisno povezani s oporavkom. Kako muški spol doprinosi tome, autori samo pretpostavljaju uzimajući u obzir neke podatke o pokazanoj zaštitnoj ulozi testosterona kod MS u eksperimentima na životinjama koja slabi sa starošću budući da se usporedno snižava i razina androgena u krvi. No, u ovom istraživanju nije bilo statistički značajne razlike u vremenu nastupa bolesti između muškaraca i žena koja bi ovu hipotezu ohrabrivala. U ovom istraživanju, kao i u nekima ranije (81), najsnažnijim prediktorom oporavka se pokazala težina početnog napadaja. Iako dob u ovom istraživanju nije pokazala značajnu povezanost s razinom oporavka kod odraslih, pedijatrijski pacijenti su

sa značajno većom vjerojatnošću ostvarivali potpuni oporavak, iako su imali čak i malo višu učestalost teških napadaja ON u odnosu na odrasle. To ukazuje na veći potencijal popravka nastalih oštećenja u odnosu na odrasle bolesnike.

Neke su istraživanja, s druge strane, pronašla kako neki demografski čimbenici mogu poslužiti kao indikatori povećanog rizika za drugi demijelinizirajući napadaj unutar prve godine od početnog (81). U kohorti od 330 pacijenata s MS-om ili CIS-om, 26% je bilo onih s ON-om kao slikom prvog demijelinizirajućeg događaja. Kod 111 (34%) pacijenata je došlo do drugog napada unutar jedne godine. Iako članak ne pruža podatke o tome koju proporciju među njima su činili oboljeli od ON, pa je teško procijeniti u kojoj su mjeri rezultati istraživanja primjenjivi na tu populaciju, rezultate svakako valja razmotriti. Oni koji nisu bijele rase/etniciteta, mlađa dob i manji broj zahvaćenih funkcijskih sustava su prepoznati kao čimbenici koji znatno povećavaju omjer rizika za idući demijelinizirajući napadaj unutar godine dana. Rizik od ranog relapsa kod 25-godišnjaka je bio više od 4 puta veći u odnosu na 55-godišnjeg bolesnika, što može ukazazivati i na potrebu za što ranijim započinjanjem s terapijom kod mladih (81). To da je dob neovisan faktor rizika za relaps je u skladu sa isttraživanjima koja govore o manjoj vjerojatnosti razvoja novih MR lezija kod starijih pacijenata u odnosu na mlađe oboljele od MS-e (90,91). Iako je kohorta ispitanika bila umjerene veličine, i sami autori naglašavaju kako bi bilo vrijedno ispitati veću populaciju ne-bijele rase kako bi se jasnije pokazalo koliko i koje rasne ili etnične karakteristike igraju ulogu u povećanom riziku od ranog relapsa. Utjecaj većeg broja zahvaćenih funkcijskih sustava, te slabog ili umjerenog oporavka nakon napadaja CIS-a na smanjen rizik ranog relapsa, objašnjava se sklonošću organizma snažnijoj privremenoj supresiji destruktivnog toka bolesti u odnosu na one s manje agresivnim nastupom bolesti. Nadalje, moguće je kako zahvaćenost šireg područja CNS-a, odnosno slabiji oporavak vodi k neprepoznavanju suptilnijih simptoma egzacerbacije, pogotovo ako su se zbili u sličnom anatomskom području, pa rani relapsni događaj ostaje neprepoznat.

Zanimljive su istraživanja napravljena i u pogledu još nekih pretraga seruma i likvora, te primjena MR-a koje mogu pomoći u procjeni rizika za razvoj MS-e. U tu su svrhu mjerene razine biljega VCAM-1 (*Human Vascular Cell Adhesion Molecule-1*) i PECAM-1 *(Platelet Endothelial Cell Adhesion Molecule-1*) kod 29 pacijenata tijekom prve epizode monosiptomatskog ON-a (76). VCAM-1 i PECAM-1 su adhezijske molekule koje igraju ključnu ulogu u leukocitno-endotelnoj interakciji, a do njihove pojačane ekspresije dolazi u proinflamatornim stanjima, naime u autoimunoj demijelinizaciji središnjeg živčanog

sustava, u MS i NMO (neuromyelitis optica). Smatraju se biljezima oštećenja krvno-moždane barijere. Uzorci seruma su prikupljeni unutar 7 dana od napadaja, a prije davanja steroidne terapije. Iz istraživanja su isključeni svi bolesnici sa demijelinizirajućim MR lezijama sugestivnim za MS ili NMO. Bolesnici su praćeni kroz narednih sedam godina. Oni koji su razvili MS imali su značajno niže razine serumskih VCAM-1 i PECAM-1 u odnosu na one koji nisu progredirali prema MS-i. To je suprotno očekivanjima s obzirom na navedenu ulogu ovih molekula. U pozadini vjerojatno stoji tzv. fenomen neurinflamatornog uklještenja gdje dolazi do zadržavanja krvno-moždane barijere intaktnom zbog čega ovi markeri ostaju niski u serumu, dok se neuroinflamatorna zbivanja iza održane krvno-moždane barijere odvijaju s većom destruktivnošću što korelira s progresijom u klinički definitivnu MS (76). Jasan je nedostatak istraživanja to što nije bilo praćenja razine navedenih biomarkera tijekom 7 godina istraživanja. S druge strane, to što je istraživanje obuhvatilo mali broj ispitanika, ne mora biti značajan nedostatak, budući da je kohorta bolesnika s ON bila dosta uniformna – svi su imali monosimptomatsku epizodu ON, bez MR lezija mozga i/ili kralježnične moždine, negativnu obiteljsku anamnezu na MS i bez pridruženih bolesti. Zbog toga rezultati ispitavanja potencijala ovih biomarkera kao prediktora tijeka bolesti mogu biti koristan alat u daljnjoj kliničkoj praksi.

Idući važan doprinos u pronalasku najboljih metoda koje bi poslužile kao djelotvoran i vjerodostojan prediktor rizika za konverziju u MS-s iz akutnog ON-a dalo je jedno nedavno istraživanje. Cramer i suradnici su u tu svrhu ispitali permeabilnost krvno-moždane barijere (73). U ovoj prospektivnom istraživanju 39 pacijenata je praćeno kroz dvije godine od dijagnoze ON-a, uz 18 u zdravoj kontroli. Stopa konverzije u MS prema McDonaldovim kriterijima iz 2010. godine je iznosila 45%, a u klinički manifestnu MS-u 16% unutar dvije godine. Permeabilnost krvno-moždane barijere je kvantificirana na području periventrikularne bijele tvari i talamusa pomoću dinamičke kontrasom pojačane magnetske rezonancije (*dynamic contrast-enhanced magnetic resonance)*jačine 3T. Svi bolesnici s ON-om su imali značajnije višu permeabilnost krvno-moždane barijere na području periventrikularne bijele tvari u odnosu na zdravu kontrolu. A svi koji su razvili MS-u imali su značajnije višu permeabilnost krvno-moždane barijere i na području periventrikularne bijele tvari i na području talamusa. Više od devet T2 lezija na početnom MR nalazu je rezultiralo povećanim rizikom za razvoj MS-e za 52.6 puta (73). Kod onih kod kojih je pronađena povećana permeabilnost KMB-e za 0.1 ml/100 g/min na području normalne bijele tvari, rizik za razvoj MS-e se povećao 8.5 puta. Vrijednosti permeabilnosti iznad 13 ml/100 g/min je određena kao

prag koji predviđa razvoj MS-e s osjetljivošću od 88% i specifičnošću od 72%. Iako broj T2 lezija vizualiziranih na MR snimci ostaje najbolji zaseban prediktor budućeg razvoja multiple skleroze, uz početni nalaz permeabilnosti krvno-moždane barijere mogućnost točnog predviđanja konverzije značajno raste. Dakle, podatak o propusnosti barijere nam može dati dodatne prognostičke podatke uz postojeće parametre na temelju MR snimke mozga, budući da nije pronađena korelacija permeabilnosti i broja T2 lezija. To ukazuje na vjerojatnu različitu patofiziološku pozadinu, odnosno da povećana permeabilnost nije samo rezultat sekundarne mijelinske degradacije i oštećenja KMB-e uslijed Wallerove i retrogradne degeneracije. Štoviše, autori zaključuju kako bi nam podaci o permeabilnosti KMB-e na području normalne bijele tvari mogli mnogo bolje koristiti za uvid u trenutnu aktivnost upale unutar SŽS-a s obzirom da su demijelinizacijski plakovi, promjene u T1 snimkama, moždana atrofija u značajnijoj mjeri posljedica dugotrajnijih neuroinflamatornih zbivanja. Takav novi „marker“ niskog stupnja aktivnosti MS-e mogao bi imati više korisnih kliničkih primjena. Primjerice, monitoriranje bolesti u subkliničkoj fazi ili prepoznavanje nedovoljnog terapijskog odgovora prije nastupa relapsa (73).

Vrijedi svakako istaknuti još neke biomarkere iz cerebrospinalnog likvora koji nam mogu pomoći u dugoročnoj prognozi pacijenata s ON-om. Jednim istraživanjem je tijekom više od 10 godina praćenja 86 pacijenata (medijan 13.6 godina) ispitano osam biomarkera u likvoru s obzirom na njihovu prediktivnu vrijednost razvoja u klinički definitivnu MS-u i dugoročni invaliditet (92). Od njih su se jedino markeri podjedinica neurofilamenta lakog lanca (*neurofilament light-chain subunit* (NF-L)) ikitinaza-3-nalik-1 (*chitinase-3-like-1*(CHI3L1*)* pokazali značajnima u tu svrhu. Suprotno nekim istraživanjima, od kojih su neke spomenute ranije, nije pronađena dodanta prediktivna vrijednost oligoklonalnih traka, IgG indeksa ili broja leukocita u likvoru u kombinaciji s MR nalazom za razvoj MS-e. No, razina CHI3L1 iznad 147 ng/ml zajedno s MR snimkom, imalo je pozitivnu prediktivnu vrijednost 86.7% što ga čini obećavajućim kliničkim biomarkerom. Uloga CHI3L1 u MS-i je i dalje nejasna, no od brojnih njegovih funkcija vrijedi istaknuti direktni utjecaj na inhibiciju apoptoze Th-2 stanica, makrofaga i glija stanica. Još je jedno istraživanje ispitalo prognostičku vrijednost CHI3L1 kod CIS-a (93). Visoka razina CHI3L1 u likvoru je bila povezana s bržim razvojem klinički definitivne MS-e unutar 5 godina i sa progresijom invaliditeta tijekom tog vremena. Također je nađena i značajna korelacija visoke razine CHI3L1 s brojem gadolinijem imbibiranih lezija i brojem T2 lezija na početnim MR snimkama. U toj su istraživanju mjerene kako likvorske, tako i serumske vrijednosti CHI3L1.

Važno je istaknuti činjenicu kako su razlike u razini CHI3L1 kod pacijenata s CIS-om pronađene samo u likvoru. Međutim, serumske vrijednost su bile povišene kod svih CIS pacijenata naspram pojedinaca s drugim neurološkim poremećajima. To nadalje povećava specifičnost opaženih razlika u likvorskim vrijednostima CHI3L1 markera između bolesnika kod kojih je došlo do progresije u multiplu sklerozu i bolesnika koji nisu imali egzacerbacije nakon epizode CIS-a.

Prethodno spomenuto istraživanje (92) je analiziralo povezanost biomarkera i invaliditeta. Za procjenu progresije bolesti, odnosno invaliditeta korištena je MSSS ljestvica (Multiple sclerosis severity scale) koja uz stupanj invalidnosti uzima u obzir i trajanje bolesti, te *nine-hole peg* test i vidna oštrina. Koristeći multivarijatni regresijski model s dobivenom MSSS vrijednošću kao ishodom, nijedan od parametara kao što su početni MR nalaz, vrijednost leukocita u likvoru, IgG indeks i oligoklonalne trake nije pokazao prediktivnu vrijednost. A od osam biomarkera, jedino se NF-L u univarijatnoj analizi pokazao kao značajan prediktor dugoročnog fizičkog invaliditeta procijenjenog navedenim parametrima. Što se tiče predviđanja dugoročnog kognitivnog oštećenja, tu se ponovno CHI3L1 pokazao korisnim biomarkerom (92). Sve u svemu, istraženi biomarkeri CHI3L1 i NF-L, su pokazali kako mogu imati sposobnost predviđanja dugoročnog ishoda bolesti, u pogledu progresije, te stupnja fizičkog i kognitivnog invaliditeta. Time bi se već na početku bolesti mogla predvidjeti težina njenog toka.

Dakle, uzevši u obzir zaključke brojnih razmotrenih radova, jasno je da još ne postoji, a malo je i vjerojatno da će se i otkriti jedan zasebni test, metoda ili pretraga koja bi gotovo nepogrešivo utvrdila vjerojatnost progresije ON u MS, težinu njenog tijeka ili brzinu i razinu oporavka. No, pretraga magnetskom rezonancijom se jasno i višekratno dokazala zasad najboljim zasebnim prediktorom u tome.Ukoliko se odlučimo za obavljanje neke od dodatnih navedenih kliničkih i/ili parakliničkih metoda ili pretraga ovisno o njihovoj dostupnosti, procjeni težine stanja bolesnika i želji za procjenom razine rizika za razvoj MS, te utvrdimo prisutnima neke od tih faktora, preporučuje se pažljivo daljnje praćenje, periodične konzultacije s bolesnikom i obavljanje MR mozga jednom godišnje, najmanje tijekom prvih pet godina (77).

7. Liječenje optičkog neuritisa

Liječenje ON-a još je i danas kontroverzno i nema konačnog zaključka oko najboljeg pristupa. Istraživanja su ponajviše bila i dalje jesu usmjerena na kortikosteroidnu terapiju i imunomodulirajuće lijekove, no istražena su i neke druge metode poput plazmafereze, hiperbarične oksigenacije ili upotrebe eritropoetina.

Cijela osnova korištenja kortikosteroida (KS) u liječenju multiple skleroze, pa tako i u liječenju ON-a povezanog s MS-om, leži u dominantnom stavu da je MS autoimuna bolest. KS su često ključni lijekovi u liječenju imunološki posredovanih stanja, no pogled na MS kao na autoimuno stanje je i dalje kontroverzna i nedokazana pretpostavka. Je li upala uzrok ili posljedica demijelinizacije i propadanja aksona u nastupu MS, pa tako i u tipičnom ON-u i kasnijim egzacerbacijama, ostaje neodgovoreno. I dalje nije otkriven, ako uopće i postoji, neki biomarker imunološkog sustava koji bi se pokazao dovoljnim i odgovornim za pokretanje takvog degenerativnog demijelinizacijskog procesa (94). No, KS su, općenito govoreći, prepoznati kao potentni antinflamatorni lijekovi s prihvatljivim neželjenim reakcijama i nuspojavama. Iako radiološki dokazi ukazuju na smanjivanje ili čak zaustavljanje stvaranja lezija bijele tvari mozga, nije jasno je li to posljedica samog liječenja KS-ima. Takva dilema je jasna s obzirom da postoji znatan udio bolesnika kod koji bolest perzistira ili progredira unatoč KS terapiji (94).

Ciljevi kojima se treba voditi pri svakom liječenju optičkog neuritisa trebali bi biti: 1. Ubrzavanje oporavka vida; 2. Dugoročno poboljšavanje vidnih funkcija; 3. Smanjivanje stope relapsa; 4. Smanjivanje rizika od razvoja MS. (94) Razmatranje provedenih ispitivanja nam može donekle pomoći u pronalasku konačnog odgovora ili barem definiranju pojedinačnog kliničkog stava oko upotrebe KS u terapiji akutnog ON-a.

Kao što je već spomenuto, prvo veliko prospektivno istraživanje, kojem je jedan od ciljeva bio ispitati djelotvornost sistemske primjene KS-a u terapiji ON-a, je bilo ONTT istraživanje. U njemu je 457 bolesnika nasumično svrstano u jednu od tri skupine za liječenje. Prvi su dobivali intravenski metilprednizolon (250mg svakih šest sati tijekom tri dana), a nakon toga oralni prednizon (1 mg/kg dnevno tijekom 11 dana). Druga skupina je dobivala samo oralni prednizon u istoj dozi, ali tijekom 14 dana. Treći su primali oralni placebo tijekom istog razdoblja. Rezultati su pokazali da nije bilo poboljšanja u vidnoj oštrini nakon 6 mjeseci u prvoj navedenoj skupini (početne visoke iv. doze metilprednizolona i zatim niske oralne doze prednizona) u odnosu na placebo skupinu, iako je početni vidni oporavak bio brži

(12,65). Blagi, no statistički značajan pozitivni efekt je zapažen za neke sekundarne ishode – oporavak ispada vidnih polja, kontrastnu osjetljivost i kolorni vid. Bolesnici koji su uzimali standardne doze oralnog prednizona (1 mg/kg) nisu se razlikovali od onih koji su primali placebo što se tiče oporavka vidnih funkcija, a nasuprot očekivanjima i iz nejasnih razloga, terapija oralnim prednizonom je pokazala povećani rizik od rekurentnog ON-a. Trideset posto pacijenata liječenih oralnim KS-ima je doživjelo relaps ili u pogođenom ili u susjednom oku unutar prve dvije godine praćenja, u usporedbi sa samo 13% takvih slučajeva kod intravenske grupe i 16% kod grupe koja je primala placebo (12). Zbog toga se preporučuje izbjegavanje takvog liječenja. Nakon godinu dana praćenja nije bilo značajne razlike u vidnim funkcijama između tri grupe. Vidna oštrina je bila 6/12 ili bolja u 95% placebo grupe, 94% grupe s intravenskim metilprednizolonom i 91% grupe s oralnim prednizonom (22). Visoke doze intravenski primijenjenih KS-a nakon kojih slijede farmakološke oralne doze, ne samo da su ubrzale oporavak vidnih funkcija, posebice vidnog polja, odnosno skratile akutni ON, nego su tijekom prve dvije godine snizile incidenciju razvoja klinički definitivne MS (8% prema 18% u skupini s placebom, odnosno 16% kod liječenih oralnom KS terapijom), (95). Nadalje, ustanovljena je korelacija između djelotvornog učinka intravenske terapije i težine početnog MR nalaza. Od pacijenata s jednom ili dvije lezije na MR snimci, 15% intravenski liječenih, a 23% od ostale dvije skupine su razvili MS nakon 2 godine. Izraženiji efekt terapije je bio uočljiv kod pacijenata s tri ili više abnormalnih MR lezija gdje je 16% skupine koja je primala KS intravenski i 38-39% pacijenata u druge dvije skupine razvilo MS (12). U skladu s time, preporuka je ONTT grupe istraživača bila da se razmotri terapija intravenskim steroidima kada su na MR-u vidljive tri ili više lezije kako bi se smanjio dvogodišnji rizik od razvoja MS-e. Ista je preporuka dana i u slučaju pacijanata koji zahtijevaju što raniji oporavak vida (npr. monokularni pacijenti, bilateralni ON, zahtjevi radnog mjesta). Dvogodišnji rizik od razvoja MS kod pacijenata s normalnim MR nalazom na početku bolesti, neovisno o načinu liječenja, bio je prenizak da bi se procijenila efikasnost terapije. Međutim, s vremenom je djelotvornost liječenja slabila i nakon tri godine praćenja nije bilo statistički značajne razlike u riziku obolijevanja od MS između tri grupe (17% kod grupe pacijenata s intravenskim KS liječenjem, 21% u placebo grupi i 25% u onoj na oralnoj terapiji) (96).
Kao što je istaknuto, oporavak vida je odličan i bez specifične terapije i dugotrajan ishod i oporavak vidnih funkcija nije ništa bolji kada je propisana terapija KS-ima. Naravno, osim u slučaju samostalnog liječenja oralnim prednizonom u farmakološkim dozama, što bi trebalo izbjegavati.

S druge strane, visoke oralne doze metilprednizolona mogle bi biti alternativa intravenskoj

formi takve terapije. Randomizirano kontrolirano istraživanje koje je uključivalo 60 pacijenata, pokazalo je da je primjena 500mg metilprednizolona dnevno enteralnim putem superiornija nad placebom i u terapiji od tjedan dana i od tri tjedna. Ipak, nisu pronađene dugoročne koristi u smanjivanju jednogodišnjeg rizika od novih demijelinizacijskih događaja (97).

Istraživači Cochrane kolaboracije nedavno su proveli meta-analizu kojoj je bio cilj procijeniti utjecaj sistemskih kortikosteroida na oporavak vida u pacijenata s akutnim ON-om (98). U meta-analizu su uključili šest randomiziranih kontroliranih istraživanja s ukupno 750 pacijenata. Od pet istraživanja, koja su uspoređivale po dvije intervencijske grupe, dvije su to činile usporedbom oralnih kortikosteroida i placeba, dvije usporedbom intravenskih kortikosteroida i placeba, a jedna intravenskog deksametazona s intravenskim metilprednizolonom uz oralni prednizolon. Jedno je istraživanje pak provelo evaluaciju uspoređujući tri grupe pacijenata, one liječene oralnim, intravenskim kortikosteroidima, odnosno placebom. Bolesnici su u svih šest ispitivanja praćeni najmanje tri mjeseca. Oporavak vida se ocjenjivao na temelju stupnja vidne oštrine, kontrastne osjetljivosti i stanja vidnog polja nakon jednog, šest i 12 mjeseci. Doze primjenjivane u svim istraživanjima su bile slične (3000mg ili više), bilo oralnim bilo intravenskim putem. Sveukupni zaključak metaanalize je bio da nema dostupnih dokaza o djelotvornom utjecaju bilo intravenskih bilo oralnih kortikosteroida u usporedbi s placebom na povratak normalne vidne oštrine, kontrastne osjetljivosti ili vidnih polja u dozama evaluiranima u ispitivanjima. Prikladnima se pokazao i izostanak terapije bolesnika kao i liječenje intravenskim kortikosteroidima nakon kojih slijede oralni. Intravenski kortikosteroidi su pokazali moguće pogodovanje bržem oporavku normalnog vida. Također su potvrdili zaključke ONTT istraživanja da je primjena samo oralnih kortikosteroida povezana s povećanom stopom novih epizoda ON-a (98).

Rezultati nekih istraživanja sugeriraju kako je ključan početak primjene KS terapije, no potrebni su daljnja istraživanja. U modelu štakora s MS-om, kortikosteroidi dani prije indukcije ekperimentalnog alergijskog encefalomijelitisa snizili su incidenciju ON i očuvale ganglijske mrežnične stanice nakon ON-a (99). Od ispitivanja sličnog pristupa na ljudima, postoje samo nekontrolirana istraživanja vrlo rano započetog liječenja (unutar nekoliko dana od simptoma). U seriji slučajeva, hiperakutno primijenjeni KS-i kod osam pacijenata s prethodnim ON-om (koji su uključivali MS, kronični relapsnu upalnu optičku neuropatiju i NMO) koji su javili zbog ponovne pojave boli, rezultiralo je sa rješavanjem problema boli i izostankom gubitka vida (99).

Kod pacijenata rezistentnih na steroidnu terapiju s demijelinizirajućim ON-om, ispitana je djelotvornost plazmafereze u opservacijskim kohortnim istraživanjima. Rano započeto liječenje, unutar nekoliko tjedana, se pokazalo djelotvornijim (100,101). U seriji slučajeva, od 23 bolesnika (10 s MS-om, jedan s NMO i 12 s izoliranim ON-om) 70% je pokazalo poboljšanje terapijom plazmaferezom primijenjene nakon dva ciklusa intravenskog metilprednizolona (102). U drugoj seriji slučajeva 20 pacijenata s MS-om, od kojih je 17 imalo zahvaćen optički živac, 76% je pokazalo dobre rezultate (100).

U pristupu liječenju ON-a s dugoročnijim benefitimavalja razmotriti i koristi imunomodulirajućih lijekova. Nekoliko placebom kontroliranih istraživanja je ispitalo lijekove koji modificiraju bolest u MS kao što su interferon i glatiramer acetat. One su provedene na bolesnicima s klinički izoliranim sindromom (uključujući one s ON-om) s MR nalazom pozitivnim za demijelinizirajuće lezije (69,70,72,103).

CHAMPS istraživanje (Controlled High-Risk Subjects Avonex Multiple Sclerosis Prevention Study) je bilo farmakoindustrijom sponzorirano kliničko ispitivanje učinka Avonexa (interferon beta-1a) u snižavanju incidencije razvoja MS nakon jednog demijelinizirajućeg zbivanja (67). Na početku su svi bolesnici (n=383) imali dvije ili više lezija bijele tvari i svi su primili intravenski visoke doze metilprednizolona uz nastavak oralne terapije unutar 14 dana. Nakon toga, randomizirano, unutar 27 dana od CIS-a, primili su tjedno injekciju 30 mikrograma intramuskularno Avonex ili placebo. Primarni cilj je bio vidjeti hoće li takav način liječenja skratiti vrijeme do relapsa, odnosno razvijanja klinički definitivne MS-e. Kao drugi ishod istraživanja su utvrđivane promjene na MR snimkama mozga. Nakon tri godine, kumulativna vjerojatnost za konverziju u klinički definitivnu MS je bila 35% u interferon beta-1a grupi i 50% u placebo grupi (67). Razlika predstavlja 44-postotno smanjenje stope razvijanja klinički definitivne MS u skupini liječene interferonom beta-1a. Na MR nalazima nakon 18 mjeseci, bolesnici liječeni interferonom beta imali su relativno smanjenje u volumenu lezija mozga, manje novih ili lezija koje su se povećavale, a također i manje lezija koje su se imbibirale kontrastom u usporedbi s placebo grupom. Nuspojave su bile blage, samo je izvješteno o dobro poznatom influenca-like sidromu kod 54% aktivno liječenih pacijenata u usporedbi s 26% kod placebo grupe (67).

ETOMS istraživanje (The Early Treatment of Multiple Sclerosis) je evaluiralo liječenje interferonom beta 1a na 309 bolesnika s prvom neurološkom epizodom povezanom s MS. Ponovno je ishod bio procjena učinka na snižavanje rizika razvoj aklinički definitivne MS.

Rezultati su potvrdili nalaz CHAMPS istraživanja. Terapija je smanjila rizik od razvoja MS tijekom dvogodišnjeg praćenja (34%) u odnosu na placebo (45%) (69).

Nedavno je provedeno prospektivno multicentrično randomizirirano istraživanje faze III koja je po prvi puta međusobno usporedila učinak dviju različitih frekvencija doziranja interferona beta-1a, te u odnosu na placebo (71). U istraživanju je terapiji podvrgnuto ukupno 515 pacijenata koji su se prezentirali s izoliranom demijelinizirajućom epizodom sugestivnom za MS i sa barem dvije klinički neevidentene lezije mozga na T2 snimkama mozga. Randomizirano, primali su subkutane injekcije interferona beta-1a 44 μg tri puta tjedno ili jednom tjedno (plus placebo dva puta tjedno) ili placebo tri puta tjedno tijekom 24 mjeseca. Dvogodišnja kumulativna vjerojatnost razvoja MS prema McDonaldovim kriterijima iz 2005. je bila značajno manja kod pacijenata liječenih subkutanim interferonom beta-1a (62.5% kod skupine s frekvencijom od tri puta tjedno, 75.5% kod grupe jednom tjedno liječenih, te 85.8% kod placebo grupe). Dvogodišnji rizik za razvoj klinički definitivne MS je ponovno pokazao najbolje rezulate kod aktivno liječenih skupina pacijenata (20.6% za frekvenciju od tri puta tjedno i 21.6% jednom tjedno liječenih, a 37.5% kod placebo skupine pacijenata) (71). Dakle, pokazano je da obje frekvencije doziranja interferona beta-1a odgađaju i klinički relaps i aktivnost subkliničke forme bolesti. Potrebna su dulja istraživanja praćenja da bi se pokazalo ima li značajnije razlike u utjecaju na razvoj kliničkog relapsa između režima primjene interferona tri puta tjedno i jednom tjedno. Također, zbog kratkog praćenja, istraživanje nije utvrdilo kakvog utjecaja ovako rano započeto liječenje ima na progresiju bolesti u dugoročnom smislu. Slična ograničenja u istraživanju su se pojavila i kod drugih ispitivanja efikasnosti lijekova koji modificiraju bolest (104).

Sva su ova istraživanja pokazala pozitivan učinak različitih formulacija interferona beta ili glatiramer acetata na odgađanje slijedećeg relapsa i progresiju u klinički definitivnu MS barem u dvogodišnjem razdoblju. No, provedena su i istraživanja s dužim tijekom praćenja. Jedno je istraživanje pokazalo kako utjecaj imunomodulatornog liječenja na odgađanje klinički definitivne MS perzistira tijekom pet godina. U tome je bitnu ulogu imalo vrijeme početka liječenja. Kod rano započetog liječenja rizik konverzije je bio niži za 37% u usporedbi s odgođenim liječenjem. Ipak, dugoročni invaliditet između te dvije grupe se nije značajno razlikovao (105).

Kada je CHAMPS istraživanje ponovno provedeno nakon 10 godina praćenja bolesnika, utvrđeni su slični rezultati. Rano započeta terapija interferonom beta-1a kod

viskokorizičnih pacijenata je smanjila stopu relapsa i razvoj klinički definitivne MS, no nije smanjila razvoj invaliditeta u usporedbi s kontrolnom grupom (106). Usprkos takvim umjerenim dugoročnim kliničkim djelotvornostima, oni koji se zalažu da se liječenje imunomodulcijskim lijekovima započne rano kod pacijenata s CIS-om, argumentiraju kako je u suprotnom rizik od razvoja novih MR lezija izraženiji, a time i izgled za budući lošiji ishod bolesti i veći invaliditet (7).

U zaključku razmatranja upotrebe i korisnosti od imunomodulirajućih lijekova valja istaknuti da, usprkos dosadašnjim istraživanjima koja pokazuju da oni mogu imati značajnu ulogu u snižavanju rizika i težine MS nakon ON-a, usuglašenog stava nema. Nekoliko je razloga nedostatku konsenzusa. Mogućnost da pojedincu terapija neće biti ni potrebna je jedna od njih. U ONTT id straživanju čak i nakon 10 godina praćenja, kod 44% pacijenata se nije razvila MS iako nisu primali terapiju. Također, radovi upućuju da je težina MS nakon ON lakša od ostalih oblika MS (107). Svakako su bitni i financijski razlozi, visoke cijene dugotrajne imunomodulatorne terapije. Također, kako je i navedeno, još nedostaje istraživanja koja bi utvrdila i/ili potvrdila dugoročne učinke imunomodulacijskog liječenja na oporavak vida, progresiju bolesti i naposlijetku, na ono što se klinički, a pogotovo za pojedinog bolesnika čini najrelevantnijim - efikasnost u smanjenju težine dugotrajnog invaliditeta, polje na kojem zasad ovom vrstom terapije nisu postignuti obećavajući rezulati. Preporuke oko započinjanja imunomodulatorne terapije su raznorodne. Jedni savjetuju takvo liječenje samo kod onih s dvije ili više MR lezija, drugi da o stupnju aktivnosti demijelinizacijskog procesa govori pojava novih lezija unutar 3-6 mjeseci, te da je za njih rezervirano ovo liječenje (6). Iako nedavne smjernice od strane Udruženja britanskih neurologa (prema (7)) kažu da u svih pacijenata s CIS-om treba razmotriti upotrebu lijekova koji modificiraju bolest ukoliko MR nalaz pokaže demijelinizacijsku leziju, to i nije lako provedivo s obzirom na ranije navedene razloge. Naročito se tom preporukom ne mogu voditi ekonomski slabije razvijeni dijelovi svijeta. S druge strane, saznanja kako se već u ranoj fazi ON odvija gubitak aksona(87,108), što postepeno dovodi do akumuliranja i klinički vidljivih oštećenja, potiče na što ranije započinjanje agresivne terapije u svrhu smanjenja težine i frekvencije relapsa i dugotrajne nesposobnosti (6). Razuman pristup pak sugeriraindividualno donošenje odluka ovisno o početnom stanju bolesnika, njegovo pažljivo praćenje, te stalnoj procjeni rizika od progresije bolesti na temelju već navedenih mnogih kliničkih i parakliničkih kriterija.

Što se tiče upotrebe kortikosteroida u terapiji akutnog ON koja je mnogo češća, također nedostaju dokazi koji bi opravdali njihovu upotrebu u MS i ON poveznim s MS-om (94). U nekoliko preglednih članaka se naglašava pretjerana upotreba KS u MS, često van preporuka; stav koji se bazira na njihovom dobro znanom protuupalnom efektu usprkos marginalnim koristima (94,109). Za upotrebu sistemskih KS u liječenju ON povezanog s MS ne postoje nepobitni dokazi koji bi istaknuli njihovu dugoročnu dobrobit kako u opravku vida, tako i u razvoju MS (98). Budući da postoji dovoljno dokaza o nedjelotvornosti KS, moguće je da oni sami imaju nepovoljan utjecaj i potkopavaju koristan utjecaj imunoloških mehanizama organizma u neuralnom popravku i oporavku od bolesti (94). Upotreba steroida bi mogla dovesti do egzacerbacije bolesti preko nekoliko neurodegenerativnih mehanizama: (1.) Inhibicije proliferacije i diferencijacije oligodendrocitnih progenitornih stanica; (2.) indukcijom apoptoze u ganglijskim stanicama retine i moguće i vidnog puta; (3.) smanjujući trofičku potporu glija stanica; (4.) oštećujući širenje aksonalnog signala i transporta; (5.) suprimirajući neurogenezu i remijelinizaciju, uz slabljenje imunološkog sustava (109). Ovi mehanizmi nisu nepobitno dokazani, no autori svojim kritičkim osvrtanjem na pretjeranu upotrebu KS žele potaknuti na jednak stav u kliničkoj praksi i izbjegavanje njihovog preolakog korištenja. Takvi su stavovi samo odraz onoga o čemu se uširoj znanstvenoj zajednici u posljednje vrijeme sve češće govori, to jest da kortikosteroidi osim neuroprotektivno, mogu djelovati i neurodegenerativno (109-112). Kao i u slučaju imunimodulatorne terapije, potreban je racionalan pristup u liječenju tipičnog ON. Bolesnike treba informirati o dobrobitima, ograničenjima i potencijalnim nuspojavama kortikosteroida, kao i potencijalu za progresiju bolesti i razvoj MS. Liječenje bi trebalo započeti ako ga gubitak vida funkcionalno onesposobljuje ili ako ima ranija oštećenja vida u susjednom oku, te kod visokorizičnih pacijenata. Uzimajući u obzir sva dosadašnja iskustva s KS terapijom, neki autori preporučuju upotrebu visokih doza metilprednizolona (bilo 500mg na dan oralno tijekom 5 dana, bilo 1 g dnevno intravenski tijekom 3 dana) bez dodatnih oralnih doza (7). U obzir treba uzeti i kako kod većine pacijenata dolazi do brzog spontanog oporavka. Koji su to pojednici nije moguće jasno predvidjeti prilikom prezentacije bolesnika. Unutar prvih nekoliko tjedana potrebno je kliničko praćenje oporavka, neovisno o odabiru terapije. Ako do njega ne dolazi ili se pojave atipični simptomi, potrebno je slijediti preporuke za evaluaciju i liječenje atipičnog ON (7).

8. Zaključak

Mnogobrojna istraživanja u vezi s optičkim neuritisom provedena posljednjih desetljeća, počevši s ONTT istraživanjem kao referentnom točkom, doprinijela su nedvojbenom utvrđivanju nekih činjenica ili barem prilično jasnom razjašnjavanju nekih pretpostavki, no i donijela nove dvojbe i kontroverze koje ostaju nerazjašnjene i zbog kojih stručni stavovi ostaju neusuglašeni. Unatoč tome što dijagnostički kriteriji za optički neuritis nisu jasno definirani i protežu se i u sfere neurologije i oftalmologije, njeno postavljanje kod tipičnog oblika je relativno jednostavno i temelji se na pronalasku jasno utvrđenih tipičnih kliničkih obilježja. Kriteriji oko vrijednosti pronalaska nekih progonstičkih faktora su definiraniji i na tom je polju pretraga magnetskom rezonancijom iznova potvrđivana kao najbolji prediktor rizika za razvoj multiple skleroze. Ipak, zbog mogućnosti konverzije unatoč normalnom nalazu, otkriveni su dodatne prognostičke mogućnosti. No, dok su neke od njih pokazale zadovoljavajuću vrijednost u tome, drugim istraživanjima ona nije potrvrđena ili je pak opovrgnuta. Također, neke od ispitivanih pretraga u svrhu što preciznije procjene budućeg rizika su dosta specifične i nedostupne i vjerojatno neće pronaći širu kliničku primjenu unatoč obećavajućim rezultatima. Područje s najviše nedoumica i nejasnim smjernicama je što se tiče odabira terapije gdje se najčešće odlučuje između kortikosteroidnih i imunomudulirajućih lijekova. Obje skupine su zakazale što se tiče dugoročnih koristi oporavka vida i sprječavanja relapsa, te razvoja multiple skleroze, a također u vezi smanjenja težine dugoročne nesposobnosti. Na kraju, jedinim izvjesnim a i očitim se čini kako odluka o liječenju mora biti individualizirana i rezervirana za visokorizične pacijente, budući da se kod nekih nikad neće razviti multipla skleroza, a od optičkog će se neuritisa spontano oporaviti.

9. Zahvale

Zahvaljujem svojem mentoru, doc. dr.sc. Tomislavu Vidoviću, na ukazanoj pomoći, pristupačnosti i susretljivosti.

Zahvaljujem dragom i poštovanom prof.dr.sc. Branimiru Cerovskom na stručnoj pomoći i pokazanoj susretljivosti.

Posebno se zahvaljujem svojoj teti Dragici na veoma konkretno pokazanoj pomoći i samopožrtvovnosti tijekom mojeg studija.

Zahvaljujem baki Matildi i djedu Milanu, te stricu Mladenu na pokazanoj potpori tijekom mojeg studija.

Iskreno i izrazito zahvaljujem svojim roditeljima, Veri i Daliboru, te bratu Alanu i sestri Lari jer su mi pokazivali ljubav i naučili me živjeti, a proteklih šest godina studija medicine učinili lakšima.

10. Literatura

1. Foroozan R, Buono LM, Savino PJ, Sergott RC. Acute demyelinating optic neuritis. Curr Opin Ophthalmol. 2002;13(6):375–80.

2. Rodriguez M, Siva A, Cross SA, O'Brien PC, Kurland LT. Optic neuritis: A population-based study in Olrnsted County, Minnesota. Neurology. 1995;45(2):244–50.

3. Trial NT. Profile of Experience. Arch Ophthalmol. 1991;109:1673–8.

4. Voss E, Raab P, Trebst C, Stangel M. Clinical approach to optic neuritis: pitfalls, red flags and differential diagnosis. Ther Adv Neurol Disord. 2011;4(2):123–34.

5. Frohman TC, Graves J, Balcer LJ, Galetta SL, Frohman EM. The neuroophthalmology of multiple sclerosis. Contin Lifelong Learn Neurol. 2010;16(5):122–46.

6. Arnold AC. Evolving management of optic neuritis and multiple sclerosis. Am J Ophthalmol. 2005;139(6):1101–8.

7. Toosy AT, Mason DF, Miller DH. Optic neuritis. Lancet Neurol. 2014;13(1):83–99.

8. Boomer JA, Siatkowski RM. Optic neuritis in adults and children. Semin Ophthalmol. 2003;18(4):174–80.

9. Optic Neuritis Study Group. Multiple Sclerosis Risk After Optic Neuritis. Arch Neurol. 2008;65(6):727–32.

10. Gout O, Bouchareine A, Moulignier A, Deschamps R, Papeix C, Gorochov G, i sur. Prognostic value of cerebrospinal fluid analysis at the time of a first demyelinating event. Mult Scler J. 2011;17(2):164–72.

11. Fisniku LK, Brex PA, Altmann DR, Miszkiel KA, Benton CE, Lanyon R, i sur. Disability and T2 MRI lesions: A 20-year follow-up of patients with relapse onset of multiple sclerosis. Brain. 2008;131(3):808–17.

12. Roy W. Beck, Patricia A. Cleary, Malcolm M. Anderson, John L. Keltner, William T. Shults, David I. Kaufman i sur. A Randomized, Controlled Trial of Corticosteroids in the Treatment of Acute Optic Neuritis. N Engl J Med. 1992;326(9):581–8.

13. Nicholas J. Volpe. The Optic Neuritis Treatment Trial. Arch Ophthalmol. 2008;110(7):331–2.

14. Agostoni E, Frigerio R, Protti A. Controversies in optic neuritis pain diagnosis. Neurol Sci. 2005;26(SUPPL. 2):75–8.

15. Jin YP, De Pedro-Cuesta J, Söderström M, Stawiarz L, Link H. Incidence of optic neuritis in Stockholm, Sweden 1990-1995: I. Age, sex, birth and ethnic-group related patterns. J Neurol Sci. 1998;159(1):107–14.

16. MacDonald BK. The incidence and lifetime prevalence of neurological disorders in a prospective community-based study in the UK. Brain. 2000;123(4):665–76.

17. Wakakura M 1 , Ishikawa S , Oono S , Tabuchi A , Kani K , Tazawa Y , Nakao Y , Kiyosawa M , Kawai K OA. Incidence of acute idiopathic optic neuritis and its therapy in Japan. Optic Neuritis Treatment Trial Multicenter Cooperative Research Group (ONMRG. Ophtalmic Lit. 1995;99(1):93–7.

18. Jin YP, De Pedro-Cuesta J, Söderström M, Stawiarz L, Link H. Seasonal patterns in optic neuritis and multiple sclerosis: A meta-analysis. J Neurol Sci. 2000;181(1–2):56–64.

19. Loncarek K, Brajac I, Petricek I, Stalekar H, Cerovski B, Pokupe R. Epidemiology of monosymptomatic optic neuritis in Rijeka County, Croatia: meteorological aspects. Coll Antropol. 2005;29(1):309–13.

20. Trobe JD, Beck RW, Moke PS, Cleary PA. Contrast Sensitivity and Other Vision Tests in the Optic Neuritis Treatment Trial. Am J Ophthalmol. 1996;121(5):547–53.

21. Waldman AT, Stull LB, Galetta SL, Balcer LJ, Liu GT. Pediatric optic neuritis and risk of multiple sclerosis: Meta-analysis of observational studies. J AAPOS. 2011;15(5):441–6.

22. Beck, Roy WRoy W. Beck, MD; Patricia A. Cleary M the ONSG, Patricia A. Optic Neuritis Treatment Trial One-Year Follow-up Results. Arch Opthalmol. 1993;111(1):773–5.

23. Chan JW. Optic neuritis in multiple sclerosis. Ocul Immunol Inflamm. 2002;10(3):161–86.

24. Swartz NG , Beck RW , Savino PJ , Sergott RC , Bosley TM , Lam BL , Drucker M KB. Pain in anterior ischemic optic neuropathy. J Neuro-ophthalmology. 1995;15(1):9–10.

25. Cerovski B. Optički neuritis. In: Neurooftalmologija. Zagreb: Fraktura; 2007. str. 135–60.

26. Lepore FE. The origin of pain in optic neuritis. Determinants of pain in 101 eyes with optic neuritis. Arch Neurol. 1991;48(7):748–9.

27. Fazzone HE, Lefton DR, Kupersmith MJ. Optic neuritis: Correlation of pain and magnetic resonance imaging. Ophthalmology. 2003;110(8):1646–9.

28. Miller, Neil R., Frank Burton Walsh and WFH. Optic neuritis. In: Walsh and Hoyt's clinical neuro-ophthalmology. 6th ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. str. 293–347.

29. Ménage MJ, Papakostopoulos D, Dean Hart JC, Papakostopoulos S, Gogolitsyn Y. The Farnsworth-Munsell 100 hue test in the first episode of demyelinating optic neuritis. Br J Ophthalmol. 1993;77(October 1992):68–74.

30. Moura ALDA, Teixeira RAA, Oiwa NN, Costa MF, Feitosa-Santana C, Callegaro D, i sur. Chromatic discrimination losses in multiple sclerosis patients with and without optic neuritis using the Cambridge Colour Test. Vis Neurosci. 2008;25(3):463–8.

31. Engell T, Trojaborg W, Raun NE. Subclinical optic neuropathy in multiple sclerosis A neuro-ophthalmological investigation by means of visually evoked response, Farnworth-Munsell 100 Hue Test and lshihara Test and their diagnostic value. Acta Ophthalmol. 1987;65(6):735–40.

32. Schneck ME, Haegerstrom-Portnoy G. Color vision defect type and spatial vision in the optic neuritis treatment trial. Investig Ophthalmol Vis Sci. 1997;38(11):2278–89.

33. Jackson TL, Ong GL, Ripley LG. Orientational contrast sensitivity and chromatic contrast thresholds in multiple sclerosis. Am J Ophthalmol. 2004;137(2):283–6.

34. Moro SI, Rodriguez-Carmona ML, Frost EC, Plant GT, Barbur JL. Recovery of vision and pupil responses in optic neuritis and multiple sclerosis. Ophthalmic Physiol Opt. 2007;27(5):451–60.

35. Sartucci F, Murri L, Orsini C, Porciatti V. Equiluminant Red – Green and Blue – Yellow VEPs in Multiple Sclerosis. J Clin Neurophysiol. 2001;18(6):583–91.

36. Barbur JL, Moro S, Harlow JA, Lam BL, Liu M. Comparison of pupil responses to luminance and colour in severe optic neuritis. Clin Neurophysiol. 2004;115(11):2650–8.

37. Flanagan P, Zele AJ. Chromatic and luminance losses with multiple sclerosis and optic neuritis measured using dynamic random luminance contrast noise. Ophthalmic Physiol Opt. 2004;24(3):225–33.

38. Flanagan P, Markulev C. Spatio-temporal selectivity of loss of colour and luminance contrast sensitivity with multiple sclerosis and optic neuritis. Ophthalmic Physiol Opt. 2005;25(1):57–65.

39. Nevalainen J, Krapp E, Paetzold J, Mildenberger I, Besch D, Vonthein R, i sur. Visual field defects in acute optic neuritis - Distribution of different types of defect pattern, assessed with threshold-related supraliminal perimetry, ensuring high spatial resolution. Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol. 2008;246(4):599–607.

40. Gout OF. Re: Visual function at baseline and 1 month in acute optic neuritis: predictors of visual outcome. Neurology. 2008;70(9):738; author reply 738.

41. Hanspeter E. Killer, MD, Josef Flammer, MD, Barbara Wicki, MD, and Rudolf H. Laeng M. Acute Asymmetric Upper Nasal Quandrantanopsia Caused by a Chiasmal Colloid Cyst in a Patient with Multiple Sclerosis and Bilateral Retrobulbar Neuritis. Am J Ophthalmol. 2001;132:286–8.

42. Nikoskelainen E. Symptoms, signs and early course of optic neuritis. Acta Ophthalmol(Copenh). 1975;53(2):254–72.

43. Keltner JL. Baseline Visual Field Profile of Optic Neuritis. Arch Ophthalmol. 1993;111(2):231.

44. John L. Keltner, MD; Chris A. Johnson, PhD; John O. Spurr, MA, MBA; Roy W. Beck, MD P. Visual Field Profile of Optic Neuritis. Arch Ophthalmol. 1994;112:946–53.

45. Beck RW, Kupersmith MJ, Cleary PA, Katz B. Fellow Eye Abnormalities in Acute Unilateral Optic Neuritis. Ophthalmology. 1993;100(5):691–8.

46. Cerovski B i sur. Oftalmologija i optometrija. Zagreb: Stega Tisak d.o.o.; 2015.

47. Cerovski B, Vidović T, Petricek I, Popović-Suić S, Kordić R, Bojić L, i sur. Multiple sclerosis and neuro-ophthalmologic manifestations. Coll Antropol. 2005;29 Suppl 1:153–8.

48. Petzold A, Wattjes MP, Costello F, Flores-Rivera J, Fraser CL, Fujihara K, i sur. The investigation of acute optic neuritis: a review and proposed protocol. Nat Rev Neurol. 2014;10(8):447–58.

49. Kawachi I. Clinical characteristics of autoimmune optic neuritis. Clin Exp Neuroimmunol. 2017;8:8–16.

50. Petzold A, Pittock S, Lennon V, Maggiore C, Weinshenker BG, Plant GT. NMO-IgG (Aquaporin-4) autoantibodies in immune-mediated optic neuritis. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2009;81(1):109.

51. Jarius S, Frederikson J, Waters P, Paul F, Akman-Demir G, Marignier R, i sur. Frequency and prognostic impact of antibodies to aquaporin-4 in patients with optic neuritis. J Neurol Sci. 2010;298(1–2):158–62.

52. J. de Seze, C. Arndt, L. Jeanjean, H. Zephir, F. Blanc, P. Labauge i sur. Relapsing inflammatory opticneuritis: Is it neuromyelitis optica? Neurology. 2008;70:2075–6.

53. Asli Kurne, Karabudak R, Yalcin-Cakmakli G, Gursoy-Ozdemir Y, Aydin P, Ilksen-Colpak A, i sur. Recurrent optic neuritis: clues from a long-term follow up study of recurrent and bilateral optic neuritis patients. Eye Brain. 2010;2:15–20.

54. Kupersmith MJ, Alban T, Zeiffer B, Lefton D. Contrast-enhanced MRI in acute optic neuritis: relationship to visual performance. Brain. 2002;125(Pt 4):812–22.

55. Roy W. Beck, MD; John Arrington, MD; F. Reed Murtagh, MD; Patricia A. Cleary, MS; David I. Kaufman D. Brain Magnetic Resonance Imaging in Acute Optic Neuritis Experience of the Optic Neuritis Study Group. Arch Neurol. 1993;50:841–6.

56. Brinar V. Demijelinizacijske bolesti središnjeg živčanog sustava. In: Neurologija za medicinare. Zagreb: Medicinska naklada; 2009. p. 302–37.

57. Tintoré M, Rovira A, Río J, Tur C, Pelayo R, Nos C, i sur. Do oligoclonal bands add information to MRI in first attacks of multiple sclerosis? Neurology. 2008;70(13 PART 2):1079–83.

58. Masjuan J, Álvarez-Cermeño JC, García-Barragán N, Díaz-Sánchez M, Espiño M, Sádaba MC, i sur. Clinically isolated syndromes: A new oligoclonal band test accurately predicts conversion to MS. Neurology. 2006;66(4):576–8.

59. Tintore M, Rovira À, Río J, Otero-Romero S, Arrambide G, Tur C, i sur. Defining high, medium and low impact prognostic factors for developing multiple sclerosis. Brain. 2015;138(7):1863–74.

60. Papadopoulos MC, Verkman AS. Aquaporin 4 and neuromyelitis optica. Lancet Neurol. 2012;11(6):535–44.

61. Hickman S, Dalton C, Miller D, Plant G. Management of acute optic neuritis. Lancet. 2002;360(9349):1953–62.

62. You Y, Klistorner A, Thie J, Graham SL. Latency Delay of Visual Evoked Potential Is a Real Measurement of Demyelination in a Rat Model of Optic Neuritis. Investig Ophthalmol Vis Sci. 2011;52(9):6911–8.

63. Klistorner AI, Graham SL, Grigg JR, Billson FA. Multifocal topographic visual evoked potential: Improving objective detection of local visual field defects. Investig Ophthalmol Vis Sci. 1998;39(6):937–50.

64. Klistorner A, Fraser C, Garrick R, Graham S, Arvind H. Correlation between full-field and multifocal VEPs in optic neuritis. Doc Ophthalmol. 2008;116(1):19–27.

65. Beck RW, Gal RL. Treatment of Acute Optic Neuritis A Summary of Findings From the Optic Neuritis Treatment Trial. Arch Ophthalmol. 2008;126(7):994–5.

66. Burman J, Raininko R, Fagius J. Bilateral and recurrent optic neuritis in multiple sclerosis. Acta Neurol Scand. 2011;123(3):207–10.

67. Group CS. Interferon β-1a for optic neuritis patients at high risk for multiple sclerosis. Am J Ophthalmol. 2001;132:463–71.

68. Kinkel RP. IM interferon β-1a delays definite multiple sclerosis 5 years after a first demyelinating event. Neurology. 2006;66(5):678–84.

69. Comi G, Filippi M, Barkhof F, Durelli L, Edan G, Fernández O, i sur. Effect of early interferon treatment on conversion to definite multiple sclerosis: A randomised study. Lancet. 2001;357(9268):1576–82.

70. Kappos L, Polman CH, Freedman MS, Edan G, Hartung HP, Miller DH, i sur. Treatment with interferon beta-1b delays conversion to clinically definite and McDonald MS in patients with clinically isolated syndromes. Neurology. 2006;67(7):1242–9.

71. Comi G, De Stefano N, Freedman MS, Barkhof F, Polman CH, Uitdehaag BMJ, i sur. Comparison of two dosing frequencies of subcutaneous interferon beta-1a in patients with a first clinical demyelinating event suggestive of multiple sclerosis (REFLEX): A phase 3 randomised controlled trial. Lancet Neurol. 2012;11(1):33–41.

72. Comi G, Martinelli V, Rodegher M, Moiola L, Bajenaru O, Carra A, i sur. Effect of glatiramer acetate on conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndrome (PreCISe study): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2009;374(9700):1503–11.

73. Cramer SP, Modvig S, Simonsen HJ, Frederiksen JL, Larsson HBW. Permeability of the blood-brain barrier predicts conversion from optic neuritis to multiple sclerosis. Brain. 2015;138(9):2571–83.

74. Beck RW, Trobe JD. What we have learned from the Optic Neuritis Treatment Trial. Ophthalmology. 1995;102(10):1504–8.

75. Optic Neuritis Study Group. The 5-year risk of MS after optic neuritis: experience of the Optic Neuritis Treatment Trial. Neurology. 1997;49:1404–13.

76. Kalinowska-Łyszczarz A, Michalak S, Pawlak MA, Losy J, Kozubski W. Serum sPECAM-1 and sVCAM-1 levels are associated with conversion to multiple sclerosis in patients with optic neuritis. J Neuroimmunol. 2016;300:11–4.

77. Marques IB, Matias F, Silva ED, Cunha L, Sousa L. Risk of multiple sclerosis after optic neuritis in patients with normal baseline brain MRI. J Clin Neurosci. 2013;21:583–6.

78. Beck RW, Trobe JD, Moke PS, Gal RL, Xing D, Bhatti MT, i sur. High- and low-risk profiles for the development of multiple sclerosis within 10 years after optic neuritis: experience of the optic neuritis treatment trial. Arch Ophthalmol. 2003;121(July 2003):944–9.

79. Kapoor R, Miller DH, Jones SJ, Plant GT, Brusa a, Gass a, i sur. Effects of intravenous methylprednisolone on outcome in MRI-based prognostic subgroups in acute optic neuritis. Neurology. 1998;50(1):230–7.

80. Nilsson P, Larsson E-M, Maly-Sundgren P, Perfekt R, Sandberg-Wollheim M. Predicting the Outcome of Optic Neuritis. J Neurol. 2005;252(4):396–402.

81. Mowry EM, Pesic M, Grimes B, Deen SR, Bacchetti P, Waubant E. Clinical predictors of early second event in patients with clinically isolated syndrome. J Neurol. 2009;256(7):1061–6.

82. Morrow S a, Fraser JA, Nicolle D, Kremenchutzky M. Predicting conversion to MS--the role of a history suggestive of demyelination. Can J Neurol Sci. 2010;37(4):488–91.

83. Gout O, Lebrun-Frenay C, Labauge P, Le Page GE, Clavelou P, Allouche S. Prior suggestive symptoms in one-third of patients consulting for a 'first' demyelinating event. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2011;82(3):323–5.

84. McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung H-P, Lublin FD, i sur. Recommended Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: guidelins from the international panel on the diagnosis of multiple sclerosis. Ann Neurol. 2001;50:121–7.

85. Polman CH, Reingold SC, Edan G, Filippi M, Hartung H-P, Kappos L, i sur. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. Am Neurol Assoc. 2005;58(1):840–6.

86. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, i sur. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria. Ann Neurol. 2011;69:292–302.

87. Costello F, Coupland S, Hodge W, Lorello GR, Koroluk J, Pan YI, i sur. Quantifying axonal loss after optic neuritis with optical coherence tomography. Ann Neurol. 2006;59(6):963–9.

88. Trip SA, Schlottmann PG, Jones SJ, Li WY, Garway-Heath DF, Thompson AJ, i sur. Optic nerve atrophy and retinal nerve fibre layer thinning following optic neuritis: Evidence that axonal loss is a substrate of MRI-detected atrophy. Neuroimage. 2006;31(1):286–93.

89. Taimur M, Healy BC, Benson LA, Musallam A, Weiner HL. Factors associated with recovery from acute optic neuritis in patients with multiple sclerosis. Neurology. 2014;82(24):2173–9.

90. Tortorella C, Bellacosa A, Paolicelli D, Fuiani A, Di Monte E, Simone IL, i sur. Age-related gadolinium-enhancement of MRI brain lesions in multiple sclerosis. J Neurol Sci. 2005;239(1):95–9.

91. Filippi M, Wolinsky JS, Sormani MP, Comi G, The European/Canadian Glatiramer Acetate Study Group. Enhancement frequency decreases with increasing age in relapsing-remitting multiple sclerosis. Neurology. 2001;56(3):422–3.

92. Modvig S, Degn M, Roed H, Sørensen T, Larsson H, Langkilde A, i sur. Cerebrospinal fluid levels of chitinase 3-like 1 and neurofilament light chain predict multiple sclerosis development and disability after optic neuritis. Mult Scler J. 2015;21(14):1761–70.

93. Comabella M, Fernández M, Martin R, Rivera-Vallvé S, Borrás E, Chiva C, i sur. Cerebrospinal fluid chitinase 3-like 1 levels are associated with conversion to multiple sclerosis. Brain. 2010;133(4):1082–93.

94. Samiy N, Thomas GA, Rosenbaum RE, Sadaie MR. Glucocorticosteroids : Risk-Benefit Appraisals in Multiple Sclerosis and MS-Associated Optic Neuritis. 2014;1(1):3–12.

95. Roy W. Beck, Patricia A. Cleary, Malcolm M. Anderson, John L. Keltner, William T. Shults, David I. Kaufman, i sur. The effect of corticosteroids for acute optic neuritis on the subsequent development of multiple sclerosis. N Engl J Med. 1993;329(24):1764–9.

96. Beck RW. The optic neuritis treatment trial: Three-year follow-up results. Arch Ophthalmol. 1995 Feb 1;113(2):136–7.

97. Sellebjerg F, Nielsen HS, Frederiksen JL, Olesen J. A randomized, controlled trial of oral high-dose methylprednisolone in acute optic neuritis. Neurology. 1999;52(7):1479–84.

98. Gal RL, Vedula SS, Roy Beck. Corticosteroids for treating optic neuritis (Review) Corticosteroids for treating optic neuritis. Cochrane Database Syst Rev. 2015;(8).

99. Dutt M, Tabuena P, Ventura E, Rostami A, Shindler KS. Timing of Corticosteroid Therapy Is Critical to Prevent Retinal Ganglion Cell Loss in Experimental Optic Neuritis. Investig Opthalmology Vis Sci. 2010;51(3):1439.

100. Trebst C, Reising A, Kielstein JT, Hafer C, Stangel M. Plasma Exchange Therapy in Steroid-Unresponsive Relapses in Patients with Multiple Sclerosis. Blood Purif. 2009;28(2):108–15.

101. Bonnan M, Cabre P. Plasma Exchange in Severe Attacks of Neuromyelitis Optica. Mult Scler Int. 2012;2012:1–9.

102. Roesner S, Appel R, Gbadamosi J, Martin R, Heesen C. Treatment of steroid-unresponsive optic neuritis with plasma exchange. Acta Neurol Scand. 2011;126(2):103–8.

103. D.Jacobs L, Beck RW, H.Simon J, Kinkel P, Brownscheidle CM, Murray TJ, i sur. Intramuscular interferon beta-1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. J Med. 2000;343(13):898–904.

104. Kappos L, Freedman MS, Polman CH, Edan G, Hartung HP, Miller DH, i sur. Effect of early versus delayed interferon beta-1b treatment on disability after a first clinical event suggestive of multiple sclerosis: a 3-year follow-up analysis of the BENEFIT study. Lancet. 2007;370(9585):389–97.

105. Kappos L, Freedman MS, Polman CH, Edan G, Hartung HP, Miller DH, i sur. Long-term effect of early treatment with interferon beta-1b after a first clinical event suggestive of multiple sclerosis: 5-year active treatment extension of the phase 3 BENEFIT trial. Lancet Neurol. 2009;8(11):987–97.

106. Kinkel RP. Association Between Immediate Initiation of Intramuscular Interferon Beta-1a at the Time of a Clinically Isolated Syndrome and Long-term Outcomes. Arch Neurol. 2012;69(2):183.

107. Scale FS, Assess- T. Neurologic Impairment 10 Years After Optic Neuritis. Arch Neurol. 2004;61(9):1386–9.

108. Klistorner A, Arvind H, Nguyen T, Garrick R, Paine M, Graham S, i sur. Axonal loss and myelin in early on loss in postacute optic neuritis. Ann Neurol. 2008;64(3):325–31.

109. Sadaie MR, Samiy N, Rosenbaum RE, Thomas GA. Steroids Impact on Myelin Repair, Neurogenesis and Visual Pathway in Multiple Sclerosis: Preclinical Perspectives. J Exp Clin Neu Sci. 2014;1(1):13–20.

110. Ábrahám IM, Meerlo P, Luiten PG. Concentration Dependent Actions of Glucocorticoids on Neuronal Viability and Survival. Dose-Response. 2006;4(1):38–54.

111. Vyas S, Rodrigues AJ, Silva JM, Tronche F, Almeida OFX, Sousa N, i sur. Chronic stress and glucocorticoids: From neuronal plasticity to neurodegeneration. Neural Plast. 2016;2016.

112. Forkwa, T. K., Tamm, E. R., & Ohlmann A. Ambiguous role of glucocorticoids on survival of retinal neurons. Retin Degener Dis. 2014;365–71.

11. Životopis

Rođen sam 18. srpnja 1992. godine u Republici Hrvatskoj. Osnovnu školu i opću gimnaziju, te osnovnu glazbenu školu završio sam u Velikoj Gorici. Tečno govorim engleski i njemački jezik. Medicinski fakultet u Zagrebu upisao sam akademske godine 2011./2012. Član sam Studentske sekcije za neuroznanost i koautor članka *New findings on central auditory processing in Williams syndrome* (časopis Gyrus). Volonter sam u Hrvatskoj liniji pomoći za rijetke bolesti.