

**BIOMERKKIAINEIDEN MERKITYS TOIMINTAKYVYN
ARVIOINNISSA MS- TAUDISSA**

Emilia Pietiläinen
Syventävien opintojen kirjallinen työ
Tampereen yliopisto
Lääketieteen laitos
Ohjaajat: Irina Elovaara ja Sanna Hagman
08/2012

Tampereen yliopisto
Lääketieteen laitos

EMILIA PIETILÄINEN: BIOMERKKIAINEIDEN MERKITYS TOIMINTAKYVYN
ARVIOINNISSA MS-TAUDISSA

Kirjallinen työ, 33 s.
Ohjaajat: Irina Elovaara ja Sanna Hagman

Elokuu 2012

Avainsanat: Multippeli skleroosi, Tumour necrosis factor inducing ligand, Expanded disability status scale

Tutkimuksessa selvitettiin biomerkkiaineiden merkitystä toimintakyvyn arvioinnissa MS-taudissa, erityisen tarkastelun kohteena oli TRAIL-molekyylä. Tutkimukseen osallistui 69 MS-potilasta (33 RRMS, 19 SPMS ja 17 PPMS) ja 25 KEO-potilasta, joita seurattiin kahden vuoden ajan. Potilailta määriteltiin seerumin sTRAIL-pitoisuus tutkimuksen lähtötilanteessa ja kahdella vuoden välein tapahtuneella seurantakäynnillä. Potilaiden sTRAIL-pitoisuuksia verrattiin tautityypeittäin heidän EDSS:n pisteisiinsä lähtötilanteessa sekä seurantakäynneillä. Tarkasteltiin myös potilaiden EDSS:n pisteiden muutosten suhdetta sTRAIL-pitoisuuksien muutoksiin. Selkeää korrelaatiota ei havaittu potilaiden EDSS:n pisteiden ja sTRAIL-pitoisuuksien välillä, mutta lähempi tarkastelu antoi viitteitä näiden muuttujien välisestä yhteydestä. Lisäksi havaittiin SPMS-tautityypin potilaiden sTRAIL-pitoisuuksien korreloivan progressioindeksin kanssa tutkimuksen lähtötilanteessa ($p = -0.478$). Näiden tulosten perusteella suuret sTRAIL-pitoisuudet voisivat ennustaa stabiilia tautia SPMS-potilaille. Lisätutkimuksia kuitenkin tarvitaan selvittämään sTRAIL:n käyttökelpoisuutta merkkiaineena toimintakyvyn arvioinnissa MS-tautia sairastavilla.

SISÄLLYSLUETTELO

1 JOHDANTO	1
1.1 MS-taudin epidemiologia	1
1.2 MS-taudin patogeneesi.....	1
1.3 MS-taudin kliininen kuva	2
1.3.1 MS- taudin oireet	2
1.3.2 Tautityypit	3
1.4 MS- taudin diagnostiikka	4
1.5 MS- taudin immunomoduloiva lääkehoito.....	5
1.5.1 Ensilinjan lääkevaihtoehdot.....	6
1.5.2 Toisen linjan lääkevaihtoehdot	7
1.5.3 Pahenemisvaiheiden lääkehoito.....	8
1.6 MS- potilaiden toimintakyvyn ennusteen arvioiminen	8
1.7 MS- taudin immunologinen tutkiminen	9
1.7.1 Biologiset merkkiaineet	9
1.7.2 TRAIL	10
3 AINEISTO JA MENETELMÄT	11
3.1 Aineisto	11
3.2 Menetelmät	14
3.2.1 sTRAIL pitoisuuksien määrittäminen seerumista.....	14
3.2.3 Tilastolliset määrittäykset.....	14
3.2.3.1 Progressioindeksi	14
3.2.3.2 Mann- Whitney testin testaus.....	14
3.2.3.3 Wilcoxonin testi	14
3.2.3.4 Suora korrelaatioanalyysi	15
4 TULOKSET	15
4.1 Lähtötilanne	15
4.1.1 Potilaiden kliininen tilanne.....	15
4.1.2 sTRAIL-pitoisuuksien korrelaatio aktiivisuuteen, EDSS:iin ja progressioindeksiin lähtötilanteessa	15
4.2 Seuranta	17
4.2.1 Kliiniset tiedot	17
4.2.2 sTRAIL- pitoisuuksien vertailu	20
4.2.3 sTRAIL- pitoisuuksien yhteys EDSS:n pisteisiin ja aktiivisuuteen	22
4.3 KEO-potilaat.....	23
5 POHDINTA.....	23
LÄHTEET.....	26

1 JOHDANTO

1.1 MS-taudin epidemiologia

MS- taudin (Multippelin skleroosin) keskimääräinen esiintyvyys Suomessa on n. 100/100 000 asukasta, suurin esiintyvyys on Länsi- Suomen alueella Seinäjoen seudulla (1). Vuosittain Suomessa MS- tautiin sairastuu 4-5 henkilöä 100 000 asukasta kohden (2). USA:ssa, Kanadassa ja useissa Euroopan maissa MS- tautia esiintyy enemmän kuin Aasian- ja Afrikan mantereilla. Skotlannissa MS- taudin ilmaantuvuus on suurinta Euroopassa (12,0/100 000). Pohjoismaissa MS- taudin ilmaantuvuus on myös huomattavan korkea: Tanskassa 5,0/100 000; Norjassa 4,3-8,7/100 000; Ruotsissa 5,2/100 000 ja Islannissa 0-5,0/100 000 (3).

Tyypillinen sairastumisikä MS- tautiin on ikävuosien 35-49 välillä (4) ja siihen sairastuvat useammin naiset kuin miehet (3). Sairaus lyhentää odotettavissa olevaa elinikää keskimäärin seitsemän vuotta (5). MS- tautiin liittyy lisääntynyt kuolleisuus.

Nykykäsityksen mukaan MS- taudin puhkeamiseen vaikuttavat useat eri tekijät. Mahdollisia riskitekijöitä ovat: perinnöllinen alttius sairauteen, eräät infektiosairaudet, rokotukset, stressi, altistuminen erilaisille myrkyille (mm. ammatissa), ilmasto, ravitsemus sekä tupakointi. (3)

1.2 MS-taudin patogeneesi

MS-tauti on autoimmuunisairaus, jossa valkosolut hakeutuvat keskushermostoon ja aikaansaavat tulehduspesäkkeen muodostumisen. Tämä johtaa hermosolujen demyelinisaatioon ja aksonituhoon. Demyelinisaatio aiheuttaa hermoimpulssien kulun hidastumista keskushermostossa (6) ja aksonien vaurioitumisen seurauksena tauti johtaa pahenevaan toimintakyvyn heikkenemiseen (5) sekä lopulta invaliditeettiin. Potilaalla ilmenee neurologisia oireita aiheutuen näistä rappeutumismuutoksista. Aluksi myeliini- ja aksonivauriot korjautuvat, mutta sairauden edetessä regeneraatiokyky hiipuu. Tulehdusplakkeja ja rappeutumismuutoksia kertyy MS-taudissa sekä aivoihin että selkäyttimeen (6).

MS- taudin puhjetessa CD4 + Th1 ja Th17 aktivoituvat (7) ja tunnistavat myeliinin emäksisen proteiinin (MBP) ja proteolipidiproteiinin (PLP) todennäköisimmin imukudoksessa. Dendriittisolut esittelevät hermoston antigeenejä, mikä johtaa CD4+- ja CD8+- T- solujen aktivoitumiseen. Liukoisten antigeenien pääsy pernaan ja imusolmukkeisiin käynnistää B- soluvasteet. Veri-aivoeste houkuttelee kemokiinien avulla valkosoluja paikalle ja ne siirtyvät verisuonten endoteelin adheesiomolekyylien välityksellä keskushermostoon. Tukirakenteen metalloproteiinaasit lisäävät veriaivo-esteen läpäisevyyttä ja edesauttavat solujen pääsyä keskushermostoon. Lymfosyytit ja monosyytit hyökkäävät veriaivoesteen tyvikalvoa vastaan, mikä vaurioittaa sitä ja edistää immuunisolujen pääsyä keskushermostoon sekä aiheuttaa demyelinisaatiota.

Keskushermostossa astrosyytit ja mikroglia solut esittelevät T- soluille hermoston antigeenejä aktivoiden näin niitä. Tämä seurauksena T- solut alkavat lisääntyä ja kohdistavat hyökkäyksen hermokudosta vastaan, minkä seurauksena syntyy MS-plakkeja. Mikroglia tunnistaa T- solujen esittelemän antigeenin ja aktivoituu tuottaen sytokiineja ja kemokiineja, mikä houkuttelee paikalle lisää tulehdussoluja mm. makrofageja. Makrofagit vaurioittavat hermokudosta tuottamalla glutamaattia, typpioksidia, vapaita radikaaleja, tukirakenteen metalloproteiinaaseja, sytokiineja ja kalpaiinia. Oligodendrosyytit ja aksonit vaurioituvat ja syntyy demyelinisaatiota. Kaikki keskushermoston solutyypit (pääasiassa astrosyytit) tuottavat komplementtiproteiineja, joita vasta-aineet sitovat. Komplementtiproteiinit edistävät myeliinivauriota (6).

1.3 MS-taudin kliininen kuva

1.3.1 MS- taudin oireet

Tautiin liittyy lukuisia neurologisia oireita: raajojen puutuneisuutta, parestesioita, spastisuutta, lihasspasmeja, raajaheikkoutta, kasvohermohalvaus, virtsarakon toimintahäiriöitä, miehillä erektio- ja ejakulaatiohäiriöitä, naisilla seksuaalisen halukkuuden vähenemistä, sekä miehillä että naisilla vaikeutta orgasmin saamisessa. Fatiikkia ilmenee yli puolella MS- potilaista ja noin puolet kärsii ummetuksesta sekä univaikeuksista. MS- potilailla esiintyy myös muistin ja tarkkaavaisuuden häiriöitä, erilaisia näkökenttäpuutoksia, dysartriaa, aktio-, liike- sekä intentiovapinaa. MS-

potilailla voi esiintyä nielemisvaikeutta. Merkittävällä osalla MS- potilaista on kipuja ja päänsärky on yleisempää MS- potilailla kuin normaaliväestössä. Masennus on yleistä MS- potilailla ja itsemurhat ovat yleisempiä kuin väestötasolla yleisesti. Huimausta esiintyy 20 %:lla MS- potilaista sairauden aikana. Harvinaisempia MS- taudin oireita ovat kuulon menetys ja motorinen radikulopatia (8).

1.3.2 Tautityypit

Suurimmalla osalla MS- potilaista sairaus alkaa monosymptomaattisena kliinisesti eriytyneenä oireyhtymänä (KEO)

eli oirejakson aikana oireita ilmaantuu demyelinaation seurauksena yhdeltä hermoston alueelta. Noin kolmasosalla ilmenee ensimmäisen oirejakson aikana oireita hermoston eri alueilta. Yleisimpiä ensioireita ovat erilaiset sensoriset häiriöt (n. 35-45 %:lla potilaista). Muita yleisiä varhaisoireita ovat näköhäiriöt sekä halvausoireet (4).

MS- tauti jaetaan kahteen kliiniseen päätyyppiin: aaltomaisesti etenevään (relapsoiva-remittoiva, RRMS) ja primaarisprogressiiviseen MS-tautiin (PPMS). RRMS on yleisin tautityyppi ja sitä sairastaa n. 85 % MS- potilaista. Aaltomaisesti etenevässä taudissa potilaalla esiintyy akuutteja pahenemisvaiheita, joiden välillä potilaan vointi ja toimintakyky voivat pysyä muuttumattomina (4).

Pahenemisvaiheella tarkoitetaan tilannetta, jolloin potilaalla ilmenee äkillisesti uusia neurologisia oireita tai vanhat oireet pahenevat äkillisesti. Selvä paheneminen kestää vähintään vuorokauden ja enintään neljä viikkoa (9,10). Pahenemisvaiheiden esiintymistiheys ja kesto vaihtelee (8). Pahenemisvaiheiden suuri lukumäärä sairauden alussa ennustaa nopeaa taudinkulkua (5). Pahenemisvaiheita on havaittu ilmaantuvan erityisesti synnytyksen jälkeisenä aikana sekä virusinfektioiden jälkeen ja nämä ovat mahdollisesti niitä laukaisevia tekijöitä. Osa RRMS- potilaista toipuu täysin pahenemisvaiheista, mutta osalle jää jäännösoireita.

RRMS-tautityyppi kehittyy myöhemmin n. 50 %:lla potilaista sekundaarisprogressiiviseksi (SPMS) (8). Tällöin potilaan toimintakyky heikkenee riippumatta siitä esiintyykö akuutteja pahenemisvaiheita (4).

PPMS- tautityyppiä sairastaa n. 10 % MS- potilaista. Tässä tautityypissä potilaan toimintakyky heikkenee tasaisesti taudin alusta lähtien ilman pahenemisvaiheita (8).

1.4 MS- taudin diagnostiikka

MS- taudin diagnoosi asetetaan nykyisin McDonaldin kriteerien mukaisesti (9,10,11). Kliinisesti varma diagnoosi edellyttää vähintään kahden kliinisen oirejakson esiintymistä sekä hajapesäkkeisesti hermoston alueelta syntyvien löydösten osoittamisen. MS- taudille spesifejä magneettikuvalöydöksiä ei ole, mutta muutosten määrän, sijainnin ja seurannassa tapahtuvien muutosten perusteella voidaan arvioida MS- taudin todennäköisyyttä (4).

McDonaldin kriteereissä käytetään aivoleesioiden diagnostiikassa ns. Barkhofin kriteerejä, jolloin kolmen seuraavista on täytyttävä hajapesäkkeisyyden kriteereinä: Magneettikuvauslöydöksenä yksi gadoliniumtehosteinen leesio (aivot tai selkäydin) tai vähintään yhdeksän T2-hyperintensiivistä leesiota (mukaan luettuina selkäydinleesiot), vähintään yksi jukstakortikaalinen leesio, vähintään kolme periventrikulaarista leesiota, vähintään yksi infratentoriaalinen leesio. Yksi selkäydinleesio korvaa yhden infratentoriaalisen leesion (12).

Taulukko 1. McDonaldin kriteerit (2001, 2005, 2010) :

Kliiniset oireet ja löydökset	Magneettikuvauslöydökset (MK)-t ja laboratoriotutkimukset
1. Kaksi erillistä oirejaksoa ja kliiniset löydökset kahdesta erillisestä leesiosta.	
2. Kaksi erillistä oirejaksoa ja kliiniset löydökset yhdestä leesiosta.	<p>a) Barkhofin MK-kriteereiden mukainen hajapesäkkeisyyden osoitus ¹</p> <p>Hajapesäkkeisyyden osoitus MK:lla: vähintään yhden T2-tehosteisen leesion esiintyminen MK:ssa vähintään kahdessa tai neljässä MS- taudille tyypillisessä paikassa (periventrikulaarisesti, jukstakortikaalisesti, infratentoriaalisesti tai selkäytimessä) ² tai</p> <p>b) vähintään kaksi MS-tautiin sopivaa leesiota MK:ssa ja positiivinen selkäydinnestelöydös tai</p> <p>c) uusi oirejakso, joka viittaa uuteen leesioon .¹</p>

Kliiniset oireet ja löydökset	Magneettikuvauslöydökset (MK)-t ja laboratoriotutkimukset
3. Yksi erillinen oirejakso ja kliiniset löydökset kahdesta erillisestä leesioista.	<p>a) Ajallisen disseminaation osoitus MK:lla (uusi T2-leesio vähintään kuukauden kuluttua oireiden alkamisesta tai gadoliniumtehosteinen leesio vähintään kolmen kuukauden kuluttua tehdyssä kuvauksessa) ¹</p> <p>Ajallisen disseminaation osoitus MK:lla (samanaikainen gadoliniumilla tehostuvien ja tehostumattomien leesioiden ilmaantuminen oireettomalle potilaalle milloin tahansa tai uusi T2-tehosteinen ja/tai gadoliniumtehosteinen leesio kontrollikuvauksissa riippumatta edellisen ja kontrollikuvauksen välisestä ajasta) ²</p> <p>tai</p> <p>b) uusi oirejakso.¹</p>
4. Yksi erillinen oirejakso ja yksi kliinisesti eriytyneen oireyhtymän löydös (KEO).	<p>a) Kohtien 2a tai 2b mukaisesti osoitettu hajapesäkkeisyys sekä</p> <p>b) kohdan 3a mukaisesti osoitettu ajallinen disseminaatio tai uusi oirejakso. ^{1,2}</p>
5. Primaarisprogressiivisen tautityypin (PPMS) diagnosoiminen. ²	<p>Tauti edennyt vuoden ajan (retrospektiivisesti tai prospektiivisesti määritettynä) ja kaksi kolmesta seuraavista kriteereistä:</p> <p>a) Hajapesäkkeisyyden osoitus aivoissa (vähintään yksi T2-tehosteinen leesio MK:ssa periventrikulaarisella, jukstakortikaalisella tai infratentorialisella alueella).</p> <p>b) Hajapesäkkeisyyden osoitus selkäytimessä (vähintään kaksi T2-tehosteista leesiota MK:ssa selkäytimen alueella).</p> <p>c) Positiivinen selkäydinnestelöydös.²</p>

¹ McDonaldin kriteerit 2001, 2005 (9,10)

² 2010 tehdyt tarkennukset McDonaldin kriteereihin (11)

Magneettikuvaus on MS- taudin diagnostiikassa ensisijainen tutkimus (13).

Kuvantamisen lisäksi diagnostiikassa käytetään selkäydinnestetutkimusta. MS- taudille tyypilliset löydökset selkäydinnesteestä ovat suurentunut IgG- indeksi (yli 0.7) ja oligoklonaaliset alajaokkeet (14,15). Herätepotentiaalitutkimuksilla (VEP, SEP, BAEP) voidaan tutkia taudin levinneisyyttä ja saada viitteitä oireita aiheuttamattomista vaurioista (16).

1.5 MS- taudin immunomoduloiva lääkehoito

MS- taudin immunomoduloiva lääkehoito aloitetaan relapsoivassa, aktiivisessa taudissa diagnoosin varmistuttua McDonalidin kriteerein (9,10,11).

1.5.1 Ensilinjan lääkevaihtoehdot

Interferonit ovat endogeenisiä glykoproteiineja. Betainterferoni vaikuttaa veri-aivoesteen läpäisevyyteen ja mm. vähentää antigeeniä esitteleviä soluja sekä T-lymfosyyttien tuotantoa. Betainterferonin terapeuttinen vaikutus MS- taudissa syntyy luultavimmin sen anti-inflammatorisesta vaikutuksesta ja toimimisesta vastavaikuttajana gammainterferonille. Betainterferonit kuuluvat rakenteeltaan kahteen eri ryhmään: betainterferoni 1a ja 1b (17). Betainterferoni 1a hidastaa toimintakyvyn heikkenemistä sekä vähentää pahenemisvaiheiden määrää aaltomaista MS- tautia sairastavilla potilailla. Myös betainterferoni 1b vähentää RRMS- potilaiden pahenemisvaiheita, mutta sillä ei ole todettu olevan vaikutusta potilaiden toimintakykyyn. Betainterferoni annostellaan ihonalaiskudokseen tai lihakseen (18,19).

Glatirameeriasetaatti (GA) on aminohappojen muodostama polypeptidiseos. Sen vaikutusmekanismi on epäselvä, mutta sen on osoitettu sitoutuvan HLA II- luokan reseptoreihin ja lisäävän estäjä- T- solujen aktiivisuutta (17). GA:n on todettu hidastavan toimintakyvyn heikkenemistä aaltomaista tautimuotoa sairastavilla potilailla. GA annostellaan ihonalaisesti. (20). RRMS- vaiheessa aloitettua GA- hoitoa voidaan jatkaa SPMS- potilaalla, mikäli tauti on aktiivinen ja hoitovaste todettavissa (21).

Ensilinjan lääkkeitä käytettäessä potilailla voi imetä erilaisia lieviä haittavaikutuksia kuten flunssan kaltaisia oireita, ahdistuneisuutta, depressiota, hikoilua, voimattomuutta, pyöräyttämistä, ummetusta, ripulia, pahoinvointia, ihottumaa, hengenahdistusta ja lihasjäykkyyttä. Betainterferoni voi aiheuttaa myös maksan toimintahäiriöitä sekä leukopeniaa. Erilaiset injektiokohdan reaktiot ovat sekä betainterferonilla että GA:lle yleisiä niiden annostelutavasta johtuen (20,22,23,24,25).

1.5.2 Toisen linjan lääkevaihtoehdot

Natalitsumabi on monoklonaalinen vasta-aine, joka estää leukosyyttien siirtymistä veri-aivoesteen läpi (26). Natalitsumabin on havaittu hidastavan toimintakyvyn heikkenemistä potilailla, joilla on todettu hoidon alussa toimintakyvyn lievä tai kohtalainen heikkenemä (EDSS 0-5,0). Lisäksi sen on havaittu vähentävän pahenemisvaiheita sekä taudin aktiivisuutta kuvaavien gadolinium- tehosteisten muutosten määrää keskushermostossa. Natalitsumabin pitkäaikaistehosta tai –turvallisuudesta ei ole tutkimuksia (27-29).

Atsatiopriini on 6-merkaptopuriinin johdos, joka estää vasta-ainetuotantoa ja antigeenin indusoimaa lymfosyyttien proliferaatiota. Lisäksi sillä on merkittävä anti-inflammatorinen vaikutus, joka liittyy luultavimmin monosyyttien esiasteiden jakautumisen estoon (30). Atsatiopriini otetaan käyttöön, mikäli aaltomaisessa MS-taudissa ei ilmene riittävää vastetta taudinkulkua muuttavaan hoitoon. Aktiivisessa SPMS-taudissa voidaan atsatiopriinia kokeilla, mikäli muilla hoidoilla ei saada vastetta (31,32). Atsatiopriinista on näyttöä relapsien ehkäisyssä (17).

Mitoksantroni on antraseenijohdos, jonka on osoitettu estävän B- ja T-solujen sekä makrofagien lisääntymistä, häiritsevän antigeenien esittelyä ja vähentävän interferoni-gamman, TNF-alfan ja IL-2:n tuotantoa (30). Mitoksantronia voidaan käyttää RRMS-potilailla, joilla ei saada vastetta interferoni-, GA- tai natalitsumabihoidoilla. Myös aktiivista SPMS-tautia sairastavien hoidossa voidaan kokeilla mitoksantronihoidoa, mikäli GA:lle tai interferonille ei ole saatu vastetta (33-35).

Immunoglobuliineja käytetään MS-taudin hoidossa synnytyksenjälkeisten pahenemisvaiheiden estoon, jos tauti on ollut aktiivinen ennen raskautta (36,37).

Natalitsumabin käytön yhteydessä on havaittu uupumusta, ahdistuneisuutta, sinuiitteja, turvotuksia ja allergisia reaktioita (yliherkkyysoireita anafylaksiaan). PML (multifokaalinen leukoencefalopatia) on lääkkeen vakavampi haittavaikutus (22,28). Atsatiopriinin sivuvaikutuksina on kuvattu leukopeniaa, lymfopeniaa, allergisia reaktioita, pankreatiittia, latentin infektion aktivoitumista ja lievää lymfoomarisikin kohoamista. Mitoksantronin haittavaikutuksina on rekisteröity mm.

verenkuvanmuutoksia, pahoinvointia, oksentelua, päänsärkyä, ripulia ja maksaentsyymien kohoamista. Lisäksi mitoksantronilla on mahdollinen sydänlihasta vaurioittava vaikutus (38).

1.5.3 Pahenemisvaiheiden lääkehoito

Toimintakykyä selvästi heikentävien akuuttien pahenemisvaiheiden hoidossa käytetään suuriannoksista kortikosteroidia laskimoon tai suun kautta annettuna (39). Lievempiäkin oireita voidaan hoitaa kortisonilla, elleivät ne korjaannu itsestään (17).

1.6 MS- potilaiden toimintakyvyn ennusteen arvioiminen

EDSS (Expanded Disability Status Scale)- asteikolla arvioidaan MS-potilaan toimintakykyä. Potilaan toimintakyvyn heikkenemisen arviointi onnistuu määrittämällä potilaan toimintakyky EDSS-asteikolla tietyin väliajoin taudin edetessä.

Asteikko on 20 portainen ja siinä edetään 0,5 pisteen välein. EDSS perustuu suurimmaksi osaksi liikuntakyvyn arviointiin (5) ja se mittaa enimmäkseen jalkojen toimintakykyä (40). Se huomioi huonosti kognitiivisen suoritustason eikä lainkaan fatiikkia (5). Muutokset toimintakyvyssä eivät ole samanarvoisia siirryttäessä esim. 1 tasolta 2 tasolle verrattuna siirtymään 6 tasolta tasolle 7. Pelkkä muutos EDSS:n pisteissä ei siis kerro taudin kulusta, vaan tarvitaan myös tieto, kuinka pitkälle tauti on edennyt. Lääkärit määrittävät potilaan EDSS:n pisteet kliinisten löydösten perusteella taulukossa 2 esitettyjen kriteerien mukaisesti. Kuitenkin arvio potilaan toimintakyvyn tasosta on subjektiivinen ja voi vaihdella eri lääkäreiden välillä (40).

Taulukko 2: EDSS-luokituksen pääkohdat.

0. Potilaalla normaalit neurologiset löydökset.
1. Potilaalla ei toimintakyvyn huononemista; tutkimustuloksissa hieman poikkeamaa normaalista.
2. Potilaalla vain toiminnallinen osa-alue hieman huonontunut.
3. Potilas kykenee kävelemään ilman apua, mutta yksi toiminnallinen osa-alue on kohtalaisesti heikentynyt.
4. Potilas kykenee kävelemään ilman apua vähintään 500 metriä, mutta yksi toiminnallinen osa-alue on vakavasti heikentynyt.
5. Potilas kykenee kävelemään ilman apua vähintään 200 metriä, mutta ei kykene päivätyöhön taudin aiheuttaman haitan vuoksi.
6. Potilas tarvitsee apuvälineitä kyetäkseen kävelemään 100 metriä pätkittäin tai yhtäjaksoisesti.
7. Potilas kykenee kävelemään apuvälineiden avulla enintään 5 metriä, mutta pystyy siirtymään ja liikkumaan pyörätuolilla ilman apua.
8. Potilas ei kykene liikkumaan yksin, vaan tarvitsee apua tuolista vuoteeseen tai pyörätuoliin siirtymisessä; kädet ovat toimintakykyiset.
9. Potilas on vuoteenoma; kädet eivät toimi, mutta kykenee syömään ja puhumaan.
10. Potilas menehtyy MS-tautiin (5).

MS- taudin toimintakyvyn arviointiin on kehitelty mittareita, jotka arvioivat laajemmalti potilaan tilaa. Näistä eräs on MSFC (multiple sclerosis functional composit), joka huomioi erikseen ylä- ja alaraajojen toimintakyvyn, kongnitiiviset kyvyt sekä näkökyvyn. MSFC on herkkä potilaan lyhyen aikavälin toimintakyvyn muutoksille ja se korreloi EDSS:n avulla mitatun toimintakyvyn muutoksen kanssa. MSFC on EDSS:a objektiivisempi mittari ja sen määrittämiseen ei tarvita lääkäriä, vaan kuka tahansa arviointiin perehdytetty voi suorittaa määrittäksen. Kyseessä on kuitenkin melko tuntematon mittari ja testauksen käytännön toteutuksessa on ongelmia (41).

1.7 MS- taudin immunologinen tutkiminen

1.7.1 Biologiset merkkiaineet

Biologisilla merkkiaineilla tarkoitetaan orgaanisia molekyyliä, joiden esim. pitoisuuksien määrittämisellä voidaan arvioida joko normaalia biologista prosessia, patogeenista prosessia tai hoidon tehoa. Biologisia merkkiaineita tarvitaan apuna

sairauksien diagnostiikassa, mutta myös hoitopäätösten tekemisessä sekä lääkekehittelyssä (42). Vielä ei ole luotettavia biologisia merkkiaineita, joilla voisi ennustaa MS- taudin kliinistä kulkua (8). Ainoa MS- taudin diagnostiikassa käytettävä biologinen merkkiaine on immunoglobuliini- G.

Potentiaalisia MS- taudin diagnosoimiseen ja taudin kulun ennustamiseen käytettäviä merkkiaineita ovat anti-myeliinivasta-aineet, B- solut ja B- solu kemokiinit, T- solut ja niiden kemokiinit, akvaporiini- 4 - vasta-aineet sekä NK- solut (42). Käyttökelpoisia biologisia merkkiaineita voisivat olla myös sytokiinit, adheesiomolekyylit, matriksin metalloproteasit sekä kysteiiniproteasit (43).

1.7.2 TRAIL

TRAIL (Tumour Necrosis Factor Related Apoptosis Inducing Ligand) on sytokiini, joka kuuluu TNF- suurperheeseen. TRAIL:ia ilmennetään sekä solukalvolle sidottuna transmembraanisessa (mTRAIL) että liukoisessa muodossa (sTRAIL) (44,45) immuunijärjestelmän soluissa, kuten NK- ja T-soluissa, monosyyteissä, makrofageissa, dendriittisoluihin ja neutrofiileissa (46-50). TRAIL osallistuu tärkeisiin vaiheisiin immuunisolujen aktivoitumisessa ja erilaistumisessa. Sen on havaittu muokkaavan aktivoituneiden T- solujen aktivaatiota, migraatiota ja proliferaatiota. Sillä on myös tärkeä rooli B- solujen homeostaasissa, jolla on merkitystä tyypillisen vasta-ainevasteen muodostumiselle kroonisessa hermoston tulehduksessa (51).

Terveissä ihmisaivoissa ilmennetään TRAIL- reseptoreja (52). TRAIL- reseptoreita on löydetty neuroneista, astrosyyteistä ja oligodendrosyyteistä (53). On havaittu, että ihmisen aivojen neuronit, oligodendrosyytit, astrosyytit ja mikroglia-solut menevät apoptoosiin, kun niitä stimuloidaan rekombinoidulla ihmisen TRAIL:lla (54). Apoptoosi-induktion lisäksi TRAIL:lla saattaa olla pro-inflammatorisia ja solun selviytymistä edistäviä vaikutuksia (55).

TRAIL:lla on MS- taudissa erilainen vaikutus riippuen paikasta ja ajoituksesta. Periferiassa TRAIL saattaa estää aivoihin hakeutuvien T- solujen syntymistä ja proliferaatiota (56) pystymättä kuitenkaan vaikuttamaan jo syntyneisiin solupopulaatioihin (57). MS- taudin akuuteissa ja kroonisissa leesioissa on havaittu

TRAIL:in tuotannon lisääntyneen. Sen lähteinä ovat aktivoituneet mikroglia-solut ja paikalle tulleet immuunisolut (52). TRAIL toimii tärkeänä parenkymaalisen solukuoleman välittäjänä (ja plakin muodostuksen edistäjänä) (57). On myös mahdollista, että TRAIL osallistuu tulehdussolujen poistamiseen leesioista (52).

2 TUTKIMUKSEN TARKOITUS JA TAVOITTEET

Tutkimuksen tavoitteena oli selvittää biomerkkiaineiden käyttökelpoisuutta MS- tautia sairastavien toimintakyvyn arvioinnissa keskittyen erityisesti TRAIL:iin. On havaittu, että TRAIL voisi toimia merkkiaineena arvioitaessa interferoni- betahoidon tehoa MS- potilailla (58). Lisäksi suurentuneiden TRAIL mRNA- pitoisuuksien on havaittu olevan yhteydessä MS- taudin etenemiseen (7).

3 AINEISTO JA MENETELMÄT

3.1 Aineisto

Tutkimuksessa seurattiin kahden vuoden ajan 94:ää potilasta, joista 69:lla oli MS ja 25:lla KEO. MS- potilaista 46 oli naisia ja 23 miehiä. KEO- potilaista puolestaan 22 oli naisia ja 3 miehiä. Tutkimuksessa käytettiin myös 20: n terveen kontrollin tietoja TRAIL- pitoisuuksia verratessa.

MS- potilaista 33 oli tutkimuksen lähtötilanteessa RRMS- tautityyppiä sarastavia (24 naista ja 9 miestä), 19 kuului SPMS- tautityyppiin (12 naista ja 7 miestä) ja 17:llä oli PPMS- tautimuoto (10 naista ja 7 miestä). Kuudella KEO- potilaalla diagnosoitiin seuranta- aikana RRMS- tauti ja kolmen potilaan tautimuoto muuttui RRMS- taudista SPMS- taudiksi.

Tutkimus on hyväksytty eettisessä toimikunnassa. Potilaiden kliinisen tutkimisen on suorittanut neurologi Minna Raunio ja potilaiden kliiniset tiedot ovat hänen keräämiään.

Potilailta otettiin lähtötilanteessa sekä molemmilla seurantakäynneillä verinäytteet TRAIL- pitoisuusmäärittämisä varten. Potilaiden kliininen arvioinnissa määritettiin taulukossa 3 esitetyt tiedot.

Potilaiden diagnoosit on asetettu Mc Donaldin kriteerien (9) mukaisesti. KEO potilaiksi määriteltiin henkilöt, joilla oli ollut ainakin yksi demyelinaatiota seurannut sairausjakso, mutta kriteerit kliinisen MS- taudin diagnosoimiseksi eivät olleet vielä täyttyneet.

Neljä potilasta jätti tutkimuksen kesken ensimmäisen seurantakäynnin jälkeen (3 SPMS ja 1 KEO). Potilaista 16:n tietoja (2 RRMS, 3 SPMS ja 11 KEO) ei ollut käytettävissä toiselta seurantakäynniltä.

Taulukko 3: MS-potilaiden kliiniset tiedot tutkimuksen lähtötilanteessa (v. 2006- 2008)

	MS n=69	RRMS n=33	SPMS n=19	PPMS n=17	KEO n =25
Sukupuoli (nainen/mies), (n)	46/23	24/9	12/7	10/7	22/3
Aika ensioireista tutkimuksen käynnistymisajankohtaan (vuosina)¹	13,8 ± 10,0	8,3 ± 7,2 ^{A,B,C}	18,3 ± 7,8 ^{A,E}	19,2 ± 11,8 ^{B,F}	1,7 ± 2,3 ^{C,E,F}
Ensioireiden ja diagnoosin asettamisen välinen aika (vuosina)¹	6,1 ± 6,4	4,9 ± 5,6	7,9 ± 7,4	6,8 ± 6,6	-
Ikä ensioireiden ilmaannuttua (vuosina)¹	31,0 ± 9,6	27,9 ± 8,1 ^{B,C}	30,0 ± 8,1 ^D	38,0 ± 10,9 ^{B,D}	35,6 ± 17,0 ^C
Aika diagnoosista tutkimuksen käynnistymisen ajankohtaan (vuosina)¹	7,56 ± 8,0	3,4 ± 3,8 ^{A,B}	10,4 ± 9,3 ^A	12,5 ± 8,9 ^B	-
Relapsien lukumäärä^{1,2}	0,3 ± 0,6		0,1 ± 0,3 ^{A1,E}	-	0,5 ± 0,5 ^E
lääkehoidetut	-	0,5 ± 0,7	-	-	-
lääkehoidottomat	-	0,5 ± 0,8 ^{A1}	-	-	-
EDSS¹	3,2 ± 2,2	1,7 ± 1,5 ^{A,B,C}	4,6 ± 1,8 ^{A,E}	4,6 ± 1,9 ^{B,F}	0,1 ± 0,3 ^{C,E,F}
Progressioindeksi^{1,3}	1,1 ± 1,8	0,9 ± 1,0 ^C	1,6 ± 2,5 ^E	1,1 ± 1,8 ^F	0,0 ± 0,0 ^{C,E,F}
Lääkitys (n)					
interferoni	19	18	1	0	0
glatirameeriasetaatti	2	2	0	0	0
mitoksantroni	1	1	0	0	0

EDSS expanded disability status scale, KEO kliinisesti eriytnyt oireyhtymä, MS multippleli skleroosi, PPMS primaarisprogressiivinen MS, RRMS relapsoiva- remittoiva MS, SPMS sekundaarisprogressiivinen MS

¹Keskiarvo ± standardideviaatio

² Kortisonihoidetut relapsit tutkimuksen käynnistymistä edeltävän vuoden ajalta

³ EDSS/ Taudin kesto vuosina

^A p < 0,05 RRMS vs. SPMS, Mann- Whitneyyn testi

^{A1} p < 0,05 RRMS (lääkehoidoton) vs. SPMS, Mann- Whitneyyn testi

^B p < 0,05 RRMS vs. PPMS, Mann- Whitneyyn testi

^C p < 0,05 RRMS vs. KEO, Mann- Whitneyyn testi

^D p < 0,05 SPMS vs. PPMS, Mann- Whitneyyn testi

^E $p < 0,05$ SPMS vs. KEO, Mann-Whitneyn testi

^F $p < 0,05$ PPMS vs. KEO, Mann-Whitneyn testi

^X Kuudella KEO-potilaista diagnosoitu seuranta-aikana kliininen MS-tauti (kaikilla RRMS).

3.2 Menetelmät

3.2.1 sTRAIL-pitoisuuksien määrittäminen seerumista

MS-potilaiden seerumista määritettiin liukoinen TRAIL kaupallisella ELISA-menetelmällä (Diacclone).

3.2.3 Tilastolliset määritykset

3.2.3.1 Progressioindeksi

Tutkimuksessa käytettiin progressioindeksiä potilaiden taudin aktiivisuuden tarkastelussa. Progressioindeksi lasketaan jakamalla potilaan EDSS:n pisteet taudin kestolla (59).

3.2.3.2 Mann-Whitneyn testi

Tilastollinen käsittely tehtiin SPSS-ohjelmalla. Potilaiden lähtötilanteen kliinisten tietojen sekä sTRAIL-pitoisuuksien verailussa tautityyppien välillä käytettiin Mann-Whitneyn testiä. Mann-Whitneyn testiä käytettiin myös vertailtaessa sTRAIL-pitoisuuksia aktiivista (relapsien lukumäärä seuranta-aikana ≥ 3) ja vakaata tautia (relapsien lukumäärä seuranta-aikana 0) sairastavien välillä sekä alkuvaiheen tautia (EDSS seuranta-aikana 0) ja edennyttä tautia sairastavien (EDSS:n pisteet seuranta-aikana ≥ 4) välillä.

3.2.3.3 Wilcoxonin testi

Potilaiden seurannan kliinisten tietojen ja sTRAIL-pitoisuuksien vertailuun eri tutkimuskäyntien välillä käytettiin Wilcoxonin testiä.

3.2.3.4 Suora korrelaatioanalyysi

Suoralla korrelaatioanalyysillä tutkittiin sTRAIL:n yhteyttä EDSS:n pisteisiin, progressioindeksiin sekä taudin aktiivisuuteen.

4 TULOKSET

4.1 Lähtötilanne

4.1.1 Potilaiden kliininen tilanne

Tutkimukseen osallistuneista oli naisia puolet enemmän kuin miehiä (F/M- ratio: 46/23).

Ensioireiden ja diagnoosin välinen aika oli lyhin RRMS- potilailla ($4,9 \pm 5,6$ vuotta). Lisäksi RRMS- potilaat olivat nuorimpia sairastuessaan ($27,9 \pm 8,1$ vuotta). Lääkehoidottomilla RRMS potilailla oli ollut enemmän relapseja tutkimuksen käynnistymistä edeltävänä vuonna verrattuna SPMS- potilaisiin. Lääkehoidetuilla RRMS- potilailla vastaavaa ei havaittu.

Ensioireiden ja diagnoosin välinen aika oli pisin SPMS- potilailla ($7,9 \pm 7,4$ vuotta) ja taudin progressio suurinta (progressioindeksi $1,6 \pm 2,5$). Aineiston SPMS- potilailla oli ollut lähtötilanteessa kortisonihoitoja viimeisen vuoden aikana.

Tutkimukseen osallistuneista kauimmin olivat sairastaneet PPMS- potilaat ($19,2 \pm 11,8$ vuotta) ja he olivat olleet lisäksi vanhimpia sairastuttuaan ($38,0 \pm 10,9$ vuotta).

4.1.2 sTRAIL-pitoisuuksien korrelaatio aktiivisuuteen, EDSS:iin ja progressioindeksiin lähtötilanteessa

Lähtötilanteen sTRAIL-pitoisuuksien korrelaatiota aktiivisuuteen, EDSS:iin ja progressioindeksiin tutkittiin (taulukko 4). Progressioindeksin havaittiin korreloivan sTRAIL- pitoisuuksiin SPMS- ryhmässä. Mitä pienempi progressioindeksi oli, sitä suurempi oli lähtötason sTRAIL- pitoisuus, eli mitä matalampi sTRAIL- pitoisuus oli

sitä kiivaammin tauti eteni potilaalla. Kuitenkin tarkasteltaessa SPMS- potilaiden sTRAIL- tasoja kuvaajan avulla (kuva 1) havaittiin, että potilaita on tässä ryhmässä

	TRAIL						
	Kaikki	MS	RRMS + SPMS	KEO	RRMS	SPMS	PPMS
EDSS	r =0,044 p=0,692	r=-0,101 p=0,416	r=-0,147 p=0,309	r=-0,351 p=0,154	r=-0,206 p=0,267	r=0,043 p=0,862	r=-0,234 p=0,366
Relapsien lukumäärä¹	r=0,018 p=0,872	r=0,054 p=0,661	r=0,106 p=0,458	r=-0,022 p=0,932	r=0,027 p=0,882	r=0,125 p=0,609	- -
Progressioindeksi²	r=-0,016 p=0,889	r=0,054 p=0,672	r=-0,128 p=0,388	- -	r=0,007 p=0,971	r=-0,478 p=0,045	r=0,174 p=0,504

vähän ja hajonta suurta, joten mitään luotettavia johtopäätöksiä näiden tulosten perusteella ei voi tehdä.

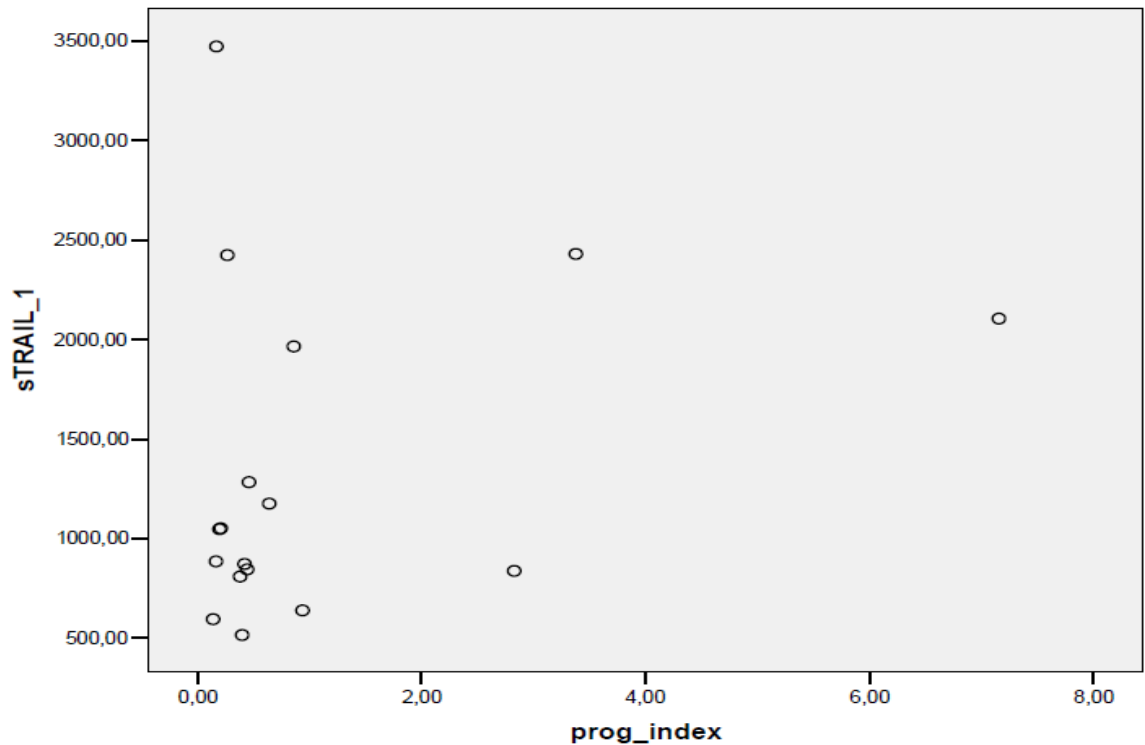
Taulukko 4: sTRAIL-pitoisuuksien korrelaatio aktiivisuuteen, EDSS:iin ja progressioindeksiin lähtötilanteessa

EDSS expanded disability status scale, KEO kliinisesti eriytynyt oireyhtymä, MS multipple skleroosi, PPMS primaarisprogressiivinen MS, RRMS relapsoiva- remittoiva MS, SPMS sekundaarisprogressiivinen MS

¹ Kortisonihoidetut relapsit viimeisen vuoden aikana

² EDSS/ Taudin kesto

Kuva 1: sTRAIL- pitoisuuden (yksikkö) korrelaatio progressioindeksiin SPMS-potilailla lähtötilanteessa



4.2 Seuranta

4.2.1 Kliiniset tiedot

Aineiston potilaiden relapsien lukumäärää, EDSS:a ja progressioindeksiä seurattiin kahden vuoden ajan (taulukko 5).

RRMS- ryhmässä progressioindeksissä tapahtui merkitsevää pienenemistä ensimmäisen seurantavuoden aikana. Lisäksi EDSS:n pisteet nousivat seuranta- aikana, eniten nousua tapahtui ensimmäisen ja toisen seurantakäynnin välillä.

SPMS- ryhmässä progressioindeksi pieneni merkitsevästi toisen seurantavuoden aikana. EDSS:n pisteissä puolestaan tapahtui eniten nousua lähtötilanteen ja ensimmäisen seurantakäynnin välisenä aikana.

PPMS- potilaiden ryhmässä progressioindeksissä tapahtui merkitsevää pienenemistä koko seuranta- aikana ja EDSS:n pisteissä merkitsevää nousua ensimmäisen ja toisen seurantakäynnin välisenä aikana.

Koko MS- potilaiden ryhmässä progressioindeksi pieneni lähtötilanteen ja ensimmäisen seurantakäynnin sekä ensimmäisen ja toisen seurantakäynnin välillä. Vuoden kuluttua eivät EDSS:n pisteet kasvaneet aineiston potilailla samassa suhteessa ja progressioindeksi oli pienentynyt. Progressioindeksin laskusta voi päätellä, että aineiston potilaat eivät olleet taudiltaan kovin aktiivisia. MS- ryhmässä EDSS:n pisteissä tapahtui merkitsevää nousua lähtötilanteen ja ensimmäisen seurantakäynnin sekä ensimmäisen ja toisen seurantakäynnin välisenä aikana. Lisäksi MS- ryhmän potilaiden ryhmässä relapsien lukumäärässä tutkimuskäyntiä edeltävänä vuonna havaittiin merkittävää vähenemistä lähtötilanteen ja ensimmäisen seurantakäynnin välillä.

4.2.2 Lääkehoito

Lähtötilanteessa 54 %: lla RRMS- tautityyppiä sairastavista potilaista oli käytössä betainterferonilääkitys, yhdellä GA ja yhdellä mitoksantroni. Ensimmäisellä seurantakäynnillä oli 60 %:lla käytössä betainterferonilääkitys, kahdella GA ja kahdella mitoksantroni. Viidellä potilasta oli aloitettu betainterferonilääkitys ennen ensimmäistä seurantakäyntiä, yksi aiemmin betainterferonia käyttänyt oli vaihtanut GA:iin ja kahdella ei ollut enää käytössään lääkitystä. Yksi GA:a aiemmin käyttänyt oli vaihtanut lääkityksen mitoksantroniin. Toisella seurantakäynnillä enää 30%:lla RRMS- tautityyppiä sairastavista oli käytössä betainterferonilääkitys, GA:a käytti 23 % potilaista ja mitoksantronia 10%. Neljällä aiemmin betainterferonihoitoa saaneista ei ollut enää käytössä mitään lääkitystä ja viisi oli siirtynyt käyttämään GA:a. Yhdelle ensimmäisellä seurantakäynnillä lääkityksettömälle oli aloitettu mitoksantronihoito. Yhdeltä potilaalta ei ollut käytössä toisen seurantakäynnin tietoja.

SPMS- potilaista yhdellä oli tutkimuksen lähtötilanteessa käytössä betainterferonilääkitys, mutta potilas oli lopettanut lääkityksen ensimmäiseen seurantakäyntiin mennessä.

Taulukko 5: Kliiniset tiedot seurannassa

	MS			RRMS			SPMS			PPMS			KEO		
	Lähtö- taso	1. vuosi	2. vuosi	Lähtö- taso	1. vuosi	2. vuosi	Lähtö- taso	1. vuosi	2. vuosi	Lähtö- taso	1. vuosi	2. vuosi	Lähtö- taso	1. vuosi	2. vuosi
Lukumäärä	69	68	64	33	33	31	19	18	16	17	17	17	25	25	14
Relapsien lukumäärä^{1,2}	0,3 ± 0,6 ^A	0,2 ± 0,5 ^A	0,2 ± 0,5	0,5 ± 0,7	0,3 ± 0,7	0,4 ± 0,7	0,1 ± 0,3	0,1 ± 0,2	0,1 ± 0,3	-	-	-	-	-	-
EDSS¹	3,2 ± 2,2 ^{A,B}	3,4 ± 2,4 ^{A,C}	3,7 ± 2,4 ^{B,C}	1,7 ± 1,5 ^B	1,9 ± 1,8 ^C	2,3 ± 2,0 ^{B,C}	4,6 ± 1,8 ^{A,B}	5,1 ± 1,7 ^A	5,3 ± 1,7 ^B	4,6 ± 1,9 ^B	4,7 ± 2,1 ^C	4,9 ± 2,1 ^{B,C}	0,1 ± 0,3 ^X	0,3 ± 0,5 ^X	0,1 ± 0,3 ^X
Progressio- indeksi^{1,3}	1,1 ± 1,8 ^{A,B}	0,7 ± 0,7 ^{A,C}	0,5 ± 0,5 ^{B,C}	0,9 ± 1,0 ^{A,B}	0,6 ± 0,7 ^A	0,5 ± 0,5 ^B	1,6 ± 2,5	0,9 ± 0,9 ^C	0,6 ± 0,5 ^C	1,1 ± 1,8 ^{A,B}	0,7 ± 0,7 ^{A,C}	0,5 ± 0,4 ^{B,C}	-	-	-

EDSS expanded disability status scale, KEO kliinisesti eriytynyt oireyhtymä, MS multippleli skleroosi, PPMS primaarisprogressiivinen MS, RRMS relapsoiva- remittoiva MS, SPMS sekundaarisprogressiivinen MS

¹ Keskiarvo ± standardideviaatio

² Kortisonihoidetut relapsit viimeisen vuoden aikana tutkimuskäynnistä

³ EDSS/ Taudin kesto

^A p < 0,05 Lähtötaso vs. 1. vuosi, Wilcoxonin testi

^B p < 0,05 Lähtötaso vs. 2. vuosi, Wilcoxonin testi

^C p < 0,05 1. vuosi vs. 2. vuosi, Wilcoxonin testi

4.2.2 sTRAIL- pitoisuuksien vertailu

Lähtötilanteen sTRAIL- pitoisuuksia verrattiin seurantakäynneillä mitattuihin ja pitoisuuksien vertailu suoritettiin myös tautityypeittäin (taulukko 6). Muutosta tapahtui sTRAIL- tasoissa seuranta- aikana kaikissa tautityypeissä, mutta hajonnat olivat suuret. Muutokset sTRAIL- tasoissa seuranta- aikana eivät merkitsevästi eronneet tautityyppien välillä.

Ensimmäisellä seurantakäynnillä havaittiin merkitsevää eroa RRMS- potilaiden ja SPMS- potilaiden sekä RRMS- potilaiden ja KEO- potilaiden sTRAIL- tasojen välillä. RRMS- potilaiden sTRAIL- pitoisuudet olivat merkitsevästi korkeammat kuin SPMS- potilailla tai KEO- potilailla.

Taulukko 6: sTRAIL-tasot (pg/ml) eri tautityypeissä

	Lähtötaso	1. vuosi	2. vuosi
MS			
N	69	58	15
Pitoisuus¹	1201,2 ± 823,5	1169,9 ± 710,3	1018,7 ± 264,9
RRMS			
N	33	27	10
Pitoisuus¹	1 233,7 ± 942,1	1305,4 ± 685,1 ^{A,B}	918,1 ± 199,0
SPMS			
N	19	15	6
Pitoisuus¹	1011,2 ± 556,7	877,4 ± 308,2 ^A	1150,0 ± 286,9
PPMS			
N	17	16	2
Pitoisuus¹	1 350,6 ± 830,2	1215,5 ± 945,7	1031,5 ± 159,1
KEO			
N	25	22	6
Pitoisuus¹	945,5 ± 424,6	905,0 ± 314,1 ^B	1133,5 ± 635,8
Kontrollit			
N	20		
Pitoisuus¹	1295,8 ± 1057,9	-	-

KEO kliinisesti eriytynyt oireyhtymä, MS multippeli skleroosi, PPMS primaarisprogressiivinen MS, RRMS relapsoiva- remittoiva MS, SPMS sekundaarisprogressiivinen MS

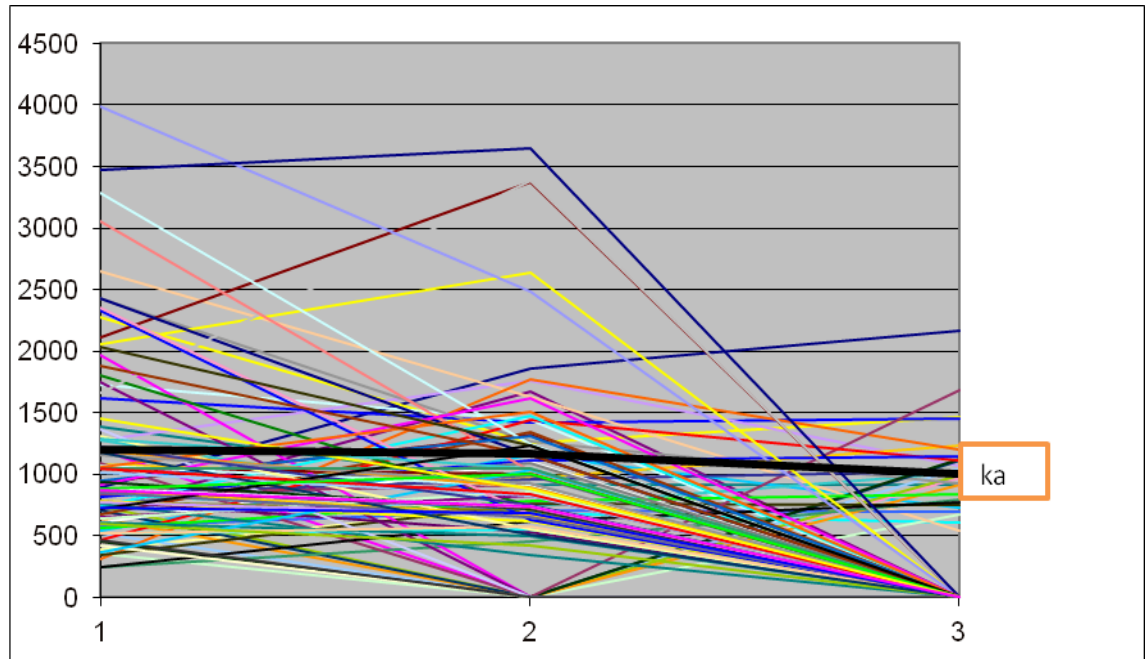
¹ Keskiarvo ± standardideviaatio

^A p < 0,05 RRMS vs. SPMS, Mann-Whitneyn testi

^B p < 0,05 RRMS vs. KEO, Mann-Whitneyn testi

Aineiston potilaiden sTRAIL- pitoisuuksia tarkasteltiin myös viivadiagrammin avulla (kuva 2).

Kuva 2: Aineiston potilaiden sTRAIL- pitoisuudet seuranta- aikana



Käyrältä poimittiin potilaat, joiden sTRAIL- pitoisuudet seurannassa poikkesivat selkeästi keskiarvosta. Kolmella aineiston potilaalla sTRAIL- pitoisuuksissa tapahtui selkeää nousua. Kaksi näistä kuului PPMS- tautityyppiin ja yksi RRMS- tautityyppiin. Potilaalla (PPMS), jonka sTRAIL- pitoisuuskäyrä nousi jyrkimmin, EDSS:n pisteet nousivat kahden vuoden seuranta- aikana tasolta kaksi tasolle kolme. Nousua tapahtui puoli pistettä vuotta kohden. Tältä potilaalta ei ollut toisen seurantakäynnin sTRAIL- pitoisuuksia käytössä, joten ei tiedetä mihin suuntaan pitoisuuskäyrä olisi lähtenyt taittumaan. Kolmella kuudesta potilaasta, joiden sTRAIL- pitoisuudet laskivat jyrkästi keskiarvoa korkeammista pitoisuuksista, muutos näytti ennustavan huononemista EDSS:n pisteissä (EDSS:n pisteissä tapahtui nousua 0,5-2 pistettä). Kaikki nämä potilaat olivat tautityypiltään RRMS- potilaita.

4.2.3 sTRAIL- pitoisuuksien yhteys EDSS:n pisteisiin ja aktiivisuuteen

sTRAIL- tasoja verrattiin tautityypeittäin potilailla, joiden EDSS oli 4 tai sitä suurempi. Eri tautityyppien välillä ei havaittu eroja sTRAIL- tasoissa. Myöskään sTRAIL- pitoisuuden muutos seuranta- aikana ei ollut missään tautityypissä tilastollisesti merkitsevä.

Lähtötilanteen sTRAIL- pitoisuuksia vertailtiin alkuvaiheen tautia sairastavien (tauti

alkuvaiheessa, jos EDSS seuranta aikana 0) ja edennyttä tautia sairastavien välillä (tauti edennyt, jos EDSS seuranta-aikana 4 tai suurempi). Lisäksi sTRAIL- pitoisuuksien vertailu tehtiin seuranta- aikana täysin relapsittomien ja aktiivista tautia sairastavien välillä (tauti aktiivinen, jos relapsien lukumäärä seuranta- aikana oli 3 tai enemmän). Kummassakaan vertailussa ei havaittu eroa vertailtavien ryhmien välillä.

4.3 KEO-potilaat

Noin puolella KEO- potilaista oli ollut tutkimuksen lähtötilanteessa viimeisen vuoden aikana kortisonihoitoa vaatinut oirejakso. MS- diagnoosia näille potilaille ei ollut voitu asettaa, koska kaikki diagnostiset kriteerit eivät täytyneet. 2/3:lla näistä KEO- potilaista oireena oli näköhermon tulehdus, kahdella kahdestatoista potilaasta puutuneisuusoiretta ja toisella näistä lisäksi kaksoiskuvia. Kahdella kahdestatoista potilaasta ilmeni raajojen voiman heikkoutta ja toisella potilaista oli lisäksi puutumisoiretta. Molemmilla raajojen voiman heikkoudesta kärsineillä oli ongelmia virtsaamisessa sekä ulostamisessa ja toisella lisäksi sanojen löytämisen vaikeutta. Neljällä näistä KEO- potilaista diagnosoitiin kliininen MS- tauti (kaikilla RRMS) seuranta- aikana.

Noin viidesosalla KEO- ryhmään lähtötilanteessa määritellyllä potilaalla diagnosoitiin seuranta- aikana kliininen MS- tauti (kaikilla RRMS). Kaikilla näistä potilaista ilmaantui seuranta- aikana uusia magneettikuvalöydöksiä ja MS- tautidiagnoosi voitiin asettaa. Yhdelle potilaalle diagnoosi asetettiin ennen ensimmäistä seurantakäyntiä, yhdelle ensimmäisellä seurantakäynnillä ja kahdelle ennen toista seurantakäyntiä.

Kolmella konvertoituneista potilaista oli aloitettu betainterferonihoito ennen ensimmäistä seurantakäyntiä. Yhdellä näistä potilaista ei ollut enää mitään lääkitystä käytössä toisella seurantakäynnillä ja yhdeltä ei ollut toisen seurantakäynnin tietoja. Toisella ennen toista seurantakäyntiä RRMS- diagnoosiin saaneella oli käytössä toisella seurantakäynnillä betainterferonilääkitys ja toisella GA.

5 POHDINTA

Tutkimuksessa haluttiin selvittää biomerkkiaineiden käyttökelpoisuutta MS- tautia sairastavien toimintakyvyn ennusteen arvioinnissa

MS- taudin toimintakyvyn arvioinnissa käytetään EDSS:n pisteitä sekä MRI- tutkimusta. Potilaan toimintakyvyn arviointi EDSS: n avulla on arvioijan subjektiivinen käsitys potilaan toimintakyvystä ja ollakseen luotettava mittari potilaan toimintakyvyn arvioinnissa arvioijan tulisi aina olla sama. MRI- kuvaus on standardoitu konetutkimus ja mahdollista siis suorittaa joka kerta samalla tavalla. MRI on kuitenkin yhä kallis tutkimus ja kuvauksissa löytyneiden MS- plakkin määrä ei aina suoraan korreloi potilaan toimintakykyyn.

Tässä työssä tarkastelun kohteeksi otettiin erityisesti immunologinen merkki, TRAIL- sytokiini, joka kuuluu TNF- perheeseen ja osallistuu elimistön immunologisiin tapahtumiin sekä apoptoosi- induktioon (51,54). Aiemmin on havaittu suurentuneiden TRAIL mRNA- pitoisuuksien olevan yhteydessä MS- taudin etenemiseen (7). TRAIL- pitoisuudet voivat nousta muissakin kroonisissa keskushermoston tulehduksellisissa prosesseissa kuten bakteerimeningiitissä, HIV- enkefaliitissa, alzheimerin taudissa sekä aivohalvauksessa (60) eikä siis ole spesifinen juuri MS- taudille. TRAIL- pitoisuuksia voidaan arvioida seeruminäytteestä, mikä tekee siitä helposti toistettavan ja potilaalle helpon tutkimuksen.

Vaikka tutkimusaineiston koko oli kaikenkaikkiaan kohtuullisen suuri, reilu neljäsosa aineiston potilaista oli KEO- potilaita, joilla ei ollut diagnosoitu MS- tautia. RRMS- tautityyppiä sairastavia oli tutkimukseen osallistuneista runsaasti, mutta PPMS sekä SPMS- potilaiden edustus jäi melko niukaksi. Aineiston potilaiksi oli myös valikoitunut vakaata tautia sairastavia potilaita ja tutkimuksen kesto lyhyt, joten potilailla ei ehtinyt tapahtua tutkimusaikana juurikaan mitattavissa olevaa toimintakyvyn heikkenemistä. Tutkimukseen osallistuneet edustivat tautityyppi- ja sukupuolijakaumaltaan tyypillisiä MS- potilaita, mutta ikäjakauma oli hyvin vaihteleva.

Tässä tutkimuksessa ei saatu selkeästi aiempia tutkimushavaintoja tukevia tuloksia, mutta sTRAIL- pitoisuuksien tarkastelu viivadiagrammin avulla antoi viitteitä TRAIL- pitoisuuksien muutosten yhteydestä toimintakyvyn heikkenemiseen MS- potilailla erityisesti PPMS- ja RRMS- tautityypeissä. Eniten TRAIL- määrityksistä potilaan toimintakyvyn arvioinnin ja taudin etenemisen arvioinnin tukena olisi hyötyä juuri

RRMS- potilailla sekä KEO- potilailla, joiden taudinkulun hidastaminen on lääkehoidon keskeinen tavoite.

Tutkimuksessa vertailtiin sTRAIL- tasoja eri tautityyppien välillä ja havaittiin, että ensimmäisellä seurantakäynnillä RRMS- potilaiden sTRAIL- tasot olivat merkitsevästi korkeammat kuin KEO ja SPMS- potilailla. Aiemmin on havaittu TRAIL- tasojen olevan koholla potilailla, jotka saavat betainterferonilääkitystä (61).

Betainterferonihoitoa saavien ja lääkehoidottomien sTRAIL- tasoja vertailtiin vielä erikseen KEO- ja SPMS- potilaiden sTRAIL- tasoihin. Beettainterferonihoitoa saavien ryhmässä sTRAIL- tasot olivat merkitsevästi korkeammat kuin KEO- ja SPMS- potilailla. Lääkehoidottomien ja KEO- sekä SPMS- ryhmän potilaiden sTRAIL- tasojen välillä ei puolestaan havaittu merkitsevää eroa. RRMS- potilailla käytössä ollut betainterferonihoito voisi siis selittää vertailuissa havaitut poikkeavuuden sTRAIL- tasoissa potilasryhmien välillä.

SPMS- potilailla havaittiin lähtötilanteen sTRAIL- tasojen korreloivan progressiondeksin kanssa. Mitä pienempi oli progressioindeksi, sitä suurempi oli lähtötason sTRAIL- pitoisuus. Progressioindeksi kuvaa potilaiden taudin luonnetta (mitä suurempi progressioindeksi, sitä aktiivisemmin etenevä tauti) eli mahdollisesti potilaan suuret sTRAIL- pitoisuudet voisivat ennustaa stabiilia tautia. On havaittu perifeerisen TRAIL:n saattavan ehkäistä aivoihin hakeutuvien T- solujen muodostumista ja proliferaatiota (56), mikä voisi selittää suuren sTRAIL- pitoisuuden ja stabiilin taudinkuvan välisen yhteyden.

Tutkimuksessa pyrittiin selvittämään mahdollisuutta käyttää seerumin liukoista TRAIL:a merkkiaineena ennustamassa toimintakyvyn heikkenemistä MS- taudissa ja tästä saatiin viitteitä. MS- taudin ennustaminen on ongelmallista ja toistaiseksi ei ole käytössä laboratoritutkimusta tähän tarkoitukseen. Biomerkkiainetutkimuksen avulla on pyritty selvittämään laajasti markkereiden arvoa MS- potilaiden toimintakyvyn heikkenemisen ennustamisessa, toistaiseksi ilman menestystä. TRAIL-pitoisuusmääritys seeruminäytteestä olisi kustannustehokas ja turvallinen menetelmä MS- potilaiden toimintakyvyn arvioinnissa.

Tässä tutkimuksessa saadut tulokset ovat suuntaa-antavia. Suuremmalla aineistolla eri tautityypit edustettuna , sekä pidemmällä seuranta-ajalla voitaisiin saada mahdollisesti

vahvistusta näille tutkimuslöydöksille.

LÄHTEET

1. M-L. Sumelahti, P. Tienari, J. Wikström et al. Increasing prevalence of multiple sclerosis in Finland. *Acta Neurol Scand* 2001;103:1–6.
2. M-L. Sumelahti, P. Tienari, J. Wikström et al. Regional and temporal variation in the incidence of multiple sclerosis in Finland 1979-1993. *Neuroepidemiology* 2000;19:67-75.
3. M. Pugliatti, C.S. Raine, G. Rosat. Epidemiology of multiple sclerosis. Kirjassa: H.F. McFarland, R. Hohlfeld toim. *Multiple sclerosis a comprehensive text*. Philadelphia: Elsevier Limited; 2008 s.121-36.
4. T. Pirttilä, M. Reunanen, J. Ruutiainen. MS- taudin oireet, taudinkuva ja toteaminen. Kirjassa: I. Elovaara, M. Färkkilä, A. Hietaharju et al toim. *Kliininen neuroimmunologia*. Helsinki: Yliopistopaino; 2006 s. 110-124.
5. J. Ruutiainen. MS- taudin ennuste. Kirjassa: I. Elovaara, M. Färkkilä, A. Hietaharju et al toim. *Kliininen neuroimmunologia*. Helsinki: Yliopistopaino; 2006 s. 124 -128.
6. I. Elovaara, M. Soilu- Hänninen. Nykykäsitys multipeliskleroosin patogeneesista. *Duodecim* 2006;122:2239-47.
7. S. Hagman. Inflammatory biomarkers in multiple sclerosis. Tampere: Tampereen yliopistopaino oy- Juvenes print;2011.
8. H. El- Moslimany, F. Lublin. Clinical features in multiple sclerosis. Kirjassa: R. Hohlfeld, H.F. McFarland toim. *Multiple sclerosis a comprehensive text*. Philadelphia: Elsevier Limited; 2008 s. 10-19.
9. C. Polman, S. Reingold, E. Gilles ym. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the “McDonald Criteria”. *Ann Neurol* 2005;58:840-846.
10. W. McDonald, A. Compston, G. Edan ym. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001;50:121-7.
11. C. Polman, S. Reingold, B. Banwell et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol* 2011;69(2):292-302.
12. F. Barkhof, M. Filippi, D. Miller et al. Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Brain* 1997;120(11):2059-69.
13. F. Fazekas, F. Barkhof, M. Filippi et al. The contribution of magnetic resonance imaging to the diagnosis of multiple sclerosis. *Neurology* 1999;53:448-56.

14. P. Giles, J. Heath, S. Wroe. Oligoclonal bands and the IgG index in multiple sclerosis: uses and limitations. *Ann Clin Biochem* 1989;26(4):1317-23.
15. B. McLean, R. Luxton, E. Thompson. A study of immunoglobulin G in the cerebrospinal fluid of 1007 patients with suspected neurological disease using isoelectric focusing and the Log IgG-Index. A comparison and diagnostic applications. *Brain* 1990;113(5):1269-89.
16. T. Salmi. Kliinisen neurofysiologian tutkimukset neuroimmunologisten sairauksien diagnostiikassa. Kirjassa: I. Elovaara, M. Färkkilä, A. Hietaharju et al. toim. Kliininen neuroimmunologia. Helsinki: Yliopistopaino; 2006 s. 86-90.
17. M. Färkkilä. Multippeliskleroosin nykyiset lääkehoitokäytännöt. *Suomen lääkärilehti* 2003;58(2):163-7.
18. Freedman MS and PRISMS Study Group. PRISMS 4-year results: evidence of clinical dose effect of interferon beta-1a in relapsing MS. *Neurology* 2000;54:2351.
19. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 1993;43:655-61.
20. K. Johnson, B. Brooks, J. Cohen et al. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double-blind placebo-controlled trial. The Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology* 1995;45:1268-76.
21. M. Bornstein, A. Miller, S. Slagle et al. A placebo-controlled, double-blind, randomized, two-center, pilot trial of Cop 1 in chronic progressive multiple sclerosis. *Neurology* 1991;41:533-9.
22. I. Elovaara, T. Pirttilä, M. Färkkilä et al. Immunologinen lääkehoito MS-taudin eri vaiheissa. *Duodecim* 2008;124:1615-22.
23. F. Drago, C. Brusati, G. Mancardi et al. Localized lipoatrophy after glatiramer acetate injection in patients with relapsing-relapsing multiple sclerosis. *Arch Dermatol* 1999;135:1277-8.
24. K. Johnson, B. Brooks, J. Cohen et al. Extended use of glatiramer acetate (Copaxone) is well tolerated and maintains its clinical effect on multiple sclerosis relapse rate and degree of disability. Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology* 1998;50:701-8.
25. K. Johnson, B. Brooks, C. Ford et al. Sustained clinical benefits of glatiramer acetate in relapsing multiple sclerosis patients observed for 6 years. Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. *Mult Scler* 2000;6:255-66.
26. E. Pucci, G. Giuliani, A. Solari et al. Natalizumab for relapsing remitting multiple sclerosis [verkkodokumentti]. Cochrane library. Cochrane multiple sclerosis and rare diseases of the central nervous system group. Julkaistu 05.10.2011.

27. D. Miller, O. Khan, W. Sheremata et al. A controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2003;348:15-23.
28. C. Polman, P. O'Connor, E. Havrdova et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006;354:899-910.
29. R. Rudick, W. Stuart, P. Calabresi et al. Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006;354:911-23.
30. T. Pirttilä, I. Elovaara. Immunofarmakologiaa. Kirjassa: I. Elovaara, T. Pirttilä, M. Färkkilä et al toim. Kliininen neuroimmunologia. Helsinki: Yliopistopaino; 2006 s. 46-57.
31. M. Etemadifar, M. Janghorbani, V. Shaygannejad . Comparison of interferon beta products and azathioprine in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neurol* 2007;254:1723-8.
32. C. Milanese, L. La Mantia, A. Salmaggi et al. A double blind study on azathioprine efficacy in multiple sclerosis: final report. *J Neurol* 1993;240:295-8.
33. H. Hartung, R. Gonsette, N. König et al. Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, double-blind, randomised, multicentre trial. *Lancet* 2002;360:2018-25.
34. E. Millefiorini, C. Gasperini, C. Pozzilli et al. Randomized placebo-controlled trial of mitoxantrone in relapsing-remitting multiple sclerosis: 24-month clinical and MRI outcome. *J Neurol* 1997;244:153-9.
35. F. van de Wyngaert, C. Beguin, M. D'Hooghe et al. A double-blind clinical trial of mitoxantrone versus methylprednisolone in relapsing, secondary progressive multiple sclerosis. *Acta Neurol Belg* 2001;101:210-6.
36. A. Achiron, Z. Rotstein, S. Noy et al. Intravenous immunoglobulin treatment in the prevention of childbirth-associated acute exacerbations in multiple sclerosis: a pilot study. *J Neurol* 1996;243:25-8.
37. J. Haas, O. Hommes. A dose comparison study of IVIG in postpartum relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler* 2007;13:900-8.
38. I. Elovaara, M. Färkkilä. MS- taudin immunologinen lääkehoito. Kirjassa: I. Elovaara, M. Färkkilä, A. Hietaharju et al toim. Kliininen neuroimmunologia. Helsinki: Yliopistopaino; 2006 s. 150- 164.
39. J. Burton, P. O'Connor, M. Hohol et al. Oral versus intravenous steroids for treatment of relapses in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;3:CD006921.
40. Treatment and prospects. Kirjassa: C. Raine., H. McFarland, R. Hohlfeld toim. Multiple sclerosis a comprehensive text. Philadelphia: Elsevier Limited; 2008 s. 452-3.
41. J. Fischer, R. Rudick, G. Cutter et al. The multiple sclerosis functional composite measure (MSFC): an integrated approach to MS clinical outcome assessment. *Multiple*

Sclerosis 1999;5:244-50.

42. A. Lutterotti, T. Berger, M. Reindl. Biological markers for multiple sclerosis. *Current medical chemistry* 2007;14:1956-65.

43. M. Gironi, A. Bergami, E. Brambilla et al. Immunological markers in multiple sclerosis. *Neurol sci* 2000;21:871-5.

44. S. Wiley, K. Schooley, P. Smolak et al. Identification and characterization of a new member of the TNF family that induces apoptosis. *Immunity* 1995; 3: 673–82.

45. R. Pitti, S. Marsters, S. Ruppert et al. Induction of apoptosis by Apo-2 ligand, a new member of the tumor necrosis factor cytokine family. *J Biol Chem* 1996;271: 12687–90.

46. L. Zamai, M. Ahmad, I. Bennett et al. Natural killer (NK) cell-mediated cytotoxicity: differential use of TRAIL and Fas ligand by immature and mature primary human NK cells. *J Exp Med* 1998;188:2375–80.

47. T. Griffith, S. Wiley, M. Kubin et al. Monocyte-mediated tumoricidal activity via the tumor necrosis factor-related cytokine, TRAIL. *J Exp Med* 1999;189:1343–54.

48. G. Lu, B. Janjic, J. Janjic et al. Innate direct anticancer effector function of human immature dendritic cells. II. Role of TNF, lymphotoxin-alpha(1) beta(2), Fas ligand, and TNF-related apoptosis-inducing ligand. *J Immunol* 2002;168:1831–39.

49. N. Kayagaki, N. Yamaguchi, M. Nakayama et al. Type I interferons (IFNs) regulate tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) expression on human cells: a novel mechanism for the antitumor effects of type I IFNs. *J Exp Med* 1999;189: 1451–60.

50. M. Cassatella. On the production of TNF-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL/Apo-2 L) by human neutrophils. *J Leukoc Biol* 2006;79:1140–9.

51. O. Aktas, T. Prozorovski, F. Zipp. Death ligands and autoimmune demyelination. *Neuroscientist* 2006;12:305-16.

52. B. Cannella, S. Gaupp, K. Omari et al. Multiple sclerosis: death receptor expression and oligodendrocyte apoptosis in established lesions. *J Neuroimmunol* 2007;188:128–37.

53. J. Dörr, I. Bechmann, S. Waiczies et al. Lack of tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand but presence of its receptors in the human brain. *J Neuroscience* 2002;22:RC209.

54. R. Nitsch, I. Bechmann, R. Deisz et al. Human brain-cell death induced by tumour-necrosis-factor-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL). *Lancet* 2000;356:827–8.

55. K. Choi, S. Song, C. Choi. Requirement of caspases and p38 MAPK for TRAIL-mediated ICAM-1 expression by human astroglial cells. *Immunol Lett* 2008;117:168–73.

56. B. Hilliard, A. Wilmen, C. Seidel et al. Roles of TNF-related apoptosis-inducing ligand in experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Immunol* 2001;166:1314–9.
57. U. Wendling, H. Walczak, J. Dörr et al. Expression of TRAIL receptors in human autoreactive and foreign antigen-specific T cells. *Cell Death Differ* 2000;7:637–44.
58. K-P. Wandinger, J. Lünemann, O. Wengert et al. Weber et al. TNF-related apoptosis inducing ligand (TRAIL) as a potential response marker for interferon-beta treatment in multiple sclerosis. *The Lancet* 2003;361:2036-43.
59. W. Cendrowski. Progression index and disability status in multiple sclerosis: a resurvey of 207 patients in central Poland. *Schweiz Arch Neurol Psychiatr* 1986;137(4):5-13.
60. O. Hoffmann, F. Zipp, J. Weber. Tumour necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) in central nervous system inflammation. *J Mol Med.* 2009.
61. N. Arbour, E. Rastikerdar, E. McCrea et al. Upregulation of TRAIL expression on human T lymphocytes by interferon-beta and glatiramer acetate. *Multiple Sclerosis* 2005;11(6):652-7.