

Kognitivni poremećaji u bolesnika s multiplom sklerozom

Živadinov, Robert

Doctoral thesis / Disertacija

2002

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:188:118921>

Rights / Prava: [Attribution-NoDerivatives 4.0 International/Imenovanje-Bez prerada 4.0 međunarodna](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-25**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the University of Rijeka Library - SVKRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI
MEDICINSKI FAKULTET

Robert Živadinov

KOGNITIVNI POREMEĆAJI U BOLESNIKA S MULTIPLOM
SKLEROZOM

Doktorska disertacija

Rijeka, 2002

Mentori rada: Prof. dr.sc. Juraj Sepčić, dr.med

Prof. dr.sc. Giuseppe Cazzato, dr.med

Doktorska disertacija obranjena je dana 5. prosinca 2002 na Medicinskom fakultetu

Sveučilišta u Rijeci, pred povjerenstvom u sastavu:

1. Prof. dr.sc. Ante Jurjević, dr.med
2. Prof. dr.sc. Ljiljana Moro, dr.med
3. doc. dr.sc. Josip Rudež, dr.med
4. Prof. dr.sc. Dragica Bobinac, dr.med
5. Prof. dr.sc. Juraj Sepčić, dr.med

Rad ima 121 stranica, 13 tablica i 6 slika.

UDK klasifikacija: 616.8-009:616.832-004.2

Posveta

Mojim roditeljima i Tini.

Zahvale

Zahvaljujem mojim suradnicima iz Centra za dijagnozu i terapiju multiple skleroze, Odjela za internu medicinu i neurologiju Sveučilišta u Trstu, Italija, na njihovu doprinosu u ovom projektu.

Iskreno hvala prof. Juraju Sepčiću i prof. Giuseppeu Cazzatu na značajnoj akademskoj podršci.

Posebno hvala dr. Marinu Zorzonu na neizmjerljivoj intelektualnoj i moralnoj podršci.

Zahvaljujem gđi. Maji Tvrković na velikom trudu iskazanom pri lektoriranju ove doktorske disertacije.

Predgovor radu

Ova doktorska disertacija je djelomično predstavljena:

- na XVI. kongresu Evropskog komiteta za liječenje i istraživanje multiple skleroze koji se održao u Tuluzu (Francuska) od 6. do 9. rujna 2000. godine kao usmena komunikacija i koja je bila nagrađena drugom nagradom kongresa za najbolju usmenu komunikaciju.
- na Internacionalnom simpoziju multiple skleroze koji se održao u Veneciji (Italija), 30. rujna 2000. godine.
- na Jesenskom skupu neurološke skupine Triveneto koji se održao u Abano Termama (Italija) 25. studenog 2000. godine.

Dio doktorske disertacije objavljen je kao:

- **originalni članak:** Zivadinov R, Sepcic J, De Masi R, i sur. A longitudinal study of brain atrophy and cognitive disturbances in early phase of relapsing-remitting multiple sclerosis. **J Neurol Neurosurg Psychiatry** 2001;70:773-80. (CC).
- **originalni članak:** Zivadinov R, Nasuelli D, De Masi R, i sur. Magnetic resonance imaging techniques and cognitive impairment in early phase of relapsing-remitting multiple sclerosis. **Neuroradiology** 2001;43:272-78. (CC).
- **originalni članak:** Zivadinov R, Monti-Bragadin L, Nasuelli D, i sur. Magnetic resonance imaging techniques as predictors of cognitive impairment multiple sclerosis. **Nova Riv Neurol** 2001;11(2):35-49.
- **apstrakt:** Zivadinov R, Ukmar M, Zorzon M, i sur. Value of different magnetic resonance imaging techniques in predicting the patterns of cognitive impairment in early phase of relapsing-remitting multiple sclerosis. **Eur Radiol** 2000;10(2)(S1):O1170.

- **apstrakt:** Zivadinov R, Zorzon M, Sepcic J, I sur. A longitudinal study of brain atrophy and cognitive disturbances in early phase of relapsing-remitting multiple sclerosis. **Rev Neurol** 2000;156:O30.

Dio doktorske disertacije je financiran:

- **Stipendijom za istraživače Konzorcija za međunarodni razvoj Sveučilišta u Trstu, Italija:** “Magnetic resonance imaging techniques and cognitive impairment in early phase of relapsing-remitting multiple sclerosis”.
- **Projektom Sveučilišta u Trstu, Italija:** (MURST 60% R. 1996 2/09/01 cod. 271).
- **Projektom Ministarstva znanosti Hrvatske** “Multipla skleroza u Hrvatskoj» (br. 062015)

Sažetak

Cilj istraživanja: a) Ustanoviti da li kognitivni poremećaji u ranoj fazi recidivno-remitentnog (RR) oblika multiple skleroze (MS) ovise o progresiji ukupnog volumena lezija (UVL) u mozgu ili o gubitku volumena moždane supstancije (VMS) ili su uvjetovani objema, b) pratiti smanjivanje VMS-e u ranoj fazi bolesti c) ispitivati moguću povezanost s progresijom fizičke onesposobljenosti.

Materijal i metode: Tijekom dvije godine ispitana su 53 bolesnika oboljela od klinički definitivnog RR oblika MS-e s trajanjem bolesti od 1-5 godina i sa stupnjem Expanded Disability Status Scale (EDSS) ≤ 5.0 u početku bolesti. Neuropsihološki testovi, psihološki status, neurološki poremećaj i fizička onesposobljenost bili su ispitivani na početku istraživanja te nakon dvije godine. Na magnetskoj rezonanciji (MR) bile su napravljene PD/T2 i T1 sekvencije. UVL na T2 i T1 sekvencijama bio je mjeran poluautomatskom tehnikom. Određivanje VMS-e dobiveno je visokoreproducibilnim kompjutoriziranim interaktivnim programom. Povezanost između kognitivnih poremećaja i nalaza MR-e istraživana je pomoću parcijalne korelacijske i multiple regresivne analize nakon što su iz analize izostavljeni eventualni utjecaji životne dobi, obrazovanja, anksioznosti, depresije i sveukupni broj dana uzimanja kortikosteroida.

Rezultati: U dvije godine trajanja istraživanja srednja promjena za UVL na T2 sekvenciji bila je +1.7 ml, 95% C.I. 1.3-2.2, $p= 0.005$, (29.8%); za UVL na T1 sekvenciji bila je +0.2 ml, 95% C.I. 0.15-0.26, $p= 0.004$, (25%); i za VMS bila je -32.3 ml, 95% C.I. 24.2-42.3, $p < 0.0001$, (2.7%). Sveukupno je 14 (26.4%) bolesnika bilo ocijenjeno kognitivno poremećenim na početku istraživanja dok je 28 (52.8%) takvih bilo poremećeno na kraju studije. Od 18 neuropsiholoških testova i podtestova koji su bili primjenjeni, pacijenti oboljeli od MS-e nisu zadovoljili u 5.8 (SD 2.3) testova na početku i u 8.4 (SD 2.9) ($p < 0.0001$) na kraju istraživanja. Kada su kognitivne promjene bile ispitivane pojedinačno, 5 (9.4%) bolesnika je bilo kognitivno poboljšano, 33 (62.3%)

je ostalo stabilno i 15 (28.3%) se pogoršalo tijekom te dvije godine. UVL na T2 i T1 sekvencijama u kognitivno poboljšanih, stabilnih i pogoršanih bolesnika nije pokazao značajne razlike, dok je gubitak VMS-e u kognitivno pogoršanih bolesnika bio značajno izražen -66 ml (5.4%, 95% C.I. 37-108.9; $p= 0.0031$). Kognitivni poremećaji su tijekom te dvije godine bili predviđeni samo promjenom VMS-e ($R= 0.51$, $p= 0.0003$). Deset pacijenata (18.9%), koji su se tijekom istraživanja pogoršali ≥ 1.0 stupanj u EDSS-i, pokazalo je značajan gubitak VMS-e: -99 ml (8%), 95% C.I. 47.6-182.3; $p= 0.005$. Na kraju istraživanja gubitak VMS-e značajno je korelirao s promjenom u EDSS-i ($r= 0.59$, $p= < 0.0001$).

Zaljučak: Ovi rezultati navode na to da kognitivni poremećaji u ranom stadiju RR oblika MS-e ovise mnogo više o razvoju moždane atrofije negoli o rasprostranjenosti UVL-a vidljivoj na T2 i T1 sekvencijama u mozgu. Gubitak VMS-e najvjerojatnije uzrokuje progresivno pogoršanje fizičke onesposobljenosti već od najranijih faza bolesti. Taj gubitak postaje očigledan samo ako se prati tijekom duljeg vremenskog razdoblja. Najvjerojatnije je glavni patološki substrakt moždane atrofije u ranoj fazi bolesti gubitak aksona koji uzrokuje progresivni neurološki deficit i razvoj kognitivnih poremećaja. Naša opažanja podržavaju raspravu o tome da imunomodulacijskom terapijom treba započeti što je moguće ranije.

Ključne riječi: multipla skleroza, kognitivni poremećaj, moždana atrofija, magnetska rezonancija.

Summary

COGNITIVE IMPAIRMENT IN MULTIPLE SCLEROSIS PATIENTS

Objective: (a) To establish whether the cognitive decline of the early phase of relapsing-remitting (RR) multiple sclerosis (MS) depends on the progression of the burden of disease, or on the loss of brain parenchyma or it is influenced by both, (b) to monitor the loss of brain parenchyma in the early phase of the disease and (c) to examine its possible relationship with the progression of physical disability.

Methods: For 2 years we monitored 53 patients with clinically definite RR-MS with disease duration 1-5 years and Expanded Disability Status Scale ≤ 5.0 , at baseline. The neuropsychological performances, the psychological functioning, the neurological impairment and the disability have been assessed at baseline and after 2 years. Patients also underwent PD/T2- and T1- weighted brain MRI. T2- and T1-lesion volumes have been measured by a semiautomatic technique. Quantification of brain parenchymal (BP) volumes was obtained using a highly reproducible computerized interactive program. The relationship between cognitive impairment and MRI findings has been investigated by partial correlation and stepwise multiple regression analyses excluding the effects of age, education, anxiety, depression and total days of steroid use.

Results: In the two years of the study the mean change for T2-, T1-lesion volumes and BP volumes were +1.7 ml, 95% C.I. 1.3-2.2, $p=0.005$, (29.8%), +0.2 ml, 95% C.I. 0.15-0.26, $p=0.004$, (25%), and -32.3 ml, 95% C.I. 24.2-42.3, $p < 0.0001$, (2.7%), respectively. Overall, 14 patients (26.4%) were judged to be cognitively impaired at baseline and 28 (52.8%) at the end of the follow-up. Of the 18 neuropsychological tests and subtests employed in the study, MS patients failed 5.8 (SD 2.3) tests at the baseline and 8.4 (SD 2.9) ($p < 0.0001$) tests at the end of the study. When the cognitive changes have been examined in individual patients, 5 (9.4%) of them have been considered

cognitively improved, 33 (62.3%) remained stable and 15 (28.3%) worsened over 2-years. T2- and T1- volume changes in improved, stable and worsened patients did not show any significant difference, whereas BP volume decrease in cognitively worsened patients was significantly higher (-66 ml [5.4%], 95% C.I. 37-108.9; $p= 0.0031$). The cognitive impairment was independently predicted over 2-years only by the change of BP volumes ($R= 0.51$, $p= 0.0003$). Ten patients (18.9%), who worsened ≥ 1.0 in the EDSS during the follow-up period presented significant decrease in BP volumes: -99 ml (8%), 95% C.I. 47.6-182.3; $p= 0.005$. At the end of the study the loss of brain parenchyma correlated significantly with change in EDSS ($r= 0.59$, $p= < 0.0001$).

Conclusions: Our findings suggest that in the early phase of RR-MS the cognitive deterioration relies more on the development of BP atrophy than on the extent of burden of disease in the brain. The loss of BP volume underlies the progressive accumulation of physical disability from the initial phase of the disease, which became more demonstrable only if studied with longer observation periods. Probably, the main pathological substrate of brain atrophy in the early stage of the disease is early axonal loss, which causes the progression of neurological deficits and the development of cognitive impairment. These data support the debated opinion that the disease-modifying therapy should be initiated as earlier as possible.

Key words: multiple sclerosis, cognitive dysfunction, brain atrophy, MRI.

Sadržaj

| | |
|---|-----------|
| UVOD | 1 |
| I. EPIDEMIOLOGIJA MULTIPLE SKLEROZE | 3 |
| 1. Studije o prevalenciji i incidenciji | 3 |
| 3. Uloga etničko-genetičkih čimbenika | 4 |
| 4. Uloga okolišnih čimbenika | 6 |
| II. KLINIČKE OSOBITOSTI MULTIPLE SKLEROZE | 9 |
| 1. Simptomi i način javljanja bolesti | 9 |
| 2. Tijek bolesti | 10 |
| 3. Prognostički čimbenici | 12 |
| III. PARAKLINIČKI TESTOVI | 17 |
| 1. Magnetska rezonancija | 17 |
| 1.1. Konvencionalna MR | 17 |
| 1.2. Nekonvencionalna MR | 19 |
| 2. Laboratorijske pretrage | 22 |
| 3. Evocirani potencijali | 23 |
| IV. DIJAGNOZA MULTIPLE SKLEROZE | 25 |
| V. FARMAKOLOŠKA TERAPIJA | 31 |
| 1. Uporaba metilprednizolona u terapiji napadaja i promjeni tijekom bolesti | 31 |
| 2. Specifična i nespecifična imunomodulacijska terapija | 34 |
| 2.1 Interferon-beta | 34 |
| 2.2. Kopolimer-1 | 39 |
| 3. Imunosupresivna terapija | 41 |
| 4. Simptomatska terapija | 42 |

| | |
|---|----|
| VI. KOGNITIVNI POREMEĆAJI U MULTIPLOJ SKLEROZI | 43 |
| 1. Epidemiologija kognitivnih poremećaja | 43 |
| 2. Osobitosti kognitivnih poremećaja | 44 |
| <u>2.1. Priroda kognitivno povezanih poremećaja</u> | 44 |
| <u>2.2. Utjecaj na specifična kognitivna područja</u> | 48 |
| 2.2.1. <i>Pamćenje</i> | 48 |
| 2.2.2. <i>Pažnja/elaboracija informacija</i> | 51 |
| 2.2.3. <i>Izvršne funkcije</i> | 52 |
| 2.2.4. <i>Vizualna percepcija</i> | 53 |
| 2.2.5. <i>Govor</i> | 54 |
| 3. Studije o prirodnom tijeku kognitivnih poremećaja | 54 |
| 4. Kliničko-patološke korelacije | 56 |
| <u>4.1. Fizička onesposobljenost</u> | 56 |
| <u>4.2. Trajanje bolesti</u> | 57 |
| <u>4.3. Tijek bolesti</u> | 57 |
| 5. Neuroradiološke korelacije | 58 |
| <u>5.1. Nalazi MR-e</u> | 58 |
| <u>5.2. Nalazi pozitronske emisijske topografije i EP-a</u> | 60 |
| 6. Način utvrđivanja postupka “screening” za otkrivanje kognitivnih poremećaja | 61 |
| 7. Liječenje i rehabilitacija | 66 |
| <u>7.1. Simptomatsko liječenje</u> | 66 |
| <u>7.2. Liječenje lijekovima koji mijenjaju tijek bolesti</u> | 66 |
| <u>7.3. Kognitivna rehabilitacija</u> | 67 |
| <u>7.4. Kliničko zbrinjavanje bolesnika s kognitivnim poremećajima</u> | 68 |

| | |
|---------------------------------|-----|
| VII. CILJ ISTRAŽIVANJA | 69 |
| VIII. MATERIJAL I METODE | 71 |
| 1. Ispitanici | 71 |
| 2. Neuropsihološko ispitivanje | 73 |
| 3. Magnetska rezonancija | 78 |
| <u>3.1. Pohranjivanje slika</u> | 78 |
| <u>3.2. Analiza slika</u> | 78 |
| 4. Statistička analiza | 84 |
| IX. REZULTATI | 85 |
| X. RASPRAVA | 92 |
| XI. ZAKLJUČAK | 100 |
| XII. REFERENCIJE | 101 |
| SKRAĆENICE | |
| ŽIVOTOPIS | |

UVOD

Multipla skleroza (MS) je rekurentna žarišna upalna demijelinizacijska bolest središnjeg živčanog sustava (SŽS) koja je najvjerojatnije autoimunog porijekla. MS uzrokuje kliničke simptome i znakove: upalu, lokalni edem i demijelinizacijske promjene u mozgu, leđnoj moždini i optičkim živcima. Radi se o bolesti rasprostranjenoj u cijelome svijetu s različitim promjenama u incidencijama i prevalencijama. Uglavnom je ženski spol zahvaćen češće od muškog, a i ljudi mlađe životne dobi češće obolijevaju. Tijek MS-e je izrazito nepostojan. Kao posljedica poremećaja hodanja i promijenjenih funkcija sfinktera javlja se fizička onesposobljenost.

U posljednjem desetljeću dogodile su se značajne promjene na polju istraživanja MS-e. Napredak uključuje bolje shvaćanje povijesnog tijeka bolesti, najnovije terapije koje mijenjaju tijek bolesti kao i bolje razumijevanje patogeneze iste. Magnetska rezonancija (MR) značajno je pridonijela napretku u spomenutim područjima. MR je pokazala da je bolest progresivna od najranijih stadija čak i u razdobljima kada se čini da je bolest klinički neaktivna. Spomenuto zapažanje uputilo je na potrebu da se terapija treba primjenjivati od najranijih stadija bolesti. Ispitivanja o odnosu između kliničke progresije bolesti i nalaza MR-e ili njene aktivnosti prikazane na MR-i pokazala su da je progresija fizičke onesposobljenosti prije povezana s destruktivnim elementima lezija negoli s upalnim promjenama u najranijim stadijima bolesti. Ovakva preliminarna istraživanja upućuju na vjerojatni zaključak da fizička onesposobljenost ovisi o "složenoj kaskadi procesa", a kojoj pridonose razvoj lezija i difuzne mikroskopske promjene u mozgu.

Nedavna otkrića u području neuroznanosti dokazala su da su kognitivne funkcije uglavnom kontrolirane široko rasprostranjenom živčanom mrežom a ne, kako se donedavno smatralo, samo kortikalnim regijama u mozgu. Ovakva zapažanja produbljuju spoznaje o ulozi subkortikalne bijele supstancije i maloga mozga u kontroli kognitivnih funkcija. Iz tih

razloga u nekoliko zadnjih godina nova istraživanja u neuropsihološkom području MS-e dovela su nas do zaključka da su određena područja kognitivnih funkcija poremećena u ne tako malenom broju bolesnika od MS-e. Bez obzira na to, samo tijekom zadnjih desetak godina, kliničari su postali svjesni prevalencije kognitivnih poremećaja u bolesnika s MS-om te razarajućeg utjecaja tih disfunkcija na svakodnevni život bolesnika.

I. EPIDEMIOLOGIJA MULTIPLE SKLEROZE

1. Studije o prevalenciji i incidenciji

Deskriptivne studije pokazuju da je MS nehomogeno rasprostranjena i da se njena učestalost mijenja ne samo u različitim dijelovima svijeta nego i unutar istog zemljopisnog područja. Revizijske studije Johna Kurtzkea^{1,2} u posljednja dva desetljeća omogućile su otkrivanje područja niskog, srednjeg i visokog rizika bolesti s obzirom na zemljopisnu širinu i dužinu u različitim zemljama svijeta. Ovakvo mišljenje nije potpuno točno, ponajviše kada se promatraju prevalencije i incidencije u različitim europskim zemljama. U nedavno završenoj meta-analitičkoj studiji istraživali smo utjecaj zemljopisne širine i dužine na prevalenciju i incidenciju MS-e.³ Cilj toga istraživanja bio je dokazati da li dobna i spolna standardizacija mogu omogućiti realnije uspoređivanje između epidemioloških studija provedenih u različitim područjima svijeta te utvrditi da li teoriju gradijenta zemljopisne širine i dužine, nakon dobne i spolne standardizacije, možemo potvrditi. Sve epidemiološke prevalencijske i incidencijske populacijske studije, objavljene između 1980. i 1998. godine u bibliografskoj bazi podataka MEDLINE i EMBASE, bile su uvrštene u meta-analitički proces. S obzirom na kriterije uključivanja 69 od 127 studija o prevalenciji i 22 od 70 studija o incidenciji bilo je standardizirano prema dobi i spolu svjetske i europske populacije. Korelacije po Spermanu i regresija multiple analize pokazale su da dobna i spolna standardizacija mogu premostiti određene probleme vezane za uspoređivanje čistih prevalencija i incidencija u epidemiološkim studijama MS-e. Kada su srednje dobno i spolno standardizirane prevalencije stratificirane prema geografskoj širini (od juga prema sjeveru), teorija gradijenta zemljopisne širine i dužine, koja je bila izrazito značajna za čiste prevalencije i incidencije, postala je manje značajna za dobno i spolno standardizirane prevalencije te statistički neznačajna za

dobno standardizirane incidencije. Naši rezultati podupiru vjerovanja da teorija gradijenta zemljopisne širine i dužine nema ključnu ulogu u epidemiologiji MS-e, iako je prevalencija i incidencija bolesti nešto viša u sjevernim negoli u južnim područjima svijeta. Teorija gradijenta zemljopisne širine i dužine još uvijek ne može biti opovrgnuta u nekim dijelovima Australije i Amerike. Bolest je rijetka u Africi, Aziji, Meksiku, na Aljasci i na Karipskom otočju. Sukladno Groningovom teorijom⁴ može se tvrditi da je MS česta u umjerenim klimatskim područjima, a rijetka u tropskim, subtropskim i jako hladnim područjima svijeta.

Što se tiče specifičnih prevalencija i incidencija prema spolu može se tvrditi da je bolest češća u žena negoli u muškaraca. Sveukupno taj odnos oscilira između 1.5 i 2.6 sa srednjom vrijednosti oko 2. Studije specifične incidencije prema dobi dokazuju da je raspodijeljenost u oba spola jednaka i da ponajviše zahvaća populaciju između 20. i 45. godine života.

U posljednja dva desetljeća incidencija MS-e se povećala u mnogim zemljama svijeta. Još uvijek je otvorena rasprava glede pravog razloga te pojave. Pitanje je da li je za povećanu incidenciju stvarno zaslužan povećani rizik od te bolesti ili je to povećanje ovisno o drugačijim metodama prikupljanja bolesnika za epidemiološke studije provedene u posljednjih dvadesetak godina. Te metodološke razlike uključuju različite dijagnostičke kriterije, uporabu različitih instrumenata i metoda pretrage, a prvenstveno se to odnosi na uporabu MR-e.

2. Uloga etničko-genetičkih čimbenika

Na prevalenciju i incidenciju MS-e utječu i različite rase što je i poznato već više od 100 godina. MS je znatno češća u bijele rase negoli u žute ili crne. Vrlo se često prevalencije i incidencije MS-e mijenjaju u određenim područjima u kojima žive različite etničke populacije. Već 1926. godine jedna studija u Švicarskoj je pokazala da je incidencija MS-e veća u

Švicaraca germanskog negoli latinskog porijekla.⁵ Vjerojatno se bolest razvila u sjevernoj Europi (skandinavskim zemljama) i otuda rasprostanila na cijeli Stari kontinent, na sjevernu Ameriku, Afriku, Australiju i Novi Zeland. Charles Poser je u svojim uzornim istraživanjima pretpostavljao da se bolest prvo javila u starih Vikinga te se zatim, tijekom vikinških osvajanja, rasprostanila u različita područja Europe i Amerike. U Izraelu, potomci došljaka iz Europe, imaju 4 puta veću prevalenciju i incidenciju bolesti negoli došljaci s afričko-azijskog kontinenta.

Sveukupno epidemiološke studije pokazuju da utjecaj rase i određena etnička pripadnost imaju vrlo značajnu ulogu u genezi MS-e. Jedna od najznačajnijih potvrda za takvo vjerovanje dolazi iz istraživanja provedenih na Malti i Siciliji koje se nalaze na jednakim zemljopisnim širinama i dužinama, ali pokazuju potpuno različite prevalencije i incidencije MS-e. Genetička istraživanja profila histokompatibilnog antigena (HLA) u populacija tih dvaju otoka pokazala su potpuno različitu rasprostanjenost HLA sustava u te dvije genetički različite etničke skupine.⁶

Važnost genetičkih čimbenika je dokazana i u epidemiološkim istraživanjima provedenim u posljednja dva desetljeća: ona su dokazala da je rizik od obolijevanja u obitelji bolesnika s MS-om povećan. Epidemiološke i genetičke obiteljske studije pokazale su da je rizik od obolijevanja povećan 22 puta u braće ili sestara, a 7 do 12 puta u roditelja i rođaka prvog reda.⁷ Obiteljske studije bi mogle ukazati na zajedničku izloženost različitim okolišnim čimbenicima tijekom kritičnih razdoblja (doba puberteta) i na taj način objasniti povećani rizik u pojedinim članova obitelji. Bez obzira na to učestalost MS-e u rođaka nekrvnog srodstva, koji žive u istoj obitelji, jednaka je incidenciji u ostale populacije u tom području, a ne slična obitelji u kojoj se nalazi više članova oboljelih od MS-e. Ovaj važan doprinos kandaske studije⁸ dokazuje da genetički čimbenici imaju puno važniju ulogu u etiologiji MS-e negoli okolišni. Ovakva zapažanja su poduprta i od strane različitih genetičkih istraživanja

blizanaca koji pokazuju da je učestalost MS-e puno veća u jednojajčanih negoli u dvojajčanih blizanaca.⁹

Osim toga različita druga genetička istraživanja dokazala su da je MS najvjerojatnije poligeniski uzrokovana bolest. Haplotip HLA DR2/DW2 klase II najvjerojatnije igra temeljnu ulogu u genezi MS-e, preventivno u populaciji bijele rase. Nije još potpuno jasno da li drugi geni-kandidati, kao na primjer geni receptora T stanica, geni proteina bazičnog mijelina kao i "tumor necrosis factor-alfa", mogu igrati važnu ulogu u etiologiji ove bolesti.

3. Uloga okolišnih čimbenika

Migracijske studije o MS-i dale su važne podatke o otkrivanju uloge okolišnih čimbenika u etiogenezi ove bolesti. Epidemiološka istraživanja migranata pokazala su da subjekti koji migriraju iz područja visokog rizika bolesti u područje niskog rizika prihvaćaju epidemiološke osobine područja u koja su migrirali. To pravilo vrijedi samo ukoliko se migracija odvija poslije petnaeste godine života, u suprotnom subjekt koji migrira u područje niskog rizika zadržava epidemiološke osobine područja iz kojeg migrira. Isto pravilo vrijedi ukoliko subjekt migrira iz područja niskog rizika u područje visokog rizika bolesti. Ovakvi epidemiološki podaci podržavaju hipotezu o važnosti okolišnih čimbenika u etiologiji MS-e. Različita istraživanja su pokazala da su prvih petnaestak godina života neobično važne u eventualnom razvijanju rizika za ovu bolest. S druge strane, vrlo je važno i razdoblje latencije između stvarnog oboljenja od MS-e i vremena latencije do stvarnog kliničkog otkrivanja. Mnogi smatraju da su epidemiološka migracijska istraživanja vrlo neprecizna zbog malog broja ispitanika i različitih metodologija koje su u tim ispitivanjima upotrebljavane.

Dugo se smatralo da je MS bolest čija je učestalost vrlo stabilna u vremenu i prostoru. Studije o incidenciji, provedene u zadnjih nekoliko godina, ukazuju da povećanje učestalosti

te bolesti ne može biti pripisano samo boljim dijagnostičkim metodama nego i stvarnom porastu učestalosti iste. Ovakva zapažanja pokazuju da je MS dinamična bolest čija učestalost može imati različiti "pattern": rizik može biti stabilan u vremenu, može se progresivno povećavati ili smanjivati te može oscilirati nepredviđeno u bliskoj svezi s različitim okolišnim i genetičkim čimbenicima. To sve pridonosi vjerovanju da je MS bolest nehomogene prostorne i vremenske diseminacije.

Jedna od najprihvaćenijih teorija uzroka MS-e je ona koja podupire infekcijsku hipotezu. Do Drugog svjetskog rata MS nije bila prisutna u različitim izoliranim područjima svijeta kao što su Faroe otoci i Island. Dolaskom savezničkih trupa razvila se prava epidemija te bolesti u razdobljima između 1940. i 1950. godine te između 1952. i 1973. godine. Kurtzke je objasnio prvu epidemiju kontaktom između savezničkih trupa i nativne populacije, a ostale epidemije kontaktima između same nativne populacije. Prema nekim autorima MS bi trebala biti ne samo infekcijska bolest nego i prenosna bolest koja zahvaća široku skupinu subjekata, ali se očituje kao MS samo u nekih, pretežno onih koji su između 6. i 12. godine života došli u dodir s uzročnikom infekcije. Ova pretpostavka je dugo godina bila jedna od najprihvaćenijih etioloških objašnjenja. Zadnjih nekoliko godina ta pretpostavka je skoro potpuno odbačena, prvenstveno zbog toga što u drugim izoliranim područjima svijeta do takvih epidemija nije došlo naseljavanjem drugih populacija, a retrospektivna epidemiološka analiza učestalosti MS-e na Faroe otocima i Islandu ukazuje da je bolest najvjerojatnije postojala i prije dolaska savezničkih trupa.

Najnovija istraživanja podupiru vjerovanja da genetička i okolišna pretpostavka o MS-i mogu biti međusobno povezane jednom mnogostrukom etiološkom teorijom. Po toj teoriji MS je najvjerojatnije autoimuna bolest u kojoj mnogostruki čimbenici u genetički sklonih subjekata mogu uzrokovati bolest u različitim vremenskim i prostornim okolnostima. Kritična dob obolijevanja trebala bi biti infatilna dob, pubertet i adolescencija. Model etiološke

pretpostavke Detersa,¹⁰ u kojoj su predstavljeni navjerojatniji “trigger” čimbenici koji mogu inducirati samu bolest kao i ozbiljnost njene kliničke slike, predstavljen je u Tablici 1.

Tablica 1. Međusobno djelovanje mnogostrukih čimbenika u nastanku multiple skleroze

| Unutrašnji čimbenici | Okolišni čimbenici |
|--------------------------------------|---|
| Rasa | Infekcijski čimbenici, prvenstveno virusi |
| Genetska predispozicija | Prehrana i dijeta |
| Dob | Traume |
| Spol | Kirurški zahvati |
| Obiteljska sklonost | Kontakt sa životinjama |
| Statura | Vakcinacije-imunizacije |
| | Trudnoće |
| Čimbenici fizičkog podrijetla | Čimbenici socijalnog podrijetla |
| Zemljopisna širina i dužina | Socijalna klasa i školovanje |
| Nadmorska visina | Higijensko-sanitarni uvjeti |
| Klima | Zaposlenje |
| Okolišni čimbenici | Izloženost nekim toksičnim čimbenicima |
| Sastav vode i tla | |

II. KLINIČKE OSOBITOSTI MULTIPLE SKLEROZE

1. Simptomi i način javljanja bolesti

Simptomi javljanja MS-e vrlo su nepostojani i mogu se očitovati u akutnom, subakutnom i progresivnom obliku, mono ili polisimptomatski. Učestalost simptoma mijenja se s obzirom na dob: u mlađoj životnoj dobi to su vidni simptomi, a u starijoj se očituju kao motorni poremećaji.

Motorni poremećaji zahvaćaju jedan ili više udova i obilježeni su smanjenjem motorne funkcije, pojačanjem refleksa i povećanjem tonusa mišića što rezultira s manje ili više izraženim spasticitetom. Najčešće su uzrokovani lezijama kortikospinalnog trakta, a ukoliko se javljaju u mlađe životne dobi rezultat su lezija ledne moždine. U srednjoj dobi MS se najčešće javlja pod kliničkom slikom progresivne spastičke parapareze. Ta klinička slika bolesti je posebno učestala u progresivnih oblika MS-e.

Simptomi poremećenog senzibiliteta najčešće su vezani uz motorne poremećaje i češći su u pacijenata mlađe životne dobi. Javljaju se najčešće kao mravinjanje, parestezije, bol, te promjene termičke percepcije. Jedan od čestih simptoma je i tzv. Lhermitteov znak koji se očituje blagim ili jačim električnim udarcima koji se prenose od cervikalne regije do stopala, a uzrokovani su fleksijom ili ekstenzijom glave.

Cerebelarni simptomi se javljaju u približno 15% ispitanika, a za razliku od drugih simptoma nisu vezani za dob. Oni se očituju kroz instabilitet, nesigurnost pri održavanju ravnoteže te kroz subjektivne ili objektivne vrtoglavice. U najtežim slučajevima klinička slika se predstavlja ataksijom pri hodanju, intencionalnim tremorom, hipotonijom i nistagmusom. Prisustvo cerebelarnih simptoma u početku bolesti je često loš prognostički znak za daljnji tijek bolesti.

Retrobulbarni optički neuritis jedan je od najučestalijih simptoma početka MS-e u mlađoj životnoj dobi. Obilježen je dubokom boli u retrobulbarnoj regiji oka, smanjenjem oštine vida i vidnog polja te temporalnim bljedilom papile vidnog živca. Najprecizniji podaci o evoluciji optičkog neuritisa u MS-i potječu iz istraživanja "Optic Neuritis Treatment Trial" (ONTT) skupine¹¹ koja je pratila 457 bolesnika s retrobulbarnim optičkim neuritisom tijekom 5 godina. Te studije ukazuju da je razvoj definitivnog oblika MS-e bio znatno vremenski odgođen u pacijenata koji su bili liječeni s i.v. metilprednizolonom (MP).

Jedan od čestih simptoma MS-e je i sindrom moždanog debla koji je najčešće obilježen lezijama III., IV., i VI. moždanog živca. Nešto rjeđi simptomi početka bolesti su neuralgija nervusa trigeminusa, paroksizmalni poremećaji druge prirode, epileptičke manifestacije, urogenitalni simptomi,¹²⁻¹⁵ poremećaji kognitivne¹⁶⁻¹⁸ i afektivne sfere^{19,20} te olfaktorni poremećaji.^{21,22}

2. Tijek bolesti

MS je vrlo nepostojana bolest. Početni simptomi mogu potpuno ili djelomično nazadovati, ili mogu postepeno napredovati. Nakon kraćeg ili duljeg vremenskog razdoblja mogu se javiti novi napadaji (faze tzv. reaktivacije ili egzacerbacije bolesti) koji s vremenom uzrokuju trajnu fizičku onesposobljenost. Klinički napadaji i fizička onesposobljenost u MS-i predstavljaju temeljno obilježje tijeka bolesti; u većini kliničkih pokusa smanjenje broja napadaja i produljeno vremensko razdoblje do trajne fizičke onesposobljenost su primarni "end point"-i učinkovitosti nekog lijeka.

Napadajem se smatra javljanje novih simptoma, ponovno javljanje nekih starih simptoma te pojačanje prisutnih simptoma u vremenskom razdoblju duljem od 24 sata.²³ Po toj tvrdnji vremenski razmak između dva napadaja mora biti dulji od mjesec dana; simptomi

koji se javljaju unutar tog vremenskog razdoblja ne smatraju se novim napadajem. Napadajem se ne smatraju različita klinička pogoršanja uzrokovana hipertermijom. Studije o prirodnom tijeku bolesti su dokazale da je učestalost napadaja loš prognostički čimbenik za krajnju fizičku onesposobljenost. Najčešće se idući klinički napadaji pojavljuju dvije do tri godine nakon početka bolesti i ovisni su prvenstveno o životnoj dobi u kojoj se bolest javila. U većine bolesnika broj kliničkih napadaja varira od 0.6 do 1.0 napadaja godišnje.

S obzirom na kliničku sliku MS je obilježena različitim oblicima tijekom bolesti. Različite klasifikacije tijekom bolesti dijele ju u temeljno tri različita klinička oblika. Prema najnovijoj klasifikaciji objavljenoj 1996. godine, koju su sačinili Lublin i Reingold²⁴, MS se dijeli u četiri klinička oblika. Prvi oblik je recidivno-remitentni (RR) koji je obilježen kliničkim napadajima s potpunom ili djelomičnom regresijom simptoma (taj oblik MS-e obuhvaća otprilike 40% do 45% svih bolesnika); drugi je sekundarno-progresivni (SP) oblik bolesti koji se javlja kao RR oblik MS-e, ali nakon određenog broja godina napadaji postaju rjeđi i dolazi do postepene i stalne progresije praćene stalnim povećanjem fizičke onesposobljenosti (taj oblik MS-e obuhvaća otprilike 15% do 20% svih bolesnika); treći je primarno-progresivni (PP) oblik bolesti koji je obilježen stalnom progresijom od samog početka bolesti (taj oblik MS-e obuhvaća otprilike 10% do 15% svih bolesnika); četvrti je progresivno-remitentni (PR) oblik bolesti čija su obilježja jedan ili dva napadaja u početku bolesti, a zatim dolazi do stalne progresije (taj oblik MS-e obuhvaća otprilike 5% svih bolesnika). Različiti oblici MS-e su u bliskoj svezi sa životnom dobi bolesnika. RR oblik MS-e je svojstven za dob između 20. i 40. godine, dok se svi progresivni oblici najčešće javljaju nakon četrdesete godine života. Od oblika MS-e ovisi i fizička onesposobljenost. Tako u RR obliku MS-e do fizičke onesposobljenosti dolazi sporije nego u progresivnim oblicima bolesti. No, postoji još jedan oblik bolesti u kojem nakon mnogih godina dolazi do minimalne fizičke onesposobljenosti. To je benigni oblik MS-e koji obuhvaća približno 15%

do 20% svih oblika MS-e. Po mnogim tvrdnjama benignim se smatra onaj oblik MS-e koji je jednak manjoj fizičkoj onesposobljenosti od 3.0 stupnja na Expanded Disability Status Scale (EDSS) nakon 10 godina trajanja bolesti.

MS je kronična bolest i sama po sebi ne dovodi do smrti. Smrt se javlja uglavnom kao posljedica poremećaja vezanih uz fizičku onesposobljenost, ali neovisnih o samim neurološkim promjenama. Najčešće su to respiratorne komplikacije (pneumonije) i sepe. Smrtnost u bolesnika od MS-e nije veća od one u normalne populacije.

3. Prognostički čimbenici

Zbog svog nestalnog tijeka MS je nepredvidiva bolest kroničnog tijeka. Otkrićem eventualnih pozitivnih prognostičkih čimbenika mogla bi se učiniti selekcija bolesnika koji potencijalno trebaju terapijsku intervenciju u ranim stadijima bolesti. No, prospektivne studije o prirodnom tijeku bolesti s obzirom na prognostičke čimbenike vrlo su rijetke. U zadnjih nekoliko godina pokusne kliničke studije omogućile su pažljivo praćenje bolesnika ne samo u tretiranih bolesnika nego i onih u placebo skupini, što je pridonijelo boljem razumjevanju prediktivne vrijednosti različitih prognostičkih čimbenika u različitim oblicima i stadijima bolesti.

Između ostalih demografskih čimbenika muški je spol povezan s progresivnim oblikom bolesti kao negativni prognostički čimbenik. Isto tako je i s javljanjem prvog simptoma bolesti u podmakloj životnoj dobi. Postoji niz klinički negativnih prognostičnih čimbenika među kojima izdvajamo: kratko vremensko razdoblje između prvog i drugog napadaja bolesti, znatna fizička onesposobljenost nakon prvih 5 godina bolesti, EDSS stupanj >3.0 nakon druge godine bolesti te polisimptomatski način javljanja bolesti. Vrlo važnu prediktivnu ulogu ima i funkcionalni sustav koji je zahvaćen na početku bolesti. Utvrđeno je

da su prisutnost cerebelarnih, piramidnih, urogenitalnih simptoma, te simptoma moždanog debla, negativni prognostički čimbenici bolesti. Suprotno tome retrobulbarni optički neuritis je pozitivni prognostički čimbenik u većine bolesnika. PP i SP oblik MS-e su sigurno negativni prognostički čimbenici u usporedbi s RR oblikom bolesti.

Osim demografskih i kliničkih prognostičkih čimbenika u zadnjih nekoliko godina vrlo su pažljivo proučavani prognostički čimbenici vezani za različite laboratorijske i instrumentalne pretrage. To se posebice odnosi na oblike MS-e koji se javljaju kao klinički izolirani sindromi (KIS). KIS-om se smatra retrobulbarni optički neuritis, sindrom moždanog debla te akutni transverzalni mijelitis.

Prospektivna istraživanja su pokazala da je MR mozga najvažniji i najpouzdaniji prognostički čimbenik u MS-i. Mogućnost razvoja klinički definitivnog oblika MS-e u pacijenata s pozitivnom MR-om mozga nakon prvog kliničkog napadaja varira između 41% do 93%. Osim toga, broj lezija kao i ukupni volumen lezija (UVL) na T2 sekvenciji u početku bolesti su najbolji prognostički čimbenici fizičke onesposobljenosti nakon 10²⁵ i 15 godina.²⁶ Negativna MR mozga nakon prvog napadaja, a u slučaju da je prisutna jedna ili više lezija leđne moždine, ne znači da se neće razviti klinički definitivni oblik bolesti. Prediktivna vrijednost MR-e nakon prvog napadaja ovisi i o smještaju demijelinizacijskih plakova i njihovoj sposobnosti da budu uočene uporabom paramagnetskog kontrasta (gadolinij-DPTA). Nedavno su postavljeni kriteriji o pozitivnosti MR-e koji s velikom preciznošću prognoziraju budući razvoj klinički definitivnog oblika bolesti (Tablica 2).

Tablica 2. Pozitivna magnetska rezonancija prema izmijenjenim Barkhofovim kriterijima²⁷
uvrštenim u novu Međunarodnu klasifikaciju multiple skleroze po McDonaldsu²³

Tri ispunjena kriterija od četiri moguća:

- jedna (1) lezija s gadolinijem ili 9 hiperintenzivnih lezija na T2 ukoliko nema lezije s gadolinijem
- jedna (1) ili više infratentorijskih lezija
- jedna (1) ili više jukstrakortikalnih lezija
- jedna (1) ili više periventrikularnih lezija
- jedna (1) lezija leđne moždine može zamijeniti jednu leziju mozga

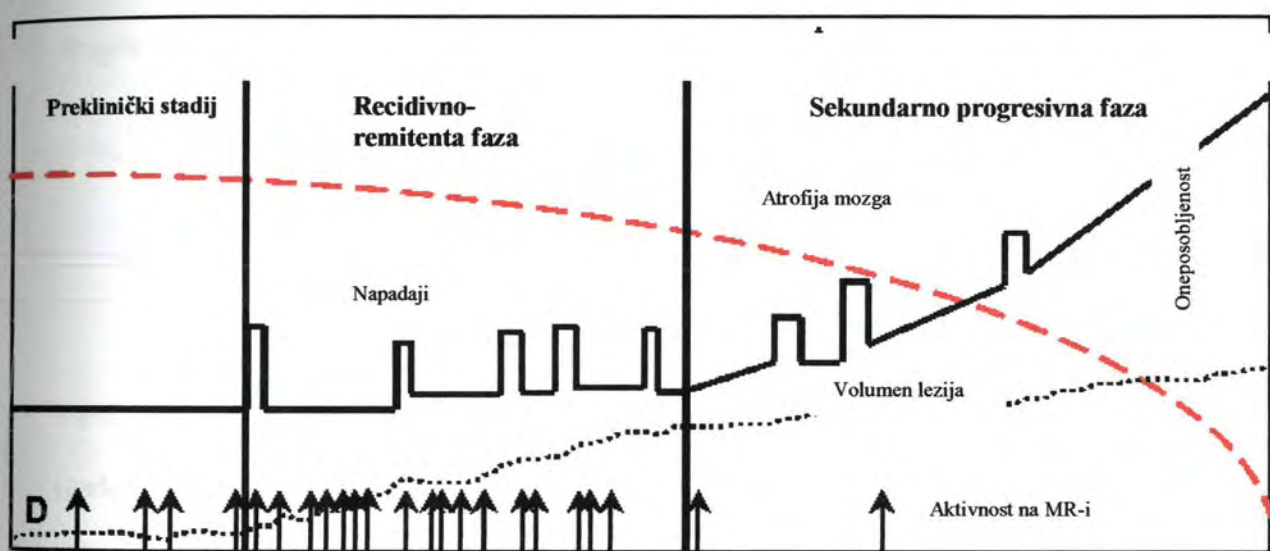
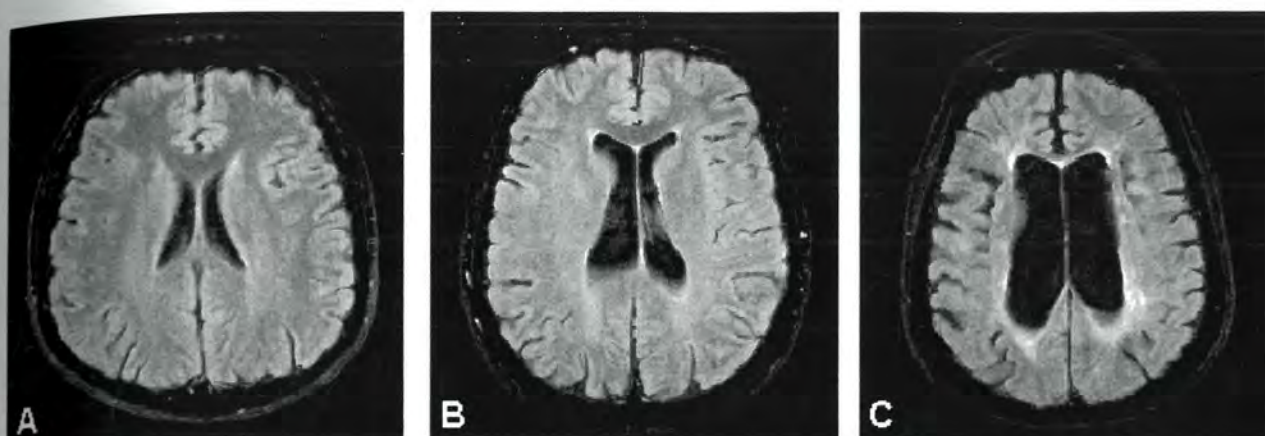
Vrlo važnu prediktivnu ulogu, među ostalim laboratorijskim prognostičkim čimbenicima, ima prisustvo oligoklonalnih traka u CSL-u. Kombinacija između negativne MR-e mozga i odsutnosti oligoklonalnih traka u pacijenata s retrobulbarnim optičkim neuritisom predstavlja gotovo stopostotni pozitivni prognostički čimbenik.

Nedavno su genetičke studije utvrdile da je prisustvo haplotipa HLA-DR2 klase II u 44% do 65% bolesnika povezano s mogućnošću razvoja klinički definitivnog oblika MS-e.

Evocirani potencijali (EP) nisu značajan prognostički čimbenik u razvoju MS-e.

Osim za razvoj definitivnog oblika MS-e, laboratorijski i instrumentalni prognostički čimbenici vrlo su važni i za prognozu daljnjeg tijeka bolesti. Odnos između razvoja novih lezija na MR-i mozga, broja kliničkih napadaja te fizičke onesposobljenosti nije potpuno jasan (Slika 1). Utvrdilo se, naime, da razvoj od deset novih lezija na MR-i odgovara jednom kliničkom napadaju. Zbog toga je indicirano ponavljati MR-u svakih 6 mjeseci tijekom prvih godina bolesti. Prisustvo aktivnih lezija na MR-i prediće razvoj novih lezija u narednim

mjesecima kao i mogućnost povećanog broja napadaja (Slika 1). Iako je broj lezija i UVL na T2 sekvenciji prediktivni čimbenik povećane fizičke onesposobljenosti nakon 10²⁵ i 15 godina²⁶ trajanja bolesti, u kraćim vremenskim razdobljima njihova prediktivna vrijednost nije potpuno jasna. Mnogo bolji prognostički čimbenik za trajnu fizičku onesposobljenost u kratkom i duljem vremenskom razdoblju je prikaz UVL-a na T1 sekvenciji (tzv. "black holes")^{17,28-30} i atrofija mozga³¹⁻³⁵ (Slika 1). Obje tehnike MR-e mjere direktan gubitak aksona i u svezi s tim nepovratni neurološki deficit. Nastanak tih hipointenzivnih lezija, prikazanih na T1 sekvenciji, češći je u prethodno aktivnih lezija, a posebice u onih oblika prstena (tzv. "ring-enhancement"). Ove i neke druge nekonvencionalne tehnike MR-e vjerojatno će u bliskoj budućnosti odigrati važnu ulogu u boljem prognoziranju kliničkog tijeka MS-e.



Slika 1. Prirodni tijek bolesti

III. PARAKLINIČKI TESTOVI

1. Magnetska rezonancija

Različite tehnike MR-e posljednih su 10-15 godina omogućile sveukupni preokret u razumijevanju prirodnog tijeka i terapije MS-e. Nova otkrića doprinijela su da MR postane primarni «end point» u kliničkim istraživanjima faze II te sekundarni «end point» u istraživanjima faze III. Zahvaljujući MR-i znatno se smanjio broj potrebnih ispitanika u spomenutim istraživanjima što je u ekonomskom smislu doprinijelo većem broju različitih drugih ispitivanja o prirodnom tijeku bolesti i kliničkih pokusa.

1.1. Konvencionalna MR

Najčešće upotrebljavane dvije konvencionalne tehnike u praćenju MS-e su PD/T2 «spin echo» (SE) sekvencija i «conventional spin echo» (CSE) T1 sekvencija s kontrastom (gadolinij DPTA). Tehnika CSE T1 s kontrastom omogućuje da vidimo brojne aktivne nesimptomatske lezije koje predstavljaju upalna demijelinizacijska područja. Tehnika PD/T2 pokazuje broj novih lezija koje mogu biti u aktivnom ili neaktivnom stanju.

Monitoriranje aktivnosti bolesti u kratkom vremenskom razdoblju konvencionalnim metodama ima tri značajne prednosti:

- a) u serijama nalaza MR-e, sa ili bez kontrasta, aktivnost bolesti je 5 do 10 puta vidljivija negoli klinička aktivnost, kako u RR tako i u SP obliku MS-e; shodno tome u kliničkim istraživanjima faze II i III potreban je manji broj pacijenata;
- b) mnogi podaci ukazuju da postoji uska povezanost između aktivnosti bolesti prikazane na MR-i i različitih kliničkih, patoloških, imunoloških i neurofizioloških obilježja aktivnosti bolesti, kako u MS-i u čovjeka tako i u životinjskim modelima te bolesti;

- c) ove metode postaju reproducibilne ukoliko su ispravno mjerene.

Međutim, konvencionalne tehnike MR-e imaju i neke vrlo bitne nedostatke, odnosno ograničenja. Prije svega odsutnost patološke specifičnosti smanjuje potencijal MR-e u diferencijalnoj dijagnozi te u istraživanjima evolucije te bolesti. Lezije na PD/T2 SE sekvenciji mogu imati različit patološki supstrat koji varira od edema, upale, demijelinizacije, remijelinizacije, gubitka aksona i glioze. Njihova se patološka specifičnost ne može raščlaniti na tim sekvencijama zbog toga jer sve izgledaju hiperintenzivno. Osim toga, vrlo dugo vremensko razdoblje potrebno za pohranjivanje slika može biti nepristupačno za pacijente u poodmaklim stadijima bolesti s fizičkom onesposobljenosti i klaustrofobijom. Konvencionalne tehnike MR-e imaju značajne nedostatke koji mogu biti prevladani uporabom određenih specifičnih metoda koje povećavaju osjetljivost konvencionalne MR-e.

Uporaba sekvencija «fast-FLAIR» omogućuje uočavanje većeg broja lezija u usporedbi s tehnikom PD/T2 i CSE T1 s kontrastom. Te dodatne lezije su prvenstveno smještene u kortikalnoj i subkortikalnoj regiji mozga. Za povećanje osobitosti CSE T1 sekvencije s kontrastom preporučuje se sljedeće:

- a) tjedno pohranjivanje slika;
- b) pohranjivanje slika 20 minuta nakon davanja kontrasta umjesto nakon uobičajenih 5 minuta;
- c) istovremeno pohranjivanje MR-e mozga i leđne moždine;
- d) uporaba visokih doza kontrasta (0,3 mmol/kg gadolinija umjesto 0,1 mmol/kg); na taj se način može prikazati 66% više lezija;
- e) uporaba «magnetization transfer» (MT) pulsa koji povećava signal u samim lezijama, a smanjuje ga u drugim djelovima mozga;
- f) pohranjivanje slika MR-e s manjom debljinom između pojedinih slika.

1.2. Nekonvencionalna MR

U preliminarnim kliničkim pokusima i istraživanjima o prirodnom tijeku bolesti korištene su različite nove nekonvencionalne tehnike MR-e. Te tehnike pokazale su se sposobnim prikazati patološke specifičnosti lezija kao i dokazati mikroskopske promjene u normalno vidljivoj substanciji mozga (NVSM). U Tablici 3 prikazane su najčešće tehnike nekonvencionalne MR-e.

Tablica 3. Nekonvencionalne tehnike magnetske rezonancije

| Tehnika | Promjene vrijednosti | Mogući patološki supstrati |
|----------------------------------|---|---|
| «Magnetization transfer» | Smanjen «magnetization transfer ratio» | Demijelinizacija i/ili gubitak aksona |
| Spektroskopija | Smanjeni N-acetil aspartat Povećani kolin Prisustvo laktata | Smanjenje ili disfunkcija aksona Povećan «turn-over» membrana i/ili prisustvo demijelinizacije |
| Analiza krivulja u T2 sekvenciji | Povećane vrijednosti T2 Gubitak kratkih komponenata T2 Biesponencijalna krivulja komponenata T2 | Povećanje ekstracelularnog prostora (aksonalni gubitak, demijelinizacija) |
| T1 sekvencija | Volumen hipointenzivnih lezija | Gubitak neurona |
| Pregled leđne moždine | Tranzverzalni presjek | Degeneracija dugačkih vlakana |
| Difuzija | Povećanje difuzije Povećani koeficijent difuzije | Gubitak neurona |
| Atrofija mozga | Smanjenje volumena moždane substancije | Gubitak aksona, demijelinizacija, gliozna |

Većina nalaza nekonvencionalnih tehnika MR-e pokazala je bolju uzajamnu zavisnost s fizičkom onesposobljenosti nego što se to moglo utvrditi konvencionalnim UVL-a na T2 sekvenciji. To se prvenstveno odnosi na korelacije s atrofijom mozga, s «magnetization transfer ratio» (MTR), s UVL-a na T1 sekvenciji te sa smanjenim vrijednostima N-acetil aspartata (NAA).

Snižene vrijednosti MTR³⁶⁻⁴¹ pronađene su u kroničnih reaktivirajućih lezija («ring-enhancement»), u lezija koje primaju kontrast tijekom duljeg razdoblja te u lezija koje postaju izražene nakon primjene jednostruke doze gadolinija. Ovi podaci ukazuju da su lezije koje primaju kontrast heterogene s obzirom na njihov patološki aspekt te da je MT tehnika koja obećava i pogodna je za istraživanje onih lezija koje će najvjerojatnije dovesti do nepovratnog neurološkog deficita. Isto tako je MT bila jedna od prvih tehnika MR-e koja je dokazala patološke promjene u NVSM-a, a prvenstveno je specifična za otkrivanje nevidljivih promjena u bijeloj supstanciji mozga.

Davie i suradnici⁴² su istraživali evoluciju lezija pomoću spektroskopije. Oni su pronašli da u nekih lezija mogu biti povećane vrijednosti laktata u prvih 6 do 10 tjedana nakon njihova stvaranja što najvjerojatnije ukazuje na upalu, lokalnu ishemiju i disfunkciju mitohondrija samih neurona. Osim toga, oni su zapazili da su snižene i vrijednosti NAA-a u tim lezijama najmanje 4 do 6 mjeseci prije. Ta zapažanja vjerojatno ukazuju na prolaznu disfunkciju mitohondrija u samim neuronima ili na smanjenje njihova volumena u aktivnih lezija. Isto tako je u mnogih lezija pronađena povećana koncentracija kolina što najvjerojatnije ukazuje na povećani «turn-over» membrana, a očituje se demijetilacijom. Spektroskopija je korištena i u istraživanju NVSM-a^{43,44} Ustanovljeno je da su vrijednosti NAA-a snižene kako u bijeloj tako i u sivoj supstanciji mozga. Smatra se da je rasprostranjenost i ozbiljnost tih mikroskopskih promjena direktno povezana sa stupnjem fizičke onesposobljenosti.

U jednoj prospektivnoj studiji³⁰ skupina holandskih istraživača promatrala je evoluciju lezija na T1 sekvenciji s kontrastom. Oni su dokazali da perzistentne hipointenzivne lezije na T1 sekvenciji mogu nastati na dva različita načina: a) lezije mogu biti hipointenzivne u trenutku njihova nastanka i ostati takve u daljnjem tijeku bolesti ili b) lezije mogu biti hipointenzivne u trenutku njihova nastanka, postati nakon toga izointenzivne, te ponovo postati hipointenzivne nakon 2 do 3 mjeseca. Mnoge druge studije utvrdile su da je nalaz hipointenzivnih lezija na T1 sekvenciji u uskom međusobnom odnosu s nalazom stupnja fizičke onesposobljenosti u pacijenata s MS-om. UVL na T1 sekvenciji se tijekom bolesti povećava i znatno je promijenjen u bolesnika sa SP oblikom MS-e. Najvjerojatnije on predstavlja trajni i nepovratni gubitak aksona.^{45,46}

Jedna od tehnika koja je posljednjih godina doživjela strelovit napredak svakako je mjerenje atrofije mozga. Utvrđeno je da je volumen moždane supstancije (VMS) znatno smanjen u pacijenata s MS-om ako nalaz uspoređujemo s nalazom u kontrolnih ispitanika istog spola i životne dobi.³³ Najvjerojatnije se VMS smanjuje od prvih stadija bolesti, postaje izraženiji u RR obliku MS-e, a izrazit u progresivnim oblicima bolesti. Smatra se da je gubitak od 0.5% do 2.0% VMS-e godišnje prisutan tijekom trajanja cijele bolesti. Nije poznat pravi uzrok tog cjelokupnog procesa, ali je isti najvjerojatnije kombinacija između demijelinizacije i gubitka aksona.³¹ U nedavno objavljenoj meta-analitičkoj studiji o etiološkim uzrocima atrofije mozga u MS-i,³¹ autor ove disertacije sa suradnicima analizirao je 181 objavljeno istraživanje u bibliograskoj bazi podataka MEDLINE i EMBASE koristeći se ključnim riječima atrofija mozga, MR i MS. Kriteriji uključivanja u istraživanje bili su prospektivni dizajn, istraživanja o prirodnom tijeku bolesti ili klinički pokusi u kojima je bila promatrana placebo skupina, prisustvo T1 sekvencije s kontrastom i korelacije između aktivnih lezija na toj sekvenciji i različitih mjera atrofije mozga. U meta-analizi sudjelovala su 532 pacijenta s MS-om iz pet studija o prirodnom tijeku bolesti i iz pet kliničkih pokusa.

Glavni rezultat ove studije bilo je zapažanje koje ukazuje da je međusobni odnos između upalnog procesa mozga i gubitka njegova volumena prisutan samo u najranijim stadijima RR oblika MS-e. To najvjerojatnije upućuje na zaključak da je upalni proces samo djelomični uzročnik napredovanja fizičke onesposobljenosti i atrofije mozga te da drugi degeneracijski procesi podstiču gubitak VMS-e u podmaklim stadijima bolesti. Rezultati ove studije mogli bi utjecati na odabir terapije u MS-i. Oni ukazuju da je imunomodulacijska i imunosupresijska terapija, koja djeluje protuupalno, samo djelomično učinkovita u MS-i te da su u liječenju što prije potrebni drugi neuroprotektivni terapijski preparati.

Za mjerenje atrofije mozga u MS-i postoje različite metode. Većina njih se pokazala visoko osjetljivim i reproducibilnim da zamijeti i najmanje promjene VMS-e. Ispitivanje atrofija mozga će najvjerojatnije u budućnosti postati jedan od glavnih «end point»-a u kliničkim pokusima i istraživanjima o prirodnom tijeku bolesti upravo zbog lakoće, preciznosti i brzine mjerenja VMS-e te snažne međusobne povezanosti s fizičkom onesposobljenosti.

2. Laboratorijske pretrage

Među mnogim imunološkim pregledima indiciranim u MS-i, istraživanje intratekalne produkcije IgG antitijela zauzelo je jedno od najvažnijih mjesta u dijagnostici iste. Ostale pretrage, kao istraživanje specifičnih proteina SŽS-a, proteina bazičnog mijelina u CSL-u i urinu, utvrđivanje subpopulacija limfocita te mjerenje količine citokina i adhezivnih molekula imaju također važnu ulogu u istraživanjima korelacije patogenetičkog procesa bolesti, monitoriranja njene progresije i učinkovitosti terapije. Te pretrage nemaju visoku dijagnostičku vrijednost.

Intratekalna produkcija IgG antitijela može se ustanoviti kvantitativnim metodama kao što su odnos IgG antitijela i albumina, Linkov indeks, Tourtellottov indeks te Reiberov kvocijent, kao i nekim drugim kvalitativnim metodama (prisutnost oligoklonalnih traka npr.). Prisutnost oligoklonalnih traka zasigurno je laboratorijski test s najvećom osobitom vrijednošću za dijagnozu MS-e. To je nedavno i potvrđeno Europskim konsenzusom kojim je standardizirana terminologija i metodologija istraživanja tog laboratorijskog nalaza. U 4% do 5% ispitanika mogu se pronaći lažno pozitivni rezultati koji uglavnom ukazuju na neke akutne i kronične infekcijske bolesti SŽS-a. Prisustvo oligoklonalnih traka i njihov pozitivni nalaz u podmaklim stadijima bolesti (95%-96%) je važan element u dijagnozi MS-e. Bez obzira što je za njihovo određivanje potrebna lumbalna punkcija CSL-a (invazivna dijagnostička metoda), one još uvijek predstavljaju nezamjenjiv nalaz u dijagnostici MS-e.

3. Evocirani potencijali

EP nemaju veliku prediktivnu vrijednost u dijagnozi i prognozi MS-e. Njihovo značenje prvenstveno leži u tome što pokazuju patološke promjene u asimptomatskim slučajevima kada nema vidljivih lezija na MR-i. Radi se o neurofiziološkoj pretrazi koju bolesnici dobro podnose i čija je dijagnostička vrijednost u svakom slučaju manja u usporedbi s nalazom oligoklonalnih traka u CSL-u, pogotovo kada su još prisutne i lezije na MR-i.

Postoje četiri vrste EP-a: somatosenzorički, vidni, slušni i motorni potencijali. Pretraga ima:

- a) nespecifični karakter: EP-i ukazuju na leziju, ali ne na njenu prirodu; promjene na EP-ima su znak disfunkcije određenog neurološkog puta;
- b) nepostojani karakter: nalazi su ovisni o utjecaju raznih čimbenika vezanih za dob i spol subjekata, stimulaciju i modalitet registracije; zbog toga je potrebno da testovi

budu precizno standardizirani s pouzdanim statističkim limitima (+2.5 do +3 standardne devijacije od normalnih vrijednosti).

- c) osobitost traženja druge subkliničke lezije: ukoliko bi se toj pretrazi nastojalo dati veću dijagnostičku vrijednost u MS-i, potrebno je da se, osim osobito tražene lezije, pronađe i druga lezija anatomski udaljena; tako je u pacijenta s optičkim neuritisom potrebno istraživati somatosenzitivne i slušne EP-e, a u pacijenata s transverzalnim mijelitisom vidne i slušne.

IV. DIJAGNOZA MULTIPLE SKLEROZE

Pošto ne postoji specifični dijagnostički test za postavljanje sigurne dijagnoze MS-e, dijagnostički kriteriji uključuju različite kliničke i parakliničke testove. U ne tako dalekoj prošlosti u dijagnosticiranju MS-e upotrebljavani su mnogi različiti dijagnostički kriteriji među kojima su se najčešće koristili:

1. Allison i Millar (1954)⁴⁷
2. Schumacher i suradnici (1965)⁴⁸
3. Bauer i suradnici (1972)⁴⁹
4. McAlpine (1972)⁵⁰
5. Rose i suradnici (1976)⁵¹
6. McDonald i Halliday (1977)⁵²
7. Poser i suradnici (1983)⁵³

Dijagnostički kriteriji po Poseru⁵³ postavljeni su 1983. godine, u vrijeme kada se točnost postavljanja dijagnoze mijenjala od klinički i laboratorijski definitivnog oblika MS-e do klinički i laboratorijski poduprtog. Ti kriteriji su po prvi puta uvrstili neke parakliničke testove za postavljanje dijagnoze MS-e (nalaz CSL-a i MR-e). Oni su u početku bili predloženi samo zbog istraživanja, a kasnije se njihova uporaba proširila i na kliničku svakodnevicu. Po ovim kriterijima jedna subklinička lezija može zamijeniti jednu kliničku; parakliničkim testovima mogu se uočiti druge lezije i one mogu zamijeniti nedostatak nekih propedeutskih znakova (kao npr. nistagmusa, pojačanih refleksa, znaka Babinskog itd.). Utvrđivanje intratekalne sinteze oligoklonalnih traka dozvoljavalo je uporabu naziva «laboratorijski poduprto» (Tablica 4).

Tablica 4. Klasifikacija multiple skleroze po Poseru⁵³

| Kategorija | Napadaji | Kliničko obilježje | Parakliničko obilježje | Nalaz likvora |
|---|----------|--------------------|------------------------|---------------|
| A. Klinički definitivna MS | | | | |
| A1 | 2 | 2 | | |
| A2 | 2 | 1 | 1 | |
| B. Klinički definitivna MS i laboratorijski poduprta | | | | |
| B1 | 2 | 1 | ili 1 | + |
| B2 | 1 | 2 | | + |
| B3 | 1 | 1 | 1 | + |
| C. Klinički moguća MS | | | | |
| C1 | 2 | 1 | | |
| C2 | 1 | 2 | | |
| C3 | 1 | 1 | 1 | |
| D. Klinički moguća ali laboratorijski poduprta | | | | |
| D1 | 2 | | | + |

Tijekom lipnja 2000. godine Međunarodno udruženje za dijagnozu MS-e sastalo se u Londonu, Velika Britanija, pod okriljem Američkog udruženja MS-e i Međunarodnog udruženja Svjetske federacije za MS-u.²³ Njihov zadatak bio je preispitati postojeće kriterije MS-e po Poseru⁵³ i, ukoliko je potrebno, predložiti određene promjene. Krajnja svrha takvih novih dijagnostičkih kriterija bila bi njihova uporaba u svakodnevnoj rutini, a također i u kliničkim istraživanjima. Udruženje je imalo na umu uvrstiti MR-u, kao i nove kriterije za dijagnozu PP oblika MS-e,⁵⁴ u cjelokupnu dijagnostičku shemu. Udruženje je objasnilo i pojednostavilo neke definicije koje se koriste u dijagnozi MS-e te zaključilo:

1. Objektivno dokazivanje diseminacije tipičnih lezija u prostoru i vremenu za MS-u je temelj postavljanja dijagnoze MS-e, u isto vrijeme neophodan je i kriterij «ne boljeg kliničkog objašnjenja».
2. Klinička očiglednost ovisi prvenstveno o objektivnim kliničkim znacima; anamnestički podaci prethodnih simptoma mogu povećati sumnju na MS-u, ali nisu sami po sebi dovoljni za postavljanje dijagnoze; dijagnoza MS-e na samo kliničkoj osnovi ostaje moguća ukoliko postoji diseminacija lezija u prostoru i vremenu.
3. Radiološke i laboratorijske parakliničke pretrage (MR, EP, nalaz CSL-a) mogu pomoći u postavljanju dijagnoze kada klinički znaci sami po sebi nisu dovoljni za postavljanje iste; svaki od tih testova je na svoj način osobit i osjetljiv; MR se smatra najosobitijom i najosjetljivijom u postavljanju dijagnoze MS-e; nalaz CSL-a može dati informacije o upali i imunološkim promjenama kada MR nije tipična za MS-u; EP su naročito važni u slučaju kada su abnormalnosti na MR-i rijetke ili atipične za MS-u i u postavljanju dijagnoze PP oblika MS-e.
4. Osnovna klasifikacija bolesnika je: da li on boluje ili ne boluje od MS-e. Bolesnik koji ne ispunjava sve kriterije za postavljanje dijagnoze klasificiran je kao da boluje od mogućeg oblika MS-e; prtehodne dijagnostičke kategorije (klinički i laboratorijski definitivna ili moguća MS) ne trebaju se više upotrebljavati.

Udruženje je bolje definiralo određene, do sada široko upotrebljavane, termine u MS-i:

- a) Što predstavlja i od čega se sastoji klinički napadaj ?

Napadajem se smatra klinička epizoda neuroloških poremećaja koji uzrokuju MS-u, a čiji je kliničko-patološki korelat demijelinizacijske ili upalne prirode. Bez obzira što je bilo različitih mišljenja. Udruženje se složilo da napadaj ne smije trajati manje od 24 sata i biti izazvan povećanom temperaturom ili nekom čestom infekcijom - u tom slučaju radi se o

pseudonapadaju. Napadaj čine samo objektivni klinički nalazi, stoga se prethodni anamnestički podaci ne mogu uzeti u obzir u postavljanju dijagnoze MS-e. Prisustvo povremenih paroksizmalnih poremećaja ne predstavlja napadaj, ali prisustvo uzastopnih paroksizmalnih napadaja, koji traju dulje od 24 sata, predstavlja klinički napadaj.

b) Kako se mjeri vrijeme između dva napadaja ?

Vrijeme između dva napadaja ne smije biti manje od 30 dana. Ova definicija je puno određenija nego u prethodnim dijagnostičkim kriterijima po Poseru.⁵³

c) Kako se utvrđuje nepravilnost na MR-i ?

MR: Lezije prisutne na MR-i mogu dokazati diseminaciju kako u vremenu tako i u prostoru. Udruženje se složilo da kriteriji za postavljanje pozitivnog nalaza na MR-i moraju biti jednobrazni. U tu svrhu odlučilo je preinačiti kriterije po Barkhofu²⁷ (Tablica 2). Lezije moraju biti šire od 3 mm i hiperintenzivne na T2 sekvenciji. Osim toga u izmijenjenim Barkhofovim kriterijima po prvi puta se spominje leđna moždina. To je naročito važno u PP obliku MS-e. Takvi Barkhofovi kriteriji predstavljaju novu definiciju prostorne diseminacije lezija. U novim kriterijima promijenjena je i definicija temporalne diseminacije na MR-i. Za ispunjenje kriterija temporalne diseminacije na MR-i potrebno je ponoviti taj pregled 3 mjeseca nakon prvog kliničkog napadaja. Ukoliko je prisutna nova lezija na T1 sekvenciji s kontrastom radi se o temporalnoj diseminaciji na MR-i. Ukoliko nova lezija na T1 sekvenciji s kontrastom nije prisutna na drugoj MR-i, preporuča se treća MR i to tri mjeseca nakon druge MR-e, odnosno 6 mjeseci nakon prvog kliničkog napadaja. Prisustvo nove lezije na T1 sekvenciji s kontrastom ili na T2 sekvenciji ispunjava kriterije temporalne diseminacije.

CSL: Nepravilnosti u nalazu CSL-a podupiru sumnju da se radi o upalnoj ili demijelinizacijskoj prirodi lezija što je naročito važno kada promjene na MR-i nisu sugestivne za MS. Nalaz CSL-a ne može pridonijeti objašnjenju da li se radi o temporalnoj ili prostornoj diseminaciji lezija. Po novim kriterijima nalaz CSL-a je patološki kada su u njemu prisutne

oligoklonalne trake i povećani IgG indeks. Limfocitna pleocitoza ne smije biti veća od $50/\text{mm}^3$.

EP: Po novim kriterijima EP se koriste u dijagnozi MS-e samo onda ukoliko se treba dokazati druga lezija, koja se ne može dokazati kliničkim i drugim parakliničkim testovima.

U Tablici 5 predstavljeni su različiti stupnjevi postavljanja dijagnoze MS-e u različitim kliničkim situacijama. Udruženje je smatralo da je postavljanje dijagnoze MS-e najlakše u prisutnosti dva napadaja i prisutnosti dviju ili više kliničkih objektivnih lezija, a najteže u slučaju postepenog pogoršanja koje upućuje na MS-u. Ukoliko su ispunjeni svi kriteriji oni upućuju na dijagnozu MS-e, ukoliko kriteriji nisu potpuno ispunjeni oni upućuju na dijagnozu mogućeg oblika MS-e, te ukoliko kriteriji nisu uopće ispunjeni oni ne upućuju na dijagnozu MS-e. Ukoliko su nalazi MR-e, CSL-a i EP-a negativni, a ispunjeni su klinički kriteriji za postavljane dijagnoze MS-e, potreban je veliki oprez poštujući istovremeno pravilo «ne bolje mogućnosti kliničkog objašnjenja».

Tablica 5. Novi dijagnostički kriteriji za multiplu sklerozu prema McDonaldsu²³

| KLINIČKI NAPADAJI | OBJEKTIVNE LEZIJE | DODATNI TESTOVI I ZNAKOVI ZA POSTAVLJANJE DIJAGNOZE |
|--------------------------------------|-------------------|--|
| 2 ili više | 2 ili više | Niti jedan; dovoljna su klinička očitovanja |
| 2 ili više | 1 | Diseminacija u <u>prostoru</u> ili pozitivni likvor s 2 lezije na MR-i koje ukazuju na MS-u ili sljedeći klinički napadaj u kojem su zahvaćena različita neurološka područja |
| 1 | 2 ili više | Diseminacija u <u>vremenu</u> na MR-i ili drugi klinički napadaj |
| 1 (monosimptomatski) | 1 | Diseminacija u <u>prostoru</u> ili pozitivni likvor s 2 lezije na MR-i koje ukazuju na MS-u i Diseminacija u <u>vremenu</u> na MR-i ili drugi klinički napadaj |
| 0 (progresija od početka bolesti) | 1 | Pozitivni likvor i Diseminacija u <u>prostoru</u> na MR-i (9 ili više lezija mozga na T2 sekvenciji) ili 2 ili više lezija leđne moždine ili 4-8 lezija mozga s jednom lezijom leđne moždine ili pozitivni EP s 4-8 lezija mozga ili pozitivni EP s manje od 4 lezije mozga i jednom lezijom leđne moždine i Diseminacija u <u>vremenu</u> ili neprekidna progresija koja traje godinu dana |

V. FARMAKOLOŠKA TERAPIJA

1. Uporaba metilprednizolona u terapiji napadaja i promjeni tijekom bolesti

Svaki je klinički napadaj za pacijenta s MS-om ozbiljan problem, stoga je svrha svake terapije smanjiti jačinu i duljinu napadaja. Već je dugo godina poznato da se to može postići kortikosteroidnom terapijom. Godine 1970 objavljena je prva studija koja je dokazala da je adrenokortikotropni (ACTH) hormon učinkovitiji od placeba u kontroliranju napadaja.⁵⁵ Sljedeća kontrolirana istraživanja provedena na dosta malom broju bolesnika su dokazala da je MP u obliku intravenskih injekcija vrlo učinkovit u smanjenju jačine i duljine napadaja u usporedbi s placebom.^{56,57} Mnoge druge studije uspoređivale su učinkovitost uzimanja MP-a intravenskim putem s oralnim, pa su tako Sellejberg i suradnici⁵⁸ ustanovili da je uporaba i.v. i oralnog MP-a jednako učinkovita.

I.v. MP daje se u različitim shemama, koje variraju od 3 do 10 dana, i u dozi od 500mg do 1000 mg. Ista je prihvaćena kao zlatno pravilo terapije za liječenje napadaja MS-e. Za nešto klinički lakše napadaje upotrebljavaju se i i.m. sheme MP-a od 125 do 250 mg. Obično je svaki taj ciklus MP-a praćen oralnom terapijom MP-a koja varira od 5 do 10 dana.

Postoje određene naznake da uporaba MP-a može promijeniti i prirodni tijek bolesti. Rezultati ONTT skupine¹¹ su pokazali da je razvoj definitivnog oblika MS-e bio odgođen u pacijenata koji su bili tretirani s MP-om nakon prvog napadaja (retrobulbarni optički neuritis). Rezultati tih studija stvorili su oprečna mišljenja glede uporabe MP-a kao terapije za promjenu tijekom bolesti. Isto tako nije bilo jasno da li se rezultati ovih studija mogu primjeniti na ostale KIS-e.

Jedno drugo istraživanje SP oblika MS-e imalo je za cilj dokazati da li uporaba i.v. MP-a može promijeniti prirodni tijek bolesti u tih bolesnika.⁵⁹ To je bilo kliničko istraživanje

faze II u kojoj se i.v. MP koristio u dvomjesečnoj shemi kroz vremensko razdoblje od 2 godine. Bez obzira što to kliničko istraživanje nije utjecalo na primarni «end point» studije (postotak pacijenata koji se nisu pogoršali na EDSS-i), učinkovitost terapije se očitovala na sekundarnom «end point»-u studije (vremenskom razdoblju potrebnom za pogoršanje od 1.0 stupnja na EDSS-i).

U nedavno objavljenom kliničkom istraživanju faze II autor je promatrao učinkovitost i.v. MP-a na promjenu prirodnog tijeka bolesti u RR obliku MS-e.²⁸ Osamdeset i osam pacijenata sa stupnjem EDSS ≤ 5.5 bilo je pod terapijom i.v. MP-a (1g na dan kroz 5 dana s popratnom oralnom terapijom). Takva terapija slijedila je i idućih 5 godina, bez ikakve druge terapije. Pacijenti koji su bili tretirani periodično dobivali su tu terapijsku shemu svaka 4 mjeseca u prve tri godine, a zatim svakih 6 mjeseci u sljedeće dvije godine. Pacijenti koji nisu bili pod navedenom terapijom primali su lijek samo u slučaju napadaja. Pacijenti su bili klinički praćeni svakih 6 mjeseci, a s nalazom MR-e na početku i kraju studije. Osamdeset i jedan, od 88 pacijenata, je planirano završio ovaj klinički pokus. Nije bilo razlika u tretiranih i netretiranih pacijenata glede nekih važnih demografskih i kliničkih osobitosti na početku studije. Tretirani pacijenti dobili su značajno više MP-a negoli oni netretirani ($p < 0.0001$). Srednja promjena T1 “black hole” lezija dala je prednost tretiranim pacijentima (+1.3 ml vs +5.2 ml, $p < 0.0001$), kao i srednja promjena VMS-e (+2.6 ml vs -74.5 ml, $p = 0.003$). Netretirana skupina bolesnika značajno se je pogoršala na EDSS-i. U tretiranoj skupini pronađeno je smanjenje od 32.2% ($p < 0.0001$) pogoršanja na EDSS-i, a vidljiva je bila i razlika u pogoršanju između tretiranih i netretiranih pacijenata (1.7 vs 3.4, $p < 0.0001$). Ovo je istraživanje dokazalo da u pacijenata s RR oblikom MS-e uporaba i.v. MP-a utječe na smanjenje razvoja T1 “black holesa”, atrofije mozga, te na pogoršanje mjerenja na EDSS-i.

Jedno od glavnih ograničenja pri uporabi i.v. MP-a je bojazan od popratnih učinaka, kako u kratkom, tako i u duljem vremenskom periodu. U jednom drugom istraživanju praćeno

je 211 pacijenata tijekom 8 godina. Svi su oni bili podvrgnuti intravenskoj terapiji MP-a (ukupno 1527 ciklusa).⁶⁰ Samo 3.3% pacijenata je imalo teške popratne učinke koji su zahtijevali prekid terapije. Ova studija je dokazala da je uporaba i.v. MP-a sigurna, kako u kratkim, tako i u duljim vremenskim razdobljima. Bez obzira na tako pozitivne rezultate, u spomenutom istraživanju nije sustavno praćen mogući rizik razvoja osteopenije i osteoporoze.⁶⁰ U nedavno završenoj studiji⁶¹ autor ove disertacije je sa suradnicima istraživao učinak i.v. MP-a na koštanu denzitometriju bolesnika koji su sudjelovali u spomenutom kliničkom pokusu (Živadinov i suradnici, *Neurology*, 2001).²⁸ Od 81 bolesnika koji su planirano završili fazu II istraživanja s i.v. MP-om u RR obliku MS-e, u istraživanje o osteoporozi, nakon 8 godina, ušla su 43 bolesnika. U istraživanju je sudjelovala i 61 zdrava osoba. Tretirani pacijenti bili su liječeni tijekom čitavog tijeka bolesti sa 75.4 (SD 11.9)g i.v. MP-a, dok su netretirani pacijenti dobili 28.6 (SD 18.3)g ($p < 0.0001$). U dva pacijenta s MS-om (4.7%) i 4 kontrolna ispitanika (6.6%) osteoporoza se razvila tijekom tih 8 godina, a 25 pacijenta s MS-om (58.1%) i 21 (34.4%) zdravih kontrolnih ispitanika imalo je osteopeniju. Analiza korelacije po Spermanu je dokazala da ukupna količina i.v. MP-a primljena tijekom cijelog života nije bila povezana s nalazima koštane denzitometrije, dok je bila u uskoj korelaciji s EDSS-om ($r = -0.31$, $p = 0.05$). Zaključak ovog istraživanja je vrlo značajan za svakodnevnu kliničku rutinu tretiranja napadaja MS-e. Ovo istraživanje dokazuje da uporaba i.v. MP-a tijekom dugog vremenskog razdoblja ne pospješuje razvoj osteoporoze. Smanjena pokretljivost uzrokovana fizičkom onesposobljenosti je mnogo veći razlog za razvoj osteoporoze negoli je to uporaba kortikosteroida.

2. Specifična i nespecifična imunomodulacijska terapija

2.2. Interferon-beta

Uporaba interferona-beta (IFN β) u MS-i uzorni je primjer kako klinička istraživanja o pozitivnom učinku jednog lijeka mogu potaknuti niz bazičnih istraživanja koja dovode do boljeg razumijevanja jedne osobite bolesti. Nakon publikacije sjeverno-američke studije o pozitivnom utjecaju IFN β -1b na progresiju RR oblika MS-e,⁶² još su mnoga druga istraživanja razjasnila različite mehanizme putem kojih IFN β ima pozitivnu ulogu u MS-i.

IFN β inhibira proliferaciju T limfocita i smanjuje produkciju IFN-gama. IFN-gama aktivira T limfocite i makrofage, determinira povećano predstavljanje adhezivnih endotelijalnih molekula, pospješuje predstavljanje antigena na HLA klase II te potiče produkciju Th1 limfocita na račun Th2 limfocita. IFN β inhibira i produkciju drugih kemokina i metaloproteinaza, tvari koje sudjeluju u prolasku limfocita kroz hematoencefaličku barijeru. Sveukupno gledano IFN β očituje svoje pozitivno djelovanje u MS-i na tri različita načina:

1. Na perifernoj razini na način da limitira ekspanziju T specifičnih limfocita prema nekim mijelinskim specifičnim proteinima i potiče diferencijaciju T limfocita u neupalne fenotipove.
2. Na razini hematoencefaličke barijere tako da smanjuje prolaz aktiviranih T limfocita.
3. Na razini živčanog tkiva na način da potiče stvaranje IL-10 i inhibiciju protuupalnih citokina.

Trenutno su na europskom i američkom tržištu u prodaji 4 tipa IFN β , tri rekombinantna i jedan prirodni. Bez obzira što je učinkovitost prirodnog IFN β dokazana u različitim istraživanjima,⁶³ njegova se uporaba dramatično smanjila poglavito zbog visoke incidencije

popratnih učinaka uzrokovanih njegovim molekularnim sastavom. Danas su u prodaji dostupna dva tipa rekombinatnog IFN β -1a (Avonex-«Biogen», Sjedinjene Američke Države i Rebif-«Serono», Švicarska) i jedan tip IFN β -1b (Betaferon-«Schering», Njemačka). IFN β -1a nastaju u stanicama jajnika kineskog hamstera; način proizvodnje Avonexa i Rebifa potpuno je jednak, ali postoje razlike u procesu pročišćavanja koje možda mogu opravdati različitost u djelovanju i uspješnosti tih dvaju lijekova. Avonex je na tržištu u dozi od 30 μ g koja se primjenjuje jedanput tjedno i.m. što odgovara dozi od 6 milijuna internacionalnih jedinica (MIJ), a Rebif u dvije različite doze od 22 μ g i 44 μ g koja se uzima tri puta tjedno s.c. što odgovara ukupnoj dozi od 6 MIJ ili 12 MIJ. IFN β -1b proizvode stanice E. Coli. Taj IFN β je potpuno jednak prirodnom IFN β , ali ga različitim čine drugačiji postupci pročišćavanja gdje se uglavnom serin zamjenjuje s cisteinom na 17. poziciji gdje postoji odsutnost metionina na kraju lanca N i odsutnost glikozilacije asparagina na 80. poziciji. Betaferon je na tržištu u dozi od 8 MIJ koja se daje s.c. svakog drugog dana.

U pacijenta s MS-om IFN β je djelotvoran u smanjivanju broja i jačine napadaja te broja lezija na MR-i, kako u kraćem tako i u duljem vremenskom periodu. Pozitivni učinci na smanjenje djelotvornosti bolesti prenose se i na smanjenje napredovanja fizičke onesposobljenosti i povećanje UVL-a na T2 sekvenciji. Uspoređivanjem djelovanja različitih tipova, uporaba IFN β je ograničena različitim dozama toga lijeka u sprovedenim kliničkim pokusima kao i činjenicom da su «end point»-i tih istraživanja bili drugačiji. Stoga je gotovo nemoguće odrediti koji je lijek od spomenuta tri djelotvorniji. U zadnjih desetak godina IFN β je primjenjivan gotovo u svim kliničkim oblicima MS-e. Vrlo je važno shvatiti njegovu ulogu i djelotvornost u različitim oblicima MS-e, stoga će se u sljedećim odlomcima analizirati njegova djelotvornost u RR i SP obliku MS-e te u KIS-u:

- a) RR oblik MS-e: u prvoj multicentričnoj placebo kontroliranoj studiji s IFN β -1b sudjelovalo je 372 bolesnika sa stupnjem EDSS-e između 0-5.5 koji su imali dva

napadaja u dvije godine prije početka istraživanja.⁶² Nakon trogodišnje terapije, tretirani pacijenti imali su znatno manji broj napadaja negoli placebo skupina ($p=0.00001$), a oni koji su uzimali veću dozu lijeka (8 MIJ svakog drugog dana) znatno su se poboljšali u usporedbi s onima koji su uzimali manju dozu (1.6 MIJ svakog drugog dana). Smanjeno djelovanje bolesti prikazano na MR-i uočeno je u skupini koja je uzimala 8 MIJ svakog drugog dana, a obje tretirane skupine bile su značajno različite od placebo skupine. U proširenoj studiji, publiciranoj 1995. godine,⁶⁴ pozitivni rezultati objavljeni nakon tri godine⁶² ostali su stalni i nakon pet godina.⁶⁴ Učinci lijeka umanjili su djelovanje bolesti što je naročito bilo vidljivo na nalazima MR-e, a smanjio se i broj napadaja. Bez obzira na to nakon 5. godine i tretirani i netretirani pacijenti imali su isti stupanj fizičke onesposobljenosti što potvrđuje vjerovanja koja ukazuju da je Betaferon prvenstveno djelotvoran u smanjivanju upalne komponente bolesti.

U sljedećem istraživanju, objavljenom 1996. godine,⁶⁵ pokušala se dokazati pozitivna uloga IFN β -1a (Avonex) na smanjenje fizičke onesposobljenosti u planiranom razdoblju od 24 mjeseca. Ta je studija nakon prve «interimanalize» (18 mjeseci) bila prekinuta zbog pozitivnog učinka Avonexa na progresiju fizičke onesposobljenosti u tretiranih pacijenata u usporedbi s placebo skupinom. Primarni «end point» ovog istraživanja bilo je pogoršanje na EDSS-i od 1.0 stupnja u tijeku samog ispitivanja. Nakon 18 mjeseci isto se zbilo u 34.9% netretiranih i 21.9% tretiranih bolesnika što se pokazalo statistički značajnim ($p=0.02$). Ovim istraživanjem se dokazalo da terapija s IFN β -1a može vremenski odgoditi pojavu fizičke onesposobljenosti.

U trećoj studiji objavljenoj 1998. godine, ispitivano je 560 pacijenata koji su liječeni s dvije različite doze IFN β -1a (Rebif 22 μ g i 44 μ g tri puta tjedno s.c.).⁶⁶

Nakon dvije godine terapije uvidjela se statistički značajna razlika između bolesnika s dvije različite doze IFN β -1a međusobno i u odnosu na placebo skupinu. Usporedbom pacijenata tretiranih niskom (22 μ g tri puta tjedno s.c.) i visokom (44 μ g tri puta tjedno s.c.) dozom IFN β -1a uvidjelo se je da je skupina tretirana visokom dozom lijeka pokazala značajno kliničko poboljšanje u smislu nedjelotvornosti bolesti i odgode progresije fizičke onesposobljenosti te poboljšanja UVL-a vidljivim na T2 sekvenciji. Ovaj klinički pokus je vjerojatno metodološki najbolje organiziran i proveden pa su zbog toga i rezultati ove studije najpostojaniji što se tiče djelotvornosti IFN β u RR obliku MS-e. Nakon završetka ovog istraživanja nastavila se otvorena faza koja je trajala daljnje dvije godine i u kojoj su placebo pacijenti bili stavljeni na terapiju s IFN β -1a.⁶⁷ Nakon četverogodišnje studije potvrdila se postojanost učinka IFN β na prevenciju pogoršanja bolesti u RR obliku MS-e. Osim toga uvidjelo se da pacijenti tretirani većom dozom lijeka (44 μ g tri puta tjedno s.c.) od samog početka bolesti mogu, nakon duljeg vremenskog perioda uzimanja lijeka ($p=0.002$), očekivati bolju prognozu.

Rezultati svih ovih istraživanja upućuju na to da je IFN β prva terapija u povijesti liječenja RR oblika MS-e koja se je pokazala učinkovitom u smanjivanju broja i jačine napadaja, odgodi pogoršanja fizičke onesposobljenosti te smanjivanju aktivnosti bolesti prikazane na MR-i. Osim toga terapija IFN β pokazala se učinkovitom i u sprječavanju nakupljanja UVL-a prikazanoj na T2 sekvenciji i progresiji atrofije mozga.⁶⁸ Sve to ukazuje da terapija IFN β može promijeniti prirodni tijek bolesti.

- b) SP oblik MS-e: do sada su provedena četiri istraživanja o IFN β u SP obliku MS-e. Prvo takvo istraživanje koje je izazvalo veliki interes u svjetskoj literaturi, a istovremeno dalo nadu pacijentima s tim oblikom MS-e, objavljeno je 1998. godine⁶⁹

To je bila najveća klinička studija o MS-i koja je uključila 718 pacijenta iz 32 europska centra. Primarni «end point» bio je dokazati učinkovitost toga lijeka na odgađanje pogoršanja fizičke onesposobljenosti mjerenjem EDSS-e tijekom 24 mjeseci. Uspoređujući rezultate iz skupine pacijenata tretirane lijekom sa skupinom placebo uočeno je da je Betaferon smanjio napredovanje fizičke onesposobljenosti u tretiranih bolesnika za 22% ($p= 0.0008$). Istovremeno je u tretiranih pacijenta broj novih napadaja smanjen za 31%, a aktivnost bolesti registrirana MR-om za 78%. Rezultati ovog istraživanja doprinijeli su širokoj uporabi ovog lijeka u tretiranju SP oblika MS-e u Europi. U Sjedinjenim Američkim Državama ovaj lijek se još dan danas ne upotrebljava, jer jedna druga studija o Betaferonu, provedena u Americi, nije pokazala pozitivne rezultate (nepublicirani podaci). Različitost u učinkovitosti ovog lijeka u istom obliku MS-e pripisala se drugačijem odabiru pacijenata u spomenutim istraživanjima. Naime, u europskom istraživanju pacijenti su bile nešto mlađe dobi, kraćeg trajanja bolesti i klinički s manjom fizičkom onesposobljenosti. Pozitivni i negativni rezultati istog lijeka u ove dvije studije upućuju nas na zaključak da je terapija IFN β učinkovita samo u stadijima bolesti u kojima je upala predominantna patološka komponenta bolesti. Danas je gotovo sigurno da će u bliskoj budućnosti idealna terapija MS-e biti kombinacija protuupalnih i neuroprotektivnih lijekova.

Druge dvije studije o SP obliku MS-e doprinijele su boljem pojašnjenju gore navedenih rezultata. U istraživanju objavljenom 2001. godine uvidjelo se da visoka doza Rebifa (44 μ g tri puta tjedno s.c.) nema učinkovitosti u liječenju podmaklih stadija SP oblika MS-e.⁷⁰ Nasuprot tome u nedavno objavljenoj studiji, Avonex se pokazao djelotvornim u odgađanju progresije fizičke onesposobljenosti mjerenoj novom kliničkom mjerom: Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC).⁷¹ I iz ovog istraživanja proizlazi da je lijek bio učinkovit pretežno u upalnom stadiju bolesti.

c) KIS: entuzijazam uzrokovan djelomičnom učinkovitošću IFN β u terapiji RR i SP oblika bolesti odrazio se i na početne stadije bolesti. Naime, provedena su dva istraživanja koja su nepobitno dokazala da je imunomodulacijskom terapijom u MS-e potrebno početi što je moguće prije. Prvo istraživanje je objavljeno 2000. godine (CHAMPS Study) i ono dokazuje da Avonex smanjuje rizik od razvoja definitivnog oblika bolesti u prvih 18 mjeseci u 44% tretiranih pacijenata u usporedbi s placebom skupinom.⁷² Drugo istraživanje o Rebifu objavljeno je godinu dana kasnije (ETOMS Study) i ono je pokazalo pozitivne, ali nešto manje značajne rezultate.⁷³ Razlike između dvaju istraživanja su vjerojatno uvjetovano dvama razlozima: 1. u kliničkom pokusu s Rebifom koristila se znatno manja doza lijeka; 2. u studiji s Avonexom tretirani su samo monosimptomatski oblici suspekti na MS-u, a ne polisimptomatski koji prognostički izazivaju brži preobražaj u MS-u te u isto vrijeme i ozbiljniju kliničku sliku.

U nedavno objavljenom revizijskom istraživanju Komiteta za terapiju Američkog udruženja neurologa, objavljeno je da se terapija IFN β smatra «gold-standard» terapijom u MS-i i prvi je izbor u tretiranju pacijenata, kako u RR oblikom MS-e tako i u SP oblikom.⁷⁴

2.2. Kopolimer-1

Kopolimer-1 ili glatiramer acetat (Copaxone-«Teva», Izrael) je polipeptid koji se sastoji od 4 aminokiseline. Njegova pozitivna uloga u liječenju MS-e nije potpuno jasna, ali se vjeruje da indukcija antigen specifičnih supresivnih T limfocita, inhibicija predstavljanja antigena, imuna devijacija CD4⁺ limfocita kao i njegovo djelovanje na mijelin bazičnog proteina mogu biti mehanizmi kojima ovaj lijek pozitivno djeluje na liječenje MS-e.

Rezultati multicentrične placebo-kontrolirane studije provedene na 251 ispitaniku s RR oblikom MS-e (objavljene 1995. godine⁷⁵) dokazali su da 20 mg Copaxona (svakog dana s.c.) kroz tri godine može značajno umanjiti broj napadaja (-31%, $p=0.007$) što je ujedno i bio primarni «end point» te studije. Osim toga ovo je istraživanje dokazalo da je u tretiranih pacijenata došlo do znatno manjeg napredovanja fizičke onesposobljenosti negoli u placebo skupine ($p=0.037$). U istraživanje nisu bila uključena mjerenja MR-om. Nedavno objavljena europsko-kanadska studija dokazala je pozitivan učinak Copaxona na smanjenje aktivnosti bolesti na nalazima MR-e, kao i na progresiju UVL-a na T2 i T1 sekvencijama MR-e.⁷⁶

Nakon trogodišnjeg provođenja originalne američke studije⁷⁵ organiziralo se otvoreno praćenje koje je trajalo iduće tri godine.⁷⁷ U 152 pacijenta dokazana je djelotvornost Copaxona koja je potrajala kroz dugo vremensko razdoblje. Naime, nakon 6 godina praćenja 76% bolesnika imalo je značajno smanjenje broja napadaja, a njih 60% smanjenje napredovanja fizičke onesposobljenosti na EDSS-i. Ova proširena sjeverno-američka studija⁷⁵ doživjela je velike kritike znanstvene međunarodne zajednice, prvenstveno zbog činjenice da je tijekom 6 godina došlo do pozitivne selekcije bolesnika koji su ostali u istraživanju.

Bez obzira na to Copaxone se pokazao djelotvornim u RR obliku MS-e, kako u smanjivanju broja i ozbiljnosti napadaja tako i u smanjenju pogoršanja fizičke onesposobljenosti. U nedavno objavljenoj revizijskoj studiji Komiteta za terapiju Američkog udruženja neurologa objavljeno je da se terapija glatiramer acetatom smatra drugim izborom tretiranja pacijenata s RR oblikom MS-e.⁷⁴

3. Imunosupresivna terapija

Danas se klasične imunosupresivne terapije, koje su bile široko primjenjivane tijekom osamdesetih godina, uglavnom više ne koriste u terapiji RR oblika MS-e. To se prvenstveno odnosi na azatioprin.⁷⁴ Novi imunosupresivni lijekovi kao što su mitoxantron, ciklofosamid, metotrexat i kladibrin istraživani su zadnjih godina i to prvenstveno njihovo djelovanje na u SP oblik MS-e te na prijelazne oblike između RR i SP MS-e.⁷⁴ Uporaba imunosupresivne terapije u MS-i temelji se na tome da je MS najvjerojatnije autoimuna bolest. Iako su neke od tih terapija vrlo učinkovite, njihovu širu primjenu ograničavaju brojni i vrlo ozbiljni popratni učinci.

Danas je uporaba imunosupresivnih lijekova usredotočena pretežito na one RR i SP oblike MS-e koji ne odgovaraju na terapiju s IFN β i glatiramer acetatom. Pretežito su to pacijenti u prijelaznom stadiju između RR i SP oblika kao i oni u podmaklom stadiju SP. Uporaba mitoxantrona i ciklofosfamida zavrijedila je veliku pažnju zadnjih godina. Ova su se dva lijeka pokazala djelotvornim u smanjivanju broja i jačine napadaja, odgađanju pogoršanja fizičke onesposobljenosti te smanjenju aktivnosti bolesti prikazanoj na MR-i. To je i doprinijelo nedavnom uvođenju mitoxantrona u Europi i u Americi.

Uporaba metotrexata je uglavnom ograničena na PP oblike MS-e, a njegova djelotvornost očitovala se, tijekom dvije godine praćenja, samo u smanjenju progresije fizičke onesposobljenosti gornjih udova.⁷⁴

Imunosupresivni lijekovi postaju pogotovo interesantni kada se liječnik treba opredijeliti za kombinacijsku terapiju (IFN β ili glatiramer acetat + imunosupresivni lijek). Ova zadnja terapijska mogućnost tek je u kliničkim povojima.

4. Simptomatska terapija

Osim napadaja i pogoršanja bolesti mnogi pacijenti s MS-om imaju i druge simptome bolesti tijekom klinički mirnih faza. To se uglavnom odnosi na urogenitalne simptome, tremor, spasticitet, umor (fatigue), paroksizmalne poremećaje, dizestezijske i bolove te promjene kognitivnog i afektivnog područja. Za svaki od tih poremećaja postoji odgovarajuća terapija koja nije specifična za MS-u i zato nije predmetom rasprave ovog znanstvenog rada. Izuzetak čini tretiranje kognitivnih poremećaja koje će biti obrađeno u daljnim poglavljima.

VI. KOGNITIVNI POREMEĆAJI U MULTIPLOJ SKLEROZI

1. Epidemiologija kognitivnih poremećaja

Prevalencija kognitivnih poremećaja u MS-i bila je u prošlosti podcijenjena.⁷⁷ Uzrok tome su dva važna razloga: a) kognitivni poremećaji u bolesnika s MS-om teško su zamjetljivi pri brzim ambulantnim pregledima i b) ustaljeno mišljenje koje je godinama povezivalo kognitivne poremećaje s podmaklim stadijima bolesti tek je nedavno prevladano. Opažanja iz dvaju kontroliranih istraživanja poljuljala su takva vjerovanja.^{78,79} U tim studijama otprilike polovica bolesnika pokazala je neuropsihološke poremećaje u usporedbi s demografski biranim zdravim kontrolnim ispitanicima (43% ispitanika u populacijskoj studiji⁷⁹ i 44% ispitanika u kliničkoj studiji⁷⁸). Sličnost prevalencija u ove dvije studije je zanemarujuća uzevši u obzir razlike u primijenjenim testovima, odabiru bolesnika i upotrebljenim metodama za otkrivanje kognitivnih poremećaja. Različite studije koje su provedene u zadnja tri desetljeća jasno su dokazale da je prevalencija kognitivnih poremećaja u MS-i vrlo česta (Tablica 6).⁸⁰⁻⁸⁶ Iako su navedena istraživanja koristila različite testove i «cut-off» limite, približno je 54%-65% bolesnika s MS-om imalo određeni stupanj kognitivnih poremećaja.

Tablica 6. Prevalencija kognitivnih poremećaja u multiploj sklerozi

| Studija | Broj bolesnika | % |
|--|---------------------------|----------|
| Parsons i suradnici (1957) ⁸⁰ | 17 | 65 |
| Staples i Lincoln (1979) ⁸¹ | 64 | 60 |
| Bertando i suradnici (1983) ⁸² | 22 | 55 |
| Peysner i suradnici (1983) ⁸³ | 52 | 54 |
| Rao i suradnici (1984) ⁸⁴ | 44 | 64 |
| De Smedt i suradnici (1984) ⁸⁵ | 46 | 65 |
| Lyon-Caen i suradnici (1986) ⁸⁶ | 30 | 60 |

2. Osobitosti kognitivnih poremećaja

2.1. Priroda kognitivno povezanih poremećaja

Sve kognitivne funkcije nisu u MS-i podjednako zahvaćene. Tablica 7 pokazuje pregled učestalosti značajnih promjena različitih područja kognitivnih funkcija.

Tablica 7. Značajke kognitivnih poremećaja u multiploj sklerozi (Rao i suradnici⁷⁹)

| Područje kognitivne funkcije | Prevalencija ozbiljnog poremećaja |
|------------------------------|-----------------------------------|
| Najčešće promijenjene: | |
| Epizodično pamćenje | 22-31% |
| Pažnja/brzina elaboracije | 22-25% |
| Rječitost | 22% |
| Uglavnom često promijenjene: | |
| Izvršne funkcije | 13-19% |
| Vizualna percepcija | 12-19% |
| Najrjeđe promijenjene: | |
| Govor/semantičko pamćenje | 8-10% |
| Pažnja | 7-8% |

Učenje i prizivanje novih informacija bile su najosjetljivije funkcije u 22-31% bolesnika u uzorku studije Raoa i suradnika⁷⁹ (ti bolesnici bili su ispod 5. percentila u usporedbi s demografski biranim kontrolnim zdravim ispitanicima). Deficit elaboracije brzine informacija je također vrlo čest: ozbiljan poremećaj opažanja bio je prisutan u 22-25% spomenutog uzorka. Iako promjene u vizualno-prostornoj percepciji i izvršnim funkcijama (razmišljanje, rješavanje problema i planiranje) nisu tako česte kao promjene elaboracija informacija i kratkoročnog pamćenja, one se također javljaju s učestalošću od 12-19%. Suprotno tome, slušne i govorne mogućnosti ostaju uglavnom nepromijenjene.

Bez obzira na to što su ove sveukupne značajke kognitivnih poremećaja podjednake u MS-i kao skupini, one se mogu mijenjati od bolesnika do bolesnika. U ranim stadijima⁸⁷ zapažena su tri različita poremećaja pamćenja u bolesnika s MS-om. Oslanjajući se na razumljivu neuropsihološku seriju testova, «MS Collaborative Research Group» je u odnosu

na kognitivne poremećaje identificirao 6 različitih podskupina RR oblika MS-e koji su bili dio IFN β -1a (Avonex) pokusa⁸⁸:

- a) kognitivno nepromijenjena skupina (34%);
- b) kognitivno poremećena skupina, prvenstveno u području elaboracije informacija i vizualno-prostorne percepcije (27%);
- c) skupina s poremećajima pamćenja uz poremećaje elaboracije informacija i vizualno-prostorne percepcije (15%);
- d) skupina s poremećajem pamćenja - prizivanja riječi (10%);
- e) skupina s poremećajima izvršnih funkcija (12%); i
- f) globalno kognitivno poremećena skupina (12%).

S obzirom na navedeno kognitivni poremećaji u MS-i smatraju se heterogenim. MS oponaša kognitivne poremećaje prisutne i u različitim subkortikalnim demencijama (Tablica 8).⁸⁹ U bolesnika s MS-om uglavnom nema govornih poremećaja: to je u suprotnosti s poremećajima u bolesnika zahvaćenih Alzheimerovom bolešću – klasičnom primjeru kortikalne demencije – koja se vrlo često očituje afazijom. Poremećaji pamćenja u MS-i uglavnom su obilježeni zaboravljanjem i prizivanjem informacija što je u suprotnosti s amnezijom prisutnom u bolesnika s Alzheimerovom bolešću uzrokovanom teškim oštećenjima hipokampalne regije. Bolesnici oboljeli od MS-e često pokazuju i lagano smanjenje kvocijenta inteligencije koje uglavnom zahvaća apstraktno i konceptualno razmišljanje. Suprotno tome, elaboracija i pažnja su u MS-i promijenjene, dok su u Alzheimerove bolesti normalne.

Tablica 8. Usporedba kognitivnih poremećaja u subkortikalnim i kortikalnim demencijama⁸⁹

| Demencija | | |
|--------------------------|---|--|
| Kognitivni sustav | Subkortikalna | Kortikalna |
| Govor | Nejasna afazija | Afazija |
| Pamćenje | Nemogućnost fiksacije sjećanja | Amnezija |
| | Poremećaji povratnih procesa | Teškoće u shvaćanju |
| Inteligencija | Poremećaji apstraktnog i konceptualnog razmišljanja | Teški poremećaji u inteligenciji uvjetovani su: -agnozijom -afazijom -akalkulijom |
| | Smanjen kvocijent inteligencije | Jako smanjen |
| Elaboracija informacija | Usporena | Normalna |
| Pridružene bolesti | Multipla skleroza | Alzheimerova bolest |
| | Supranuklearna progresivna paraliza | Pickova bolest |
| | Huntigtonova bolest | |
| | Parkinsonova bolest | |
| | Spinocerebelarna degeneracija | |

2.2. Utjecaj na specifična kognitivna područja

2.2.1. Pamćenje

Bolesnici s MS-om često se žale na poremećaje procesa pamćenja. Zbog toga nije čudno da je pamćenje jedno od najbolje istraženih kognitivnih područja u MS-i. Pacijenti s MS-om uglavnom iznose poremećaje u "kratkoročnom pamćenju" misleći pri tome na događaje ili razgovore koji su se dogodili neposredno prije, što je u suprotnosti s nepromijenjenim pamćenjem za događaje iz daleke prošlosti (dugoročno pamćenje). U odnosu s bolesnicima preporučljivo je upotrebljavati riječ "neposredno pamćenje" kao sinonim za događaje i razgovore koji su se dogodili neposredno prije ispitivanja. Kada govorimo o "dugoročno pamćenje", pojam se odnosi na informacije i događaje iz daleke prošlosti.

Većina istraživanja koja su se bavila poremećajima pamćenja u MS-i, koristila su standardne kliničke mjere pri kojima se od pacijenta traži da nauči nove verbalne ili vizualne materijale i da ih prepozna ili prizove nakon određenog vremenskog razdoblja. Te mjere istražuju tzv. "eksplicitno pamćenje" (pamćenje vezano za različite materijale i predmete za koje je ispitaniku određeno da ih eksplicitno nauči), te osobiti oblik eksplicitnog pamćenja nazvan "epizodično pamćenje" (pamćenje za događaje i razgovore). Pacijenti oboljeli od MS-e imaju poteškoća da eksplicitno nauče i nakon toga prizovu novi predmet ili materijal, bez obzira da li je taj predmet ili materijal vizualnog ili verbalnog karaktera.^{84,90-93} Pamćenje prepoznavanja može biti također promijenjeno, ali taj je deficit manje izražen negoli poremećaj prizivanja.⁹⁴

Različiti istraživači primijetili su da je u MS-i prvenstveno izražen poremećaj prisjećanja što nije slučaj s procesima slaganja i spremanja informacija.^{79,95} "Hipoteza prisjećanja" je uvjetovana različitim, a ne tako davnim zapažanjima:

- a) prisjećanje je nepromijenjeno u pacijenata s MS-om ukoliko oni više puta nauče materijal i tako budu podjednaki s kontrolnim ispitanicima;⁹⁶
- b) pacijenti s MS-om mnogo rjeđe primjenjuju sustavnu strategiju učenja, kao što su “semantičko nagomilavanje”,⁹⁷ za razliku od kontrolnih ispitanika;
- c) u multipokusima pacijenti s MS-om pokazuju znatno manju mogućnost učenja nego kontrolni ispitanici,⁹⁸ zbog toga je u MS-i poremećeno primanje (slaganje i spremanje), kao i procesi prisjećanja.

Još jedan oblik eksplicitnog pamćenja koji se tiče prethodno prikupljenog znanja, kao što su riječi ili činjenice (semantičko pamćenje), može u MS-i biti promijenjen. Deficit u prisjećanju imena, riječi, objekata, slavni ljudi i događaja, te činjenica prikupljenih tijekom normalnog školovanja, često je prisutan.⁹⁹ Semantička rječitost (brzo slaganje riječi u osobitu kategoriju) i fonemička rječitost (brza produkcija riječi koje počinju s određenim osobitim slovom) često su promijenjene u bolesnika s MS-om, bez obzira na tijek bolesti.⁹²⁻⁹⁵ Semantičko pamćenje koja ne zahtijeva samo zadovoljavajuće ispunjavanje zadataka u testovima rječitosti nego i brzu elaboraciju informacija, često je u MS-i promijenjeno.

Za razliku od eksplicitnog pamćenja, implicitno pamćenje u MS-i je relativno sačuvano. Implicitno pamćenje se odnosi na učenje ili pamćenje bez svjesnog učešća i prikazuje se kroz promjene na testovima ponašanja. Bolesnici s MS-om ispunjavaju leksičke, semantičke i percepcijske testove podjednako dobro kao i kontrolni ispitanici.¹⁰⁰ Vještina učenja, nazvana “proceduralno pamćenje”, je nepromijenjena u MS-i, što dokazuju i različiti testovi čiji rezultati su podjednaki onima u kontrolnih ispitanika.⁹⁵⁻¹⁰⁰ Zbog svega navedenog klinički testovi koji istražuju područje samo eksplicitnog pamćenja, mogu dovesti do podcjenjivanja mogućnosti bolesnika s MS-om da implicitnim sustavom pamćenja nadoknadi

određeno prikupljanje znanja. U Tablici 9 sažeto je kako MS zahvaća određene procese pamćenja.

Tablica 9. Pregled nepromijenjenih i promijenjenih procesa u multiploj sklerozi unutar ključnih kognitivnih područja

| Područje | Često poremećeno | Obično poremećeno |
|-----------------------------------|--|---|
| Pamćenje | Epizodično pamćenje | Semantička pamćenje Autobiografsko pamćenje (događaji) Implicitno pamćenje Vještina učenja |
| Pažnja/elaboracija informacija | Brzina elaboracije Selektivna pažnja Promjenjiva pažnja Djeljiva pažnja | Pažnja |
| Izvršne funkcije | Apstraktno razmišljanje Rješavanje problema Planiranje/sekvenciranje Vremensko slaganje Frekvencija/opažanje Kognitivno vrednovanje | |

2.2.2. Pažnja/elaboracija informacija

Mnogi pacijenti s MS-om izjavljuju da se osjećaju "mentalno usporeno" primjećujući da imaju poteškoće u razmišljanju, koncentraciji te u razgovorima. Deficit brzine elaboracije informacija je vrlo dobro dokumentiran u istraživanjima o bolesnicima oboljelim od MS-e,^{79,101,102} a isto tako je primjećen i u pacijenata s KIS-om u MS-i.¹⁰³ Neki istraživači povezali su sveukupnu usporenost brzine elaboracija informacija u bolesnika s MS-om s onom u normalnoj dobi, konceptuirajući termin smanjenog "signala", koji je najvjerojatnije rezultat oslabljenog živčanog signala.¹⁰⁴ Osim što se osjećaju usporeno, bolesnici s MS-om često opisuju poremećaje pažnje: npr. oni opisuju kako moraju upotrijebiti veći mentalni napor u rješavanju testova koje su prethodno rješavali automatski, imaju poteškoće u "filtraciji vanjskih smetnji" i ne mogu obavljati dvije radnje istovremeno. S obzirom na to da je pažnja pamćenja vrlo širok pojam, ona se koristi kad se odnosi na jednostavnu pažnju (simultana elaboracija i odgovaranje na mnogostruke poticaje). U literaturi se često izraz pažnja koristi za primarno pamćenje, a složeni proces pažnje za radno pamćenje. Pažnja može biti konceptualizirana kao hijerarhija procesa koji se rangiraju od jednostavne do selektivne pažnje (brzo mijenjajući pažnju s jednog poticaja na drugi), te na djeljivu pažnju. U MS-i najjednostavniji oblik pažnje je najčešće normalan.^{78,79,90,105,106} U bolesnika s progresivnim oblicima MS-e zapaženi su poremećaji slušne pažnje (rjeđe vizualno-prostorne pažnje). Selektivna pažnja može, ali i ne mora, biti poremećena u MS-i što zavisi o upotrebljenim testovima. Veliki broj istraživanja pokazao je da je izvršavanje zadataka na testovima selektivne pažnje podjednak onome u kontrolnih ispitanika.^{79,81,101,102,107,108} Suprotno tome bolesnici s MS-om su poremećeni na testovima brzine koji sadrže mnogo složenije stimulacije ili izbore odgovora,^{92,101,109,110} ili na testovima koji zahtijevaju inhibiciju prethodno korigiranih odgovora.⁷⁹ Također su često poremećene i promjenjiva i djeljiva pažnja. U

Tablici 10 prikazan je učinak patološkog procesa MS-e na elaboraciju informacija i procese pažnje. Kompleksni procesi pažnje (selektivna, promijenjena i djeljiva pažnja) podudaraju se s radnim pamćenjem te s hipotetski ograničenim sustavom sposobnosti odgovornim za vremensko spremanje informacija. Radno pamćenje je usko povezana s oblicima pažnje koji zahtijevaju kompletnu kontrolu elaboracije i ono je često poremećeno u bolesnika s MS-om.^{79,111} Bolesnici imaju poteškoća u različitim slušnim i vizualno-prostornim testovima specifično usavršenim da istražuju procese radnog pamćenja.^{95,105,107,112} Postoje evidencije da bolesnici s RR oblikom MS-e imaju češće poremećeno slušno-govorno radno pamćenje.¹⁰⁵

Uzrok takve usporene elaboracije informacija nije poznat. Sažetak svega je da poremećaji pažnje mogu biti djelomično objašnjeni kao dio poremećaja radnog pamćenja, dok mnogi autori pripisuju tu disfunkciju složenim kognitivnim procesima. Isto tako je predloženo mišljenje koje ukazuje da bi usporeni procesi elaboracije mogli biti isključivo motornog ili izvršnog karaktera. S obzirom na to da je elaboracija informacija uvjetovana funkcijama kompliciranog kognitivnog sustava, ona može biti zahvaćena ispadima u različitim podsustavima kao što je nedavno i dokazala studija Kujala i suradnika.¹⁰²

2.2.3. Izvršne funkcije

Promjene izvršnih funkcija češće uočavaju kliničari i članovi obitelji negoli sami pacijenti. Članovi obitelji i prijatelji primjećuju da bolesnici s MS-om imaju poteškoće pri izvršavanju složenih koncepata, planiranju ili obavljanju zadataka. Izvršne funkcije sastoje se od velikog broja kognitivnih funkcija višeg stupnja (apstraktno razmišljanje, rješavanje problema, planiranje i samopraćenje) koje su u MS-i često poremećene.¹¹³ Uz to, nedavna zapažanja različitih oblika izvršnih funkcija dokazala su trajne promjene u semantičkom

slaganju^{97,114} kao i u sekvenciranju,¹¹⁵ te vremenskom slaganju.¹¹⁶ Vjeruje se da su poremećaji tih izvršnih funkcija relativno česti: 13-19% pacijenata imalo je promjene u tom području kognitivnih funkcija u istraživanju Raa i suradnika⁷⁹ Problemi s izvršnim funkcijama povezani su s disfunkcijom u prefrontalnom živčanom sustavu.^{114,117} Izvršne funkcije jasno mijenjaju izvršavanje kognitivnih i motornih zadataka. Dokazano je da su osobito povezane s poremećajima prisjećanja¹¹⁸ i prepoznavanja^{97,114} na testovima eksplicitnog pamćenja, kao i s nemogućnošću da spontano primjene strategije koje će olakšati učenje i naknadno prisjećanje.^{97,114} Detaljno istraživanje izvršnih funkcija može prejudicirati eventualnu korist koju bolesnik s MS-om može dobiti uporabom rehabilitacijskih programa.

2.2.4 Vizualna percepcija

Bolesnici se rijetko žale na probleme vizualne percepcije, iako mogu pokazati "poremećaje vidne funkcije". Bez obzira na to, poremećaj vizualne percepcije je gotovo isto tako čest kao i onaj izvršnih funkcija,⁷⁹ mada su istraživanja u toj oblasti kognitivnih poremećaja rijetka. Deficiti u prepoznavanju lica (percepcija lica)^{92,111} i geometrijskih oblika¹¹⁹ su vrlo česti u MS-i. Vizualna agnozija je rijetka. Deficit u percepciji vizualnog odnosa između objekata (vizualno-prostorna percepcija) može biti nešto rjeđi od ostalih poremećaja vizualne percepcije i najčešće je prisutan u kronično-progresivnom obliku MS-e,^{92,101} ali ne u RR obliku.¹²⁰ Različiti istraživači¹²¹ zamijetili su da je vizualno-prostorni deficit u bolesnika s MS-om povezan s gubitkom tkiva mozga i s izrazito velikim lezijama. Daljnje studije o vizualnoj percepciji u bolesnika s MS-om bit će u budućnosti od velikog značaja.

2.2.5. Govor

Poremećaji govora su rijetko istraživani u MS-i. Oni su vrlo rijetki iako su pacijenti s afazičnim sindromom opisani u literaturi: globalna afazija, nefluentna (motorna) afazija, kondukcijska afazija i aleksija s poremećenim slušnim razumijevanjem. Poremećaji govora su uglavnom dio cjelokupnog globalnog kognitivnog deficita. Dakle, slabiji rezultati na testovima imenovanja više su odraz deficita semantičkog pamćenja negoli poremećaja u semantičkom znanju. Slično, poremećaji ponavljanja rečenica uglavnom su dio poremećaja pažnje i rezultat su neprimjerenog praćenja naredbi ili teškoća u sekvenciranju. Velik broj studija ukazao je da u MS-i mogu biti prisutne suptilne promjene receptivnog i ekspresivnog govora.^{122,123} Uglavnom se opažaju promjene u razumijevanju značenja koncepata i mogućnosti dekodiranja složenih gramatičkih struktura. Govorni "output" bolesnika s MS-om je opisan kao "prazan" i obilježen je nekompletnim i gramatički neispravnim rečenicama koje iznose malo informacija. Prema tome, govorni poremećaji u MS-i, premda suptilni, češći su negoli se ranije mislilo.

3. Studije o prirodnom tijeku kognitivnih poremećaja

Većina neuropsiholoških studija o MS-i bila je tranzverzalna ("cross sectional") i pratila bolesnike uglavnom u određenom stadiju bolesti. Da bi se mogao predvidjeti prirodni tijek neuroloških ispada, potrebno je znati da li oni s vremenom napreduju ili ostaju stabilni. Rezultati različitih istraživanja koji su pratili evoluciju kognitivnih poremećaja u MS-i su sporni. Često su opažene kognitivna "perseveracija"^{108,124,125} i progresivno pogoršanje,^{126,127} kao i fluktuacije kognitivnih funkcija u vrlo kratkim vremenskim razdobljima.¹²⁸

Longitudinalne studije razlikuju se u različitim vidovima od transverzalnih: vrijeme

praćenja se protezalo od 6 mjeseci do četiri godine; pacijenti su se međusobno razlikovali u različitim oblicima bolesti; upotrebljavane su različite neuropsihološke serije testova kao i statističke metode te su samo neka istraživanja uključila kontrolnu skupinu. Te različitosti u metodološkom pristupu barem djelomično objašnjavaju spornost rezultata.

Kujala i suradnici¹²³ su u longitudinalnom kontrolnom istraživanju, koje je trajalo tri godine, dokazali da su bolesnici s blagim kognitivnim poremećajima razvili progresivni gubitak tih funkcija, dok su bolesnici bez kognitivnih poremećaja ostali stabilni. Isto je tako vrlo jasno da kada je kognitivni poremećaj jedanput prisutan, rijetko dolazi do njegove regresije. Teško je predvidjeti hoće li u pojedinog bolesnika doći do regresije gubitka kognitivnih funkcija. Nedavno su Amato i suradnici¹²⁹ u 44 pacijenata s ranim oblikom MS-e promatrali dugoročnu evoluciju kognitivnog ispada, njegova odnosa prema progresiji bolesti te utjecaja na svakodnevnu kvalitetu života nakon 10 godina. Oni su zaključili da su osobiti kognitivni poremećaji govornog pamćenja, apstraktnog razmišljanja i govornih procesa bili prisutni uz poremećaje u pažnji i kratkoročnom pamćenju. Stupanj fizičke onesposobljenosti, kronično-progresivni oblik bolesti, te odmakla dob predciralali su stupanj kognitivne disfunkcije. Autori su zaključili da je za točno prepoznavanje kognitivnih poremećaja vrlo bitno da se isti vremenski dovoljno dugo prate. Kognitivni poremećaji ograničavaju bolesnika u radnim i društvenim djelatnostima neovisno o stupnju fizičke onesposobljenosti.

4. Kliničko-patološke korelacije

4.1. Fizička onesposobljenost

Studije koje su istraživale povezanost između kognitivnih poremećaja i fizičke onesposobljenosti pokazale su oprečne rezultate.⁷⁹ Takva istraživanja dokazala su npr. da je fizička onesposobljenost, mjerena Kurzkeovom skalom (EDSS),¹³⁰ povezana s trajanjem bolesti, ali ne s govornim sposobnostima ili s kvocijentom inteligencije ispitivanim Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS) testom.¹³¹ U navedenoj studiji ustanovljeno je da su rezultati testova koji su ispitivali motorne sadržaje bili niži od govornih podtestova. Ni u drugim istraživanjima nije pronađena međusobna ovisnost između EDSS-e¹³⁰ i kognitivnih disfunkcija.⁸³ Slični rezultati dobiveni su kada je fizička onesposobljenost mjerena drugim načinima kao što je npr. Activities of Daily Living Test,¹³² iako ima i iznimki.¹³³ Beatty i Gange¹³⁴ pronašli su povezanost između poremećaja pamćenja i pet različitih testova motornog deficita. U jednoj pak epidemiološkoj studiji koja je istraživala učestalost, tip i prediktivnu sposobnost kognitivnih funkcija, nije pronađena značajna korelacija s fizičkom onesposobljenosti.⁷⁹

MSFC, nedavno usvojeno kliničko mjerenje u MS-i koje obuhvaća tri različite dimenzije (funkciju donjih udova, funkciju gornjih udova i kognitivnu sposobnost), upotrebljavalo se u različitim kliničkim studijama.^{135,136} MSFC je predložen od strane "International Federation of Multiple Sclerosis Society" kao novo kliničko mjerenje čija je prednost nad EDSS-om u boljem predviđanju progresije bolesti i kognitivnih poremećaja u MS-i.

Nedostatna međusobna ovisnost između fizičke onesposobljenosti i kognitivnih poremećaja mogla bi se objasniti i time što su u prethodnim istraživanjima korišteni različiti

metodološki postupci. Dok je kognitivni poremećaj uglavnom ovisan o prisustvu plakova u bijeloj supstanciji mozga, fizička onesposobljenost (mjerena s EDSS-om) predominantno je odraz prisustva lezija u leđnoj moždini, stražnjoj lubanjskoj jami i malom mozgu što uglavnom uzrokuje motorne poremećaje.

Još jedan problem u interpretaciji ovih podataka uvjetovan je i time što je fizička onesposobljenost usko povezana s dobi bolesnika, napadajima, duljinom i tijekom bolesti. Prema tome, bolesnici starije dobi, u podmaklom stadiju bolesti i s kronično-progresivnim tijekom bolesti imaju veći stupanj fizičke onesposobljenosti.

4.2. Trajanje bolesti

Većina istraživanja nije pronašla povezanost između trajanja bolesti i prisustva kognitivnih poremećaja,⁷⁹ iako su primijećene i određene korelacije.¹³⁷

4.3. Tijek bolesti

Čini se da kognitivni deficit može biti težeg oblika u kronično-progresivnom, negoli u RR obliku bolesti,^{78,138} iako sva istraživanja nisu u tome potpuno suglasna.¹⁰⁹

Longitudinalna istraživanja su pokazala da tijek bolesti u MS-i može biti promjenjiviji nego što se u prošlosti smatralo.¹³⁹ Beatty i suradnici¹⁴⁰ su, koristeći Goodkinove podatke,¹³⁹ odredili tijek bolesti u pacijenata tek nakon dvije godine promatranja. Rezultati multiple regresivne analize iz tog istraživanja dokazali su da je tijek bolesti odličan prediktor fizičke onesposobljenosti (koji objašnjava 50% varijance), ali ne i kognitivnih poremećaja. Ni u drugim populacijskim istraživanjima takva povezanost nije pronađena.⁷⁹

5. Neuroradiološke korelacije

5.1. Nalazi MR-e

Za razliku od kliničkih istraživanja koja su pronašla nizak stupanj povezanosti s kognitivnom disfunkcijom u bolesnika s MS-om, istraživanja o MR-i su dokazala visoki stupanj korelacije s kognitivnim deficitom. Do dana današnjeg najbolji prediktor kognitivnih poremećaja bili su UVL, promjer korpus kalozuma (PKK) i odnos moždanih komora prema tkivu mozga.¹⁴¹⁻¹⁴³ Koristeći analizu multiple regresije Rao i suradnici¹⁴¹ uvidjeli su da je UVL, mjereno na T2 sekvenciji, bio najbolji prediktor promjena kratkoročnog pamćenja i apstraktnog razmišljanja, dok je PKK bio najbolji prediktor procesa brzine elaboracija informacija i rješavanja problema.

PKK je isto tako bio povezan s globalnim kognitivnim poremećajima u MS-i te se zbog toga smatra jednim od pokazatelja aksonalne degeneracije i težine demijelinizacijskog procesa. Istraživala se i povezanost između UVL-a u frontalnom režnju i mogućnosti rješavanja problema (Arnett i suradnici⁹⁷), iako su Foong i suradnici¹¹² doveli u pitanje teoriju o postojanju korelacija između specifičnih kognitivnih područja i regionalnih radiološko-patoloških promjena u MS-i.

Rao i suradnici¹⁴¹ su dokazali da bolesnici kojima je UVL $>30 \text{ cm}^2$ imaju povećanu mogućnost za razvoj kognitivnog deficita. Swirsky-Sacchetti i suradnici^{142,143} su pronašli da je spomenuti "cut-off" limit najbolji pokazatelj specifičnih i globalnih kognitivnih poremećaja u MS-i. Paulesu i suradnici¹⁴⁴ su tu teoriju doveli u pitanje primjedbom da UVL može biti podjednak u kognitivno promijenjenih i nepromijenjenih bolesnika.

To su potvrdile i druge studije o MR-i koje su istraživale odnos između UVL-a i kognitivnih deficita.^{106,133} Feinstein i suradnici¹²⁸ su uvidjeli da neuropatološke promjene u MS-i mogu biti izrazito varijabilne čak i tijekom kratkog vremenskog promatranja.

Različito jačine magneta i metoda analize slika, kao i različita topografska rasprostranjenost lezija u MS-i ograničila je važnost MR-e u ocjenjivanju kognitivnih poremećaja. Zbog svega toga je u bliskoj prošlosti bilo vrlo teško ocijeniti povezanost između rasprostranjenosti demijelinizacijskog procesa i kognitivnih poremećaja.

Danas je vrlo jasno da promjene na T2 sekvenciji nisu jedina prisutna patologija u MS-i. Bez obzira što neuropsihološki testovi koreliraju bolje s UVL-a mjerenim na T2, nego na T1 sekvencijama,¹⁴⁵ te NAA/kreatininom mjerenim na magnetskoj spektroskopiji,¹⁴⁶ MT se pokazao kao najosjetljivija metoda.^{36,41,145} Povezanost između neuropsiholoških testova i MT-a je nešto veća negoli između kognitivnih poremećaja i UVL-a na T2 sekvenciji ($r=0.45$ do 0.59).^{36,145} To je pogotovo vidljivo za specifične kognitivne funkcije kao što je npr. elaboracija informacija.^{36,145} MT je najosjetljivija pretraga MR-e kojom se mogu ustanoviti demijelinizacijske promjene i gubitak aksona u NVSM-a.⁴¹

Kognitivni poremećaji mogu biti povezani i s atrofijom mozga. Pacijenti s teškim promjenama periventrikularnih područja imaju teže kognitivne poremećaje od bolesnika bez periventrikularnih poremećaja^{141,147-149} što potvrđuje rezultate ranijih studija o kronično-progresivnom obliku MS-e dobivene CT-om. Još uvijek nije potpuno jasno da li pacijenti s izraženijom moždanom atrofijom postižu slabije rezultate na neuropsihološkim testovima (uključujući sveukupne intelektualne funkcije).

Mislilo se da su specifični kognitivni poremećaji u MS-i povezani s UVL-a u frontalnom režnju; to pogotovo vrijedi za izvršne funkcije.^{142,150} Prisustvo subkortikalnih lezija^{151,152} može imati bolji prediktivni karakter: bolesnici s lezijama u subkortikalnoj regiji (živčana vlakna) češće imaju poremećaje specifičnih kognitivnih funkcija (slušna selektivna

pažnja, pamćenje) negoli pacijenti bez subkortikalnih lezija.^{150,153} Ulogu u određivanju stupnja korelacije između neuropsiholoških testova i promjena na MR-i mogu imati i različiti drugi čimbenici:

- a) teško je odrediti povezanost između regionalnog UVL-a i specifičnih kognitivnih poremećaja kada je bolest u podmakloj fazi;
- b) UVL na T2 sekvenciji nije specifičan; odraz je različitih patoloških procesa (edem, upala, demijelinizacija i gubitak aksona) koji mogu imati različit utjecaj na suštinu poremećaja kognitivnih funkcija;
- c) mnoge kognitivne funkcije su odraz povezanosti između različitih regija mozga.

5.2. Nalazi pozitronske emisijske tomografije i EP-a

Istraživanja koja su koristila pozitronsku emisijsku tomografiju (PET)^{154,155} i EP-e¹⁵⁶ dokazala su da postoji povezanost između kognitivnih poremećaja i metaboličkih promjena.

U istraživanjima o PET-i pronađeno je da su uporaba kisika i protok krvi smanjeni, kako u bijeloj, tako i u sivoj supstanciji mozga.¹⁵⁴ Paulesu i suradnici¹⁴⁴ primjetili su značajno smanjenje metabolizma u pacijenata s promijenjenim kognitivnim funkcijama kada su ove uspoređivali s kognitivno nepromijenjenim bolesnicima i zdravim kontrolnim ispitanicima. Oni su navodili na zaključak da demijelinizacijski proces u MS-i može imati selektivni metabolički utjecaj u dubokim kortikalnim i subkortikalnim strukturama.

Istraživanja EP-a su pokazala da je kognitivna disfunkcija u bolesnika s MS-om povezana s produljenom latencijom i smanjenim amplitudama vala P300 na slušnim EP-ima. Ove su tehnike jasno potvrdile da demijelinizacijske promjene u MS-i značajno mijenjaju kognitivne sposobnosti bolesnika.

6. Način utvrđivanja postupka “screening” za otkrivanje kognitivnih poremećaja

Objektivno neuropsihološko praćenje je zlatno pravilo za utvrđivanje kognitivnog poremećaja. Pri tom se koriste različite neuropsihološke metode koje uključuju dijagnostičke razgovore s bolesnikom (ukoliko je moguće i s članom obitelji) te detaljno testiranje specifičnih kognitivnih funkcija (pažnja/elaboracija informacija, učenje/pamćenje, izvršne funkcije i vizualna percepcija). Izbor neuropsihološkog testa može varirati ovisno o bolesnikovoj sposobnosti za testiranje, neuropsihološkoj osposobljenosti ispitivača te o samim kognitivnim poremećajima koje treba testirati. Samoprimjenjivi testovi koji utvrđuju emocionalni status i kvalitetu života mogu biti primjenjeni na različite načine. Neuropsiholog bi trebao raspravljati o rezultatima tih testova s bolesnikom, s obitelji kao i s kliničarom. Grafikoni mogu pojednostaviti predstavljanje rezultata testova. Mnogi centri za dijagnozu MS-e rutinski provode neuropsihološko testiranje bolesnika.

Tradicionalni kognitivni “screening test” - Mini Mental State Examination (MMSE) – nije se pokazao specifičnim u MS-i.¹⁵⁷ MMSE je uglavnom pogodan za testiranje starijih osoba i za otkrivanje problema kratkoročnog pamćenja te govornih funkcija koje nisu tako često promijenjene u MS-i.

Rao i suradnici⁷⁹ su primjenili neuropsihološku seriju testova u 100 bolesnika s MS-om i u 100 demografski biranih zdravih kontrolnih ispitanika. Ta serija testova, za čije je izvršenje potrebno 7 sati, sastojala se od 31 kognitivnog testa (Tablica 10). Analizom ukupnog broja bolesnika, njihovih pogrešaka na određenom testu i ukupnog broja pogrešaka na svim testovima došlo se do zaključka o povezanosti između kognitivnih poremećaja i sveukupnih pogrešaka u svim testovima i u različitim kliničkim varijablama. Od ukupno 31 testa bolesnici s MS-om pogriješili su u 4.64 testa, dok su kontrolni ispitanici pogriješili u

1.13 testu. Ta različitost je bila značajna, a kao «cut-off» limit korištene su pogreške u četiri testa.

Tablica 10. Najupotrebljavaniji neuropsihološki testovi u istraživanjima
kognitivnih poremećaja u pacijenata s multiplom sklerozom

| Kognitivne funkcije | | Test |
|-------------------------------|---------------|--|
| »Screening« za demencije | | Mini Mental State Examination (MMSE) |
| Verbalna inteligencija | | Verbal IQ and subtests from Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised (WAIS-R) |
| Pamćenje | Neposredno | Digit Span Brown-Peterson Interference Test |
| | Ne tako davno | Buschke Verbal Selective Reminding Test Story Recall Test 7/24 Spatial Recall Test (7/24) Controlled Oral Word Association Test |
| | Davno | President's Test |
| Izvršne funkcije | | Wisconsin Card Sorting Test Booklet Category Test Standard Raven Progressive Matrices |
| Pažnja/koncentracija | | Simple versus Two-Choice Reaction Time Sternberg Memory Scanning Task Paced Auditory Serial Addition Test Stroop Colour/Word Inteference Test |
| Govor | | Abbreviated Boston Naming Test Oral Comprehension Token Test |
| Vizualno-prostorna percepcija | | Hooper Visual Organization Test Judgement of Line Orientation Facial Recognition Visual Form Discrimination |

Koristeći spomenuti tip analize, serija testova u trajanju od 7 sati reducirana je na pet najosjetljivijih testova, tzv. «kratku serija testova» koja traje tridesetak minuta. Ona se sastoji od:

- a) Selective Reminding Test
- b) 7/24 Spatial Recall Test
- c) Paced Auditory Serial Addition Test
- d) Controlled Oral Word Association Test
- e) Symbol Digit Modality Test

Ta serija testova istražuje verbalno i prostorno pamćenje, pažnju i rječitost. Patološkim se ocjenjuju pogreške u dva ili više testova te rezultati ispod 5. percentila. Ova serija testova može biti korisna u praćenju aktivnosti bolesti i kognitivnih funkcija. Međutim, specifična kognitivna područja moraju se istraživati nekim drugim osjetljivijim neuropsihološkim testovima.

Neuropsihološke “screening” serije testova u svakom slučaju ne mogu zamijeniti kompleksne neuropsihološke testove. Te serije testova ograničene su samo na prepoznavanje kognitivnih promjena u bolesnika s MS-om.

Kao alternativna metoda za neuropsihološku identifikaciju pacijenata predloženi su algoritmi slični onima u Tablici 11. U svakom slučaju, razgovor s pacijentom i postavljanje određenih pitanja mnogo je jednostavniji pristup negoli primjena složenih neuropsiholoških serija testova. Takav pristup je sigurno bolji za otkrivanje izvršnih funkcija negoli “screening” serije testova. Konačno, direktni razgovor neuropsihologa s bolesnikom može dovesti do dijagnoze depresije ili eventualno drugih psihičkih promjena u bolesnika.

Tablica 11. Klinički algoritam za prepoznavanje bolesnika s multiplom sklerozom kojima je potrebno neuropsihološko testiranje

Jednostavna "screening pitanja" (pitati sve pacijente)

- Imate li poteškoće u pamćenju sastanaka ili kada trebate uzeti lijek ?
- Je li vam teško koncentrirati se na ono što govorite ili raditi dvije radnje usporedno?
- Je li vam teško slijediti ono što čitate ili ono što vam drugi govore ?
- Imate li poteškoća s koncentracijom ili tijekom vožnje ?
- Osjećate li se neorganiziranim ili imate problema s planiranjem ?
- Imate li poteškoća u rješavanju problema ?
- Ukoliko radite imate li kognitivnih poteškoća tijekom rada za koje mislite da bi mogle biti povezane s multiplom sklerozom ?

Povećana sumnja (ukoliko je prisutna treba ju istražiti)

- Nedavni recidiv ili progresija bolesti
- Sekundarno progresivni tijek bolesti
- Znakovi zahvaćenosti malog mozga
- Znakovi zahvaćenosti moždanog debla
- Značajni umor
- Ukupni volumen lezija $>30 \text{ cm}^2$ ili značajna atrofija mozga

Automatsko neuropsihološko testiranje

1. Planiranje terapije
2. Članovi obitelji se žale na kognitivne poremećaje **ili**
Kliničar sumnja na kognitivne poremećaje
i
Nesigurna dijagnoza **ili**
Zaposlenje/umirovljenje uzrokovano onesposobljenošću **ili**
Planiranje/praćenje terapije **ili**
Određivanje nadležnosti

7. Liječenje i rehabilitacija

7.1. Simptomatsko liječenje

U ranoj pilot-studiji bolesnika s MS-om dokazalo se da primjena i.v. fizostigmina ima pozitivan učinak na verbalno učenje u pacijenata s poremećajima pamćenja.¹⁵⁸ Rezultati toga istraživanja nisu potvrđeni u sličnoj studiji s uzimanjem fizostigmina oralno.¹⁵⁹ Novi antikolinergički lijekovi, kao što je donezepil (Aricept), pokazali su obećavajuće rezultate u poboljšanju poremećaja pamćenja (u nekontroliranom istraživanju).¹⁶⁰ Potvrda ovih rezultata očekuje se i u kontroliranim kliničkim pokusima.

Amantadin je pokazao povoljan učinak na poremećaje selektivne pažnje/brzine elaboracije (ali ne i na ostale kognitivne funkcije) u pacijenata s dokumentiranim umorom.¹⁶¹ Poboljšanja u području elaboracija informacija i vizualno-prostornog pamćenja primijećena su i u istraživanju o 4-aminopiridinu, također u heterogenih bolesnika s MS-om.¹⁶²

Čini se da simptomatska terapija ima više specifični, negoli sveukupni utjecaj na kognitivne poremećaje. Naravno, buduća istraživanja sa simptomatskim lijekovima trebaju potvrditi njihov pravi utjecaj na kognitivne poremećaje u MS-i.

7.2. Liječenje lijekovima koji mijenjaju tijek bolesti

Povoljan utjecaj lijekova koji mijenjaju tijek bolesti dokazan je u pet kliničkih pokusa, prvenstveno na kliničkim i kognitivnim mjerama te mjerama MR-e. Napravljene su dvije studije o kronično-progresivnim i tri o RR oblicima MS-e. U kliničkom pokusu sa ciklosporinom nije se dokazao povoljan učinak toga lijeka na brzinu elaboracija informacija u kronično-progresivnom obliku MS-e.¹⁶³ Za razliku od tog istraživanja, u jednoj drugoj maloj

studiji, niske doze metotrexata pokazale su povoljan učinak na selektivnu pažnju/brzinu informacije. Učinak se javio vrlo rano i bio očigledan tijekom dvije godine liječenja, međutim nije primijećen utjecaj na druge kognitivne funkcije.¹⁶⁴

U RR obliku MS-e vizualno se pamćenje (i nešto manje kompleksni procesi pažnje) poboljšalo uz terapiju s IFN β -1b (Betaferon).¹⁶⁵ U toj studiji uzorak je bio vrlo malen i kognitivne funkcije nisu ispitivane prije početka istraživanja, tako da je ove rezultate vrlo teško interpretirati. Međutim, u nedavno završenom pokusu s IFN β -1a (Avonex)⁸⁸ provedenom na uzorku velikog broja pacijenata, primijećen je značajan povoljni učinak na područje procesa pažnje i pamćenja s trendom poboljšanja vizualno-prostornih i izvršnih funkcija. Istraživanje s glatiramer acetatom (Copaxone) nije imalo povoljan utjecaj na kognitivne funkcije.¹⁶⁶ Mala studija o i.v. MP-u pokazala je prolazni povoljan utjecaj na eksplicitno pamćenje.¹⁶⁷

Rezultati svih ovih studija ukazuju da:

- a) prilikom odlučivanja o početku liječenja mora biti uzet u obzir povoljan utjecaj uzrokovan lijekovima koji mijenjaju tijek bolesti;
- b) kliničari moraju pratiti kognitivne funkcije u pacijenata koji su na terapiji s lijekovima koji mijenjaju tijek bolesti, pogotovo u onih koji imaju poremećaje u kognitivnim funkcijama.

7.3. Kognitivna rehabilitacija

Obećavajući rezultati dobiveni su u dva istraživanja o utjecaju kognitivne rehabilitacije na kognitivne promjene u bolesnika s MS-om. Povoljan je utjecaj primijećen prvenstveno na funkcije pažnje jer su bolesnici bili podvrgnuti 18-tjednom treningu pažnje;

taj utjecaj je ostao nepromijenjen i tijekom 9 narednih tjedana.¹⁶⁸ Šestotjedni kognitivni rehabilitacijski program poboljšao je selektivne kognitivne funkcije u pacijenata i taj se učinak održao tijekom idućih 6 mjeseci.¹⁶⁹ Suprotno tome, kontrolna skupina nije pokazala nikakvo poboljšanje. Konačno, 24-tjedna grupna psihoterapija je isto tako pokazala povoljan utjecaj na specifične kognitivne funkcije (verbalno učenje i apstraktno razmišljanje).¹⁷⁰ Prema tome, programi kognitivne rehabilitacije mogu osobito poboljšati procese pažnje i vizualne percepcije koji se mogu održati konstantnim kroz dulje vremensko razdoblje.

7.4. Kliničko zbrinjavanje bolesnika s kognitivnim poremećajima

Prisustvo kognitivnih poremećaja ima vrlo velik utjecaj na kliničko stanje bolesnika s MS-om. Postoje evidencije koje predlažu da poremećaji kognitivnih funkcija, bez obzira na stupanj fizičke onesposobljenosti, mogu biti jedini razlog za početak terapije koja mijenja tijek bolesti. Neuropsihološko testiranje u početnom stadiju bolesti zasigurno olakšava takvu odluku. Različita materijalna pomagala (kalendari, podsjetnici, članovi obitelji ili prijatelji koji podsjećaju bolesnika da uzme lijek) mogu pridonijeti boljem kognitivnom zbrinjavanju pacijenta. Ukoliko postoji progresivni kognitivni ispad, tada terapija simptomatskim lijekovima, kao i lijekovima koji mijenjaju tijek bolesti te kognitivna rehabilitacija i savjetovanje postaju vrlo važna pomagala u poboljšanju svakodnevnog života bolesnika s MS-om.

VII. CILJ ISTRAŽIVANJA

U terapijskim kliničkim pokusima primjenjene su različite tehnike MR-e koje su pratile razvoj MS-e.^{64,171-173} Protokoli MR-e su redovno rutinski priključeni takvim istraživanjima, potvrđujući značajan učinak određenih lijekova i kliničkih zapažanja. Da bi se dokazala povezanost između promjena na MR-i i prisustva kognitivnih poremećaja u velikom broju transverzalnih studija upotrebljavane su konvencionalne i nekonvencionalne tehnike MR-e.^{36,41,109,125, 145,146,151-153,155,174-177}

Samo nekoliko longitudinalnih istraživanja proučavalo je korelaciju između promjena na MR-i i prisustva kognitivnih disfunkcija.^{124,125,128,178} Nijedno od tih istraživanja nije provedeno u ranim stadijima bolesti i većina je koristila konvencionalne tehnike MR-e, kao i kvalitativne ili manualne kvantifikacijske metode postanalize MR-e. Podaci iz nedavnih istraživanja navode da kognitivni poremećaji mogu biti prisutni u ranom stadiju razvoja bolesti, ali da jednako tako i ne moraju biti primijećeni.^{179,180}

Nedavno su različita transverzalna istraživanja dokazala da patogeneza kognitivnih poremećaja u bolesnika s MS-om ne ovisi samo o veličini i proširenosti patoloških procesa unutar moždanih plakova, nego isto tako o mikroskopskim patološkim promjenama koje zahvaćaju NVSM-a.^{36,41,109,145,177} Ustvari, nove tehnologije, uporabljene u studijama i istraživanjima o MR-i, ustanovile su da se progresivne patološke promjene odvijaju mnogo ranije negoli se to do sada mislilo i da se te široko rasprostranjene promjene mogu u moždanoj supstanciji javiti vrlo rano.^{37-39,43-46,181}

Nedavni dokazi o ranoj ireverzibilnoj aksonalnoj transekciji⁴⁶ u bolesnika s MS-om, naveli su nas da provedemo dvogodišnje longitudinalno istraživanje kojem je glavni cilj bilo praćenje kognitivnih funkcija i evidentiranje promjena na različitim konvencionalnim i nekonvencionalnim tehnikama MR-e u 53 bolesnika s ranim RR oblikom MS-e. Osnovni cilj

istraživanja bio je ustanoviti da li pogoršanje kognitivnih funkcija ovisi direktno o progresiji UVL-a ili o gubitku moždane supstancije, ili je ovisno o objema.

Do današnjeg dana provedeno je vrlo malo longitudinalnih istraživanja o prirodnom povijesnom tijeku atrofije mozga u MS-i.³²⁻³⁵ Nijedno od tih istraživanja nije ispitivalo progresiju moždane atrofije u ranoj fazi RR oblika MS-e. Stoga je sekundarni cilj ovog istraživanja bio praćenje gubitka moždane supstancije u ranom stadiju bolesti te istraživanje njene povezanosti s progresijom fizičke onesposobljenosti.^{33,34,46,155}

VIII. MATERIJAL I METODE

1. Ispitanici

U istraživanju su sudjelovala 83 uzastopno neselecionirana pacijenta oboljela od definitivnog oblika MS-e (prema Poserovim kriterijima).⁵³ Istraživanjem su obuhvaćeni pacijenti koji su već bili u rutinskom istraživanju u Centru za dijagnozu i terapiju multiple skleroze pri Odjelu za internu medicinu i neurologiju Sveučilišta u Trstu, Italija, ili koji su bili pregledani u svezi problema nevezanih za kognitivne poremećaje ili napredovanje bolesti.

U svrhu testiranja pažnje i "compliance"-a bolesnika da budu podvrgnuti predloženoj seriji neuropsiholoških testova u razdoblju od dvije godine, odlučilo se preventivno testirati njihove neuropsihološke sposobnosti. Taj proces "screening"-a obavljen je s MMSE¹⁸² i sa Standard Raven Progressive Matrices (SRPM)¹⁸³ koji su bili podešeni prema dobi, spolu i stupnju obrazovanja. Arbitrarno je izabran "cut off" limit od: ≥ 24 za MMSE i 15. percentil za SRPM. Kriteriji uključivanja u istraživanje bili su: definitivni oblik MS-e, RR tijekom bolesti, starosna dob od 18. do 60. godine, trajanje bolesti od 1 do 5 godina, EDSS stupanj ≤ 5.0 ,¹³⁰ potpisani pristanak svih pacijenata. Kriteriji isključivanja bili su: MMSE stupanj < 24 ; SRPM $< 15.$ percentila; istovremeni poremećaji (cerebrovaskularni poremećaji, neurodegenerativni poremećaji, pozitivna anamneza na uzimanje alkohola, težak oblik vidnog deficita ili motorički deficit uporabe gornjih udova) i/ili prethodno prisutni psihijatrijski ili psihološki poremećaji koji "sami za sebe" mogu uzrokovati kognitivne poremećaje ili utjecati na kvalitetu rješavanja kognitivnih testova; istovremena egzacerbacija bolesti; imunomodulacijsko i/ili kortikosteroidno i/ili psihoaktivno liječenje tijekom tri mjeseca neposredno prije početka istraživanja. Za vrijeme istraživanja praćeni su simptomi koji bi mogli utjecati i izazvati "sami za sebe" poremećaje kognitivnih funkcija. U tijeku istraživanja nije bila dozvoljena

terapija koja mijenja tijek bolesti. Uporaba kortikosteroida bila je dozvoljena samo u slučaju napadaja i bila je uvjetovana odlukom kliničara.

Neurolog (R.Ž.), čija je uža specijalnost liječenje MS-e, klasificirao je bolesnike kao oboljele od RR oblika MS-e posluživši se nedavno objavljenim kriterijima tjeka bolesti po Lublinu i Reingoldu.²⁴ Napadaji su bili definirani kao javljanje ili nastanak jednog ili više simptoma osobitih za MS-u, praćenih objektivnom promjenom neurološkog statusa, a čija promjena je trajala dulje od 24 sata, u odsutnosti povećane tjelesne temperature. Tom stanju prethodili su stabilni neurološki status od 30 dana kao i odsutnost potrebe za kortikosteroidima tijekom 60 dana nakon prethodnog poremećaja.

Trideset neselekcioniranih bolesnika (19 žena i 11 muškaraca) nije uključeno u istraživanje. Glavni razlozi za isključivanje tih bolesnika iz studije bili su: SP ili PP oblik bolesti (8 pacijenata), kvocijent inteligencije ispod 15. percentila na SRPM korigiranim prema dobi, spolu i stupnju obrazovanja (5 pacijenata), teži vidni poremećaji ili teži motorni poremećaji gornjih udova (4 pacijenta), uzimanje kortikosteroida tijekom prethodna tri mjeseca (4 pacijenta), pozitivna anamneza na uzimanje alkohola (3 pacijenta), imunomodulacijska terapija tijekom prethodna tri mjeseca (2 pacijenta), liječenje psihoaktivnim sredstvima tijekom prethodna tri mjeseca (2 pacijenta), MMSE <24 (1 pacijent), nepristanak za sudjelovanje u studiju (1 pacijent). U istraživanju je sudjelovalo ukupno 53 pacijenata, 37 (69.8%) žena i 16 (30.2%) muškaraca.

Ovaj uzorak ne može predstavljati pravu prevalenciju kognitivnih poremećaja u ranom stadiju RR oblika MS-e, jer je jedan od naših kriterija uključivanja u studiju bilo preliminarno testiranje s MMSE i SRPM kako bi se utvrdila mogućnost pažnje i "compliance"-a bolesnika tijekom trajanja dvogodišnje studije.

Svi sudionici neurološki su pregledani na početku i na kraju istraživanja. Neurološki poremećaji, fizička onesposobljenost te neovisnost pacijenta mjereni su s EDSS-om i

Functional Independence Measure (FIM).¹⁸⁴ Na kraju istraživanja pacijenti su klasificirani kao klinički pogoršani ukoliko su imali povećanje >1.0 stupnja na EDSS-i u usporedbi s početnim neurološkim statusom.

2. Neuropsihološko ispitivanje

Neuropsihološka serija testova, korištena na početku istraživanja, ponovljena je i na kraju dvogodišnjeg praćenja, unutar 48 sati od pregleda s MR-om. Ta serija obuhvatila je sljedeća neuropsihološka područja: pažnju/koncentraciju/brzinu elaboracije informacija, funkcije pamćenja, apstraktno/konceptualno razmišljanje, vizualnu percepciju, verbalnu inteligenciju i govor. Izabrali smo osobite testove koji nisu bili zavisni od vidnih i motornih kapaciteta bolesnika s MS-om.

Pažnja/koncentracija/brzina elaboracije informacija mjerena je sa srednjim vrijednostima 3-sekundnog Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT),¹⁸⁵ sa Stroop Color Word Interference Test (STROOP)¹⁸⁶ i s podtestom Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised (WAIS-R):¹⁸⁷ Verbal Fluency. Pamćenje je testirano srednjim vrijednostima dvaju podtestova WAIS-R: Digit Span Forward i Feedback i s podtestom Bilingual Aphasia Test (BAT):¹⁸⁸ Story Recall Test. Apstraktno/konceptualno razmišljanje istraživano je sa SRPM. Vizualna percepcija proučavana je Cube podtestom iz WAIS-R. Verbalna inteligencija je istraživana srednjim vrijednostima Similarities podtesta iz WAIS-R i s Mental Arithmetic podtestom iz BAT-a. Govorni parametri izabrani za istraživanje bili su: sintaktičko razumijevanje teksta, semantičke pogreške, sintaktičke i morfološke pogreške. Broj verbalnih parafazija, neologizama i agramatizama, kao mjera govornih mogućnosti pacijenata, praćen je srednjim vrijednostima BAT-a. Ovi testovi su rutinski upotrebljavani u istraživanjima

kognitivnih poremećja u bolesnika s MS-om i naširoko su opisani drugdje,^{79,189,190,191}

međutim poradi lakšeg razumijevanja teksta opisat ćemo ih u sljedećim odlomcima:

1. SRPM,¹⁸³ standardiziran prema dobi, izabran je radi ocjene logične inteligencije te apstraktno/konceptualnog razmišljanja. Intelektualna učinkovitost na testu nekog ispitanika ovisila je o njegovom fizičkom i mentalnom zdravlju. S matricama su ispitanici bili u stanju samostalno određivati vizualno-geometrijska pravila, a samim tim su bili sposobni ocijeniti karakteristiku modela koji manjka između ponuđenih. »Cut-off« limit za normalnu vrijednost testa bio je >110 (Tablica 12).
2. Izabran je i MMSE test po Folsteinu (1975),¹⁸² (vrlo jednostavan za primjenu, a istražuje pamćenje, pažnju, koncentraciju, brojenje, govor, orijentaciju i motorne aktivnosti). Skale tog testa stvorile su profil koji je omogućio ocjenu odnosa između njih samih kao i sveukupne informacije o ponašanju ispitanika. Na taj način mogli su se ispitati globalni nespecifični kognitivni poremećaji. »Cut-off« limit za normalnu vrijednost testa bio je >24 (Tablica 12).
3. Stroop test¹⁸⁶ se upotrebljavao na tri načina (čitanje, denominacija i denominacija s konfundacijom) a izabran je radi testiranja mogućnosti, pažnje i koncentracije ispitanika. »Cut-off« limit za normalnu vrijednost tog testa bio je >69 (Tablica 12).
4. Za testiranje dugoročnog pamćenja i za ocjenjivanje brzine slušne elaboracije informacija korišten je i 3-sekundni PASAT test.¹⁸⁵ Ispitaniku se predstavila serija brojeva i od njega se tražilo da te brojeve zbraja s onima koje je neposredno prije čuo. Da bi test bio ispravan, odgovor je morao biti dat prije nego se predstavio sljedeći broj. »Cut-off« limit za normalnu vrijednost testa bio je <48 (Tablica 12).
5. Izabrani su i određeni dijelovi WAIS-R testa¹⁸⁷ da bi se ispitale određene specifične kognitivne funkcije. Određene funkcije pažnje/koncentracije/brzine elaboracije informacija mjerene su s Verbal Fluency testom. Tim testom rječitosti ocjenjivala se

sposobnost ispitanika da u roku od 60 sekundi izrekne određeni broj riječi, kako u semantičkoj, tako i u fonemičkoj kategoriji. »Cut-off« limit za normalnu vrijednost testa bio je <39 (Tablica 12). Dijelovi radnog pamćenja testirani su i sa srednjim vrijednostima dvaju podtestova WAIS-R: Digit Span Forward i Feedback. Od ispitanika se zahtijevalo da ponavljaju serije određenih brojeva anterogradno ili retrogradno. »Cut-off« limit za normalnu vrijednost testa bio je <5 za Digit Span Forward te <4 za Digit Span Feedback. (Tablica 12). Vizualna percepcija je ispitivana s Cube podtestom. Ispitanicima su predstavljene pojedine geometrijske figure, koje su oni, u određenom vremenu trebali reproducirati, služeći se različitim predloženim obojanim kockama. »Cut-off« limit za normalnu vrijednost tog testa bio je <10 (Tablica 12). Dijelovi verbalne inteligencije ispitivani su srednjim vrijednostima Similarities podtesta. Ispitanici su morali tražiti analogiju između određenih termina koje su zatim na određeni logičan način pokušali povezivati. »Cut-off« limit za normalnu vrijednost tog testa bio je <11 (Tablica 12).

6. Što se tiče BAT testa,¹⁸⁸ može se ustvrditi da taj test u svom B dijelu, ocjenjuje precizno tipične i različite vidove materinjeg jezika ispitanika. On istražuje spontani govor, sposobnost pokazivanja objekata kao odgovora na verbalne naredbe (23-32), ocjenjuje razumijevanje jednostavnih, složenih i polusloženih naredbi (33-47) u okvirima strogog vremenskog slijeda. Test obuhvaća i verbalno-slušnu diskriminaciju (48-65), razumijevanje sintaktičkih struktura (66-152) koje su podijeljene precizno u tzv. standardne rečenice, pronominalne rečenice, rečenice karaktera odlučivanja, nestandardne rečenice, negativne standardne rečenice, ne-negativne standardne rečenice i reverzibilne rečenice. Zatim su slijedili zadaci izbora između semantičkih kategorija (153-157), između sinonima (158-162), između suprotnosti (163-172). Nakon toga slijedile su odluke o prihvaćanju stimulativnih rečenica u gramatičkom

smislu (173-182) i u semantičkom smislu (163-192). Zatim su ispitanici ponavljali i recitali određene verbalne serije naučene napamet (260-262). Ocjenjivala se i verbalna tečnost produkcije riječi s početnim slovom t, m ili p (263-268). Slijedili su zadaci denominacije (269-288), pa sastavljanja rečenica od jednostavnih poznatih elemenata (289-313). Nakon toga se ocjenjivala tvorba semantički prihvatljivih suprotnosti (314-323), derivacijske morfologije (324-333) i tvorba morfološki prihvatljivih suprotnosti (334-343). Slijedilo je prikazivanje jedne ilustrirane priče, a od ispitanika se tražilo da je opišu (344-346). Poslije toga su ispitanici bili podvrgnuti testovima brojanja (347-361), testu slušnog razumijevanja (362-366), testu čitanja riječi (367-376), rečenica (377-386) i čitanju napamet određenoga teksta (387-392). Slijedili su testovi prepisivanja riječi (393-397), diktata riječi i rečenica (398-407). Nakon ovoga primjenjeni su zadaci razumijevanja pisanog teksta podijeljeni u dva poglavlja: samoglasnici (408-417) i riječi (418-427); na kraju se još zahtijevalo pisanje u vremenskom razdoblju od 5 min. U svih pacijenata proveli su se testovi neurolingvističke ocjene spontanog i deskriptivnog govora, kao i obrade testova; tim putem dobilo se tridesetak neurolingvističkih parametara. Ova dugačka analiza omogućila je dobivanje brojčanih parametara s kojima se mogla opisati moć govornog stvaranja u promatranih ispitanika u kvantitativnom i kvalitativnom smislu. U Tablici 12 predstavljeni su »cut-off« limiti određenih dijelova BAT testa.

7. Hamilton Depression Rating Scale (HDRS)¹⁹³ i Hamilton Anxiety Rating Scale (HARS)¹⁹⁴ primijenjeni su nakon psihijatrijskog razgovora s pacijentom kako bi isključili psihološke poremećaje koji bi mogli pridonijeti kognitivnim poremećajima. Oni su bili ponovljeni na kraju istraživanja. Izabran je i test provjere anksioznosti i depresije, (verzija sastavljena od 26 pitanja),^{193,194} po Hamiltonu, (reducirana forma, talijanska verzija).¹⁹¹

Na početku i na kraju istraživanja izračunat je za svakog bolesnika broj pogrešno riješenih testova. U skladu s prethodno objavljenim kriterijima¹⁹¹ korišteni su već unaprijed određeni "cut off" limiti kako bi se identificirao kognitivni poremećaj (Tablica 12). Bolesnici su klasificirani kao globalno kognitivno poremećeni ukoliko su imali negativne rezultate u dva ili više kognitivnih područja. Na kraju istraživanja odlučeno je svrstati pacijente prema njihovu kognitivnom statusu kako slijedi:

- a) kognitivno poboljšani pacijenti: pacijenti s više od 25% poboljšanja od početnog statusa na neuropsihološkim testovima kojima se istraživalo dva ili više kognitivnih područja i koji istovremeno nisu imali više od 25% pogoršanja na testovima kojima su ispitivana ostala kognitivna područja;
- b) kognitivno pogoršani pacijenti: pogoršanje od 25% smanjenja od početnog kognitivnog statusa u testovima kojima se ispitivalo dva ili više kognitivna područja i koji istovremeno nisu imali 25% poboljšanja u testovima kojima su se ispitivala ostala kognitivna područja;
- c) kognitivno stabilni pacijenti: pacijenti koji nisu ispunili gore spomenute kriterije, klasificirani su kao stabilni.

Spomenuta klasifikacija korištena je i u longitudinalnom istraživanju Hohola i suradnika,¹²⁵ te je izabrana kako bi pacijent istovremeno bio i sam sebi kontrolni ispitanik. Pravilo da dvije kognitivne funkcije budu promijenjene u više od 25% funkcija početnog statusa temeljilo se na rezultatima prethodnih studija u ranom stadiju MS-e.

3. Magnetska rezonancija

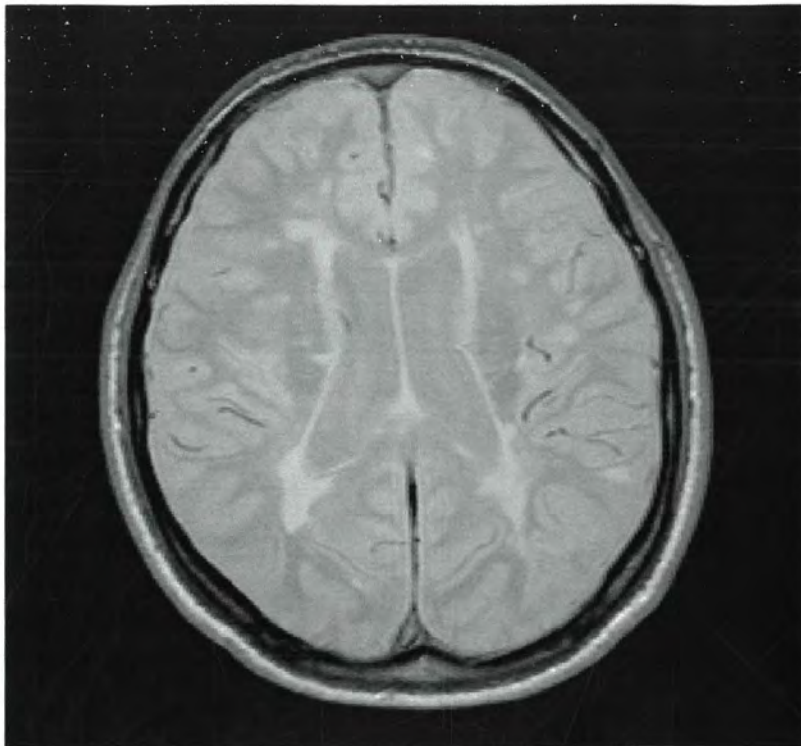
3.1. Pohranjivanje slika

MR mozga je napravljena na početku i na kraju istraživanja na Philips Gyroscan S 15 ACS II 1.5 Tesla stroju. Aksijalne slike mozga napravljene su s 5 mm debljinom u PD/T2-opterećenoj SE sekvenciji (TR 2709/TE 20-80) i u T1-opterećenoj CSE sekvenciji (TR 600/TE 27). Matrica od 179x256 pixela je korištena u 24 sekcije. Vidno polje bilo je 220 mm. Pacijenti su pripremljeni za pregled MR-om prema pravilima Europske zajednice.¹⁹⁵

3.2. Analiza slika

Dva istraživača, koja nisu poznavala kliničke karakteristike i kognitivno stanje bolesnika, izvršila su postanalizu slika na početku i na završetku istraživanja koristeći Sun Ultra 5 Promo radnu jedinicu (Sun Microsystems, Mountain View, Kalifornija). Slike MR-e bile su prenešene direktnim kompjutorskim sustavom skupine za postanalizu MR-e koji je bio razvijen u Centru. Volumen lezija mjeren je visoko reproducibilnom lokalnom "thresholding" tehnikom za segmentaciju (Slika 2 i 3).^{196,197} Lezije su prvo ocrtane na PD filmovima (Slika 2) na svakoj aksijalnoj slici (T2-opterećeni filmovi su uvijek korišteni radi pouzdanijeg otkrivanja lezija). Mjerenje volumena lezija nakon toga obavljeno je na kompjutorskim slikama od strane istih istraživača koji su uvijek koristili filmove kao referencije. Za mjerenje T1 volumena lezija korišten je konzervativni pristup (Slika 3). Hipointenzivne lezije su definirane kao regije vidljive na T1 sekvenciji slabog intenziteta signala koji se nalazio između CSL-a i sive supstancije mozga i koji je istovremeno odgovarao hiperintenzivnim regijama signala na T2 sekvenciji. Lezije su ocrtane kao regije interesa (ROIs), a volumen je

izmjerjen tako da je ROI svake slike pomnožen s debljinom svih slika. Rezultati su izraženi u mililitrima (ml).



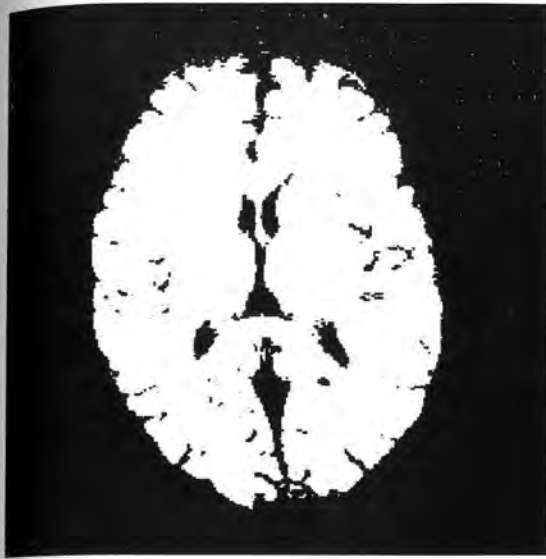
Slika 2. Volumen lezija u PD/T2 sekvenciji



Slika 3. Volumen lezija u T1 sekvenciji

Ocjenjivanje atrofije mozga napravljeno je pomoću T1 CSE sekvencije mjerenjem VMS-e. Za mjerenje VMS-e uporabljen je interaktivni autonomno napravljeni program koji je sadržavao poluautomatske i automatske segmentacijske procese.^{16,17,19,28} VMS je analiziran od cerebralnih hemisfera i supratentorijalnih struktura do maloga mozga i moždanog debla. Za segmentiranje različitih moždanih struktura korišten je stereotaktički atlas kao referencija. Najprije je vanjski rub cjelokupne moždane supstancije bio označen poluautomatskim morfološkim "scalping"-om vanjske moždane površine. Nakon toga je napravljena automatska segmentacija prostora CSL-a i moždane supstancije pri čemu se koristio automatski segmentacijski algoritam za histogramsku analizu "thresholding". Ovaj segmentacijski proces stvara automatski slike supstancije mozga (Slika 4a i 4c) i slike CSL-a (Slika 4b i 4d) te mjeri VMS-e i CSL. Kako bi se ustanovila razina reproducibiliteta naše metode, u 10 pacijenata s MS-om i u 10 spolno i dobno biranih kontrolnih ispitanika učinjena su dva pregleda MR-e unutar tjedan dana. Ponavljanje je mjereno kao koeficijent varijacije (KV) - $100\% \times \text{standardna devijacija/srednja vrijednost}$ - između ponovljenih mjerenja od strane dvaju istraživača koji nisu poznavali detalje ili dijagnozu bolesnika. Srednji KV za VMS-e u ovoj skupini bio je: 0.39% (rang 0.09 do 0.56) za interopservirajuće ponavljanje te 0.37% (rang 0.09 do 0.52) za intraopservirajuće ponavljanje. Ovi podaci jasno upućuju na visok stupanj preciznosti ove segmentacijske metode.^{16,17,19,28,191-197}

Sva 53 pacijenta su potpuno završila predviđeni protokol za kliničko, neuropsihološko i radiološko testiranje na kraju razdoblja promatranja. Pregled na MR-i je bio učinjen samo u dva pacijenta 48 sati nakon neuropsihološkog testiranja. Određeni pregledi MR-e napravljeni su u nekih pacijenata za vrijeme kliničkih napadaja, ali ti pregledi nisu uzeti u obzir u ovom istraživanju.



a



b



c



d

Slika 4. Moždana supstancija (**a i c**) i cerebrospinalni likvor (**b i d**) u 32-godišnjeg muškarca u ranoj fazi recidivno-remitentnog oblika multiple skleroze (**a i b** pokazuju pregled na početku istraživanja, **a c i d** na kraju) čiji se kognitivni status pogoršao tijekom dvije godine. Gubitak volumena moždane supstancije koji se vidi kao proširenje moždanih komora i sulkusa bio je 4.3%.

4. Statistička analiza

Statistička analiza je napravljena pomoću "Statistical Package for the Social Sciences" (SPSS, Verzija 11.0, Chicago, Illinois). Za usporedbu između različitih skupina korišteni su χ^2 kvadrat test, parni t- test i analiza varijance (ANOVA) prema potrebi. Kognitivno poboljšani, stabilni i pogoršani bolesnici s MS-om na početku i na kraju istraživanja bili su uspoređeni analizom varijance korigiranom prema dobi, spolu, stupnju obrazovanja, anksioznosti, depresiji i ukupnom broju dana korištenja kortikosteroida. Povezanost kognitivnih poremećaja i promjena na MR-i na početku i na kraju istraživanja mjerila se analizom parcijalnih korelacijskih koeficijenata koji su se korigirali kroz višestruke usporedbe te putem analize linearne regresije ("backward selection model"), nakon što su bili isključeni utjecaji dobi, spola, stupnja obrazovanja, anksioznosti, depresije i ukupnog broja dana korištenja kortikosteroida. Za analizu korelacije i multiple regresije stvorene su globalne jedinice kognitivne deterioracije u kojima se koristilo 18 neuropsiholoških testova. Koristeći standardiziranu metodu,¹⁹¹ temeljenu na usporedbi distribucija percentilnih vrijednosti u velikog broja subjekata talijanskog stanovništva, sačinili su se rezultati za svakog pacijenta. Ovi rezultati su varirali od 0 do 4, gdje je 0 značilo slab rezultat, a 4 normalan. Nakon toga rezultati su zbrojeni kako bi se ocijenila sveukupna kognitivna deterioracija u svakog pacijenta. Najniži značajni limit za ulazak i ostanak u jednadžbi bio je 0.05. Sve p vrijednosti temeljene su na dvokrakim testovima.

IX. REZULTATI

U istraživanje je bilo uključeno 53 pacijenta (37 žena i 16 muškaraca) oboljelih od RR oblika MS-e. Srednja dob, trajanje bolesti i stupanj obrazovanja na početku istraživanja bili su: 30.2 SD 9.4 (rang 21-58) godina, 3.8 SD 1.3 (rang 1-5) godina i 11.3 SD 3.2 (rang 8-17) godina. Srednji godišnji broj recidiva tijekom dvije godine prije početka istraživanja bio je 1.0 SD 1.8 (rang 0-6). Srednji EDSS stupanj na početku istraživanja bio je 1.6 (rang 0-5.0), a njegova medijana 1.0. Srednji FIM istraživanja na početku studija bio je 125.7 (rang 121-126), a njegova medijana 126. Na kraju studije nisu pronađene značajne razlike kliničkih varijabli u usporedbi s vrijednostima na početku istraživanja, osim za fizičku onesposobljenost (srednji stupanj EDSS 1.8, medijalni stupanj EDSS 1.5, $p=0.007$). Ukupni broj dana korištenja kortikosteroida u tijekom provođenja istraživanja bio je 9.7 SD 6.5 (rang 5-16).

Vrijednosti različitih neuropsiholoških testova na početku, kao i one na kraju istraživanja, prikazane su u Tablici 12. Ukupno 14 pacijenata (26.4%) je ocijenjeno kao kognitivno poremećenima na početku istraživanja, dok je na kraju taj broj iznosio 28 (52.8%). Od 18 neuropsiholoških testova i podtestova upotrebljenih u istraživanju, bolesnici s MS-om su krivo riješili 5.8 SD 2.3 (rang 1-12) na početku i 8.4 SD 2.9 (rang 3-15) na kraju istraživanja, $p < 0.0001$. Ispitujući u pojedinačnih pacijenata kognitivne promjene zaključilo se da je 5 (9.4%) bolesnika ocijenjeno kao kognitivno poboljšano, 33 (62.3%) bolesnika je ostalo stabilno i 15 (28.3%) ih se pogoršalo tijekom te dvije godine praćenja. Kognitivno poboljšani, stabilni i pogoršani bolesnici bili su ispitivani s obzirom na njihove demografske i kliničke osobine. Između te tri skupine nisu pronađene značajne razlike osim u stupnju obrazovanja koji je bio nešto viši u kognitivno poboljšanih bolesnika ($p=0.018$). Uspoređujući psihološki

status na početku i na kraju istraživanja zaključilo se da pacijenti nisu imali značajnih depresivnih ni anksioznih promjena na završetku istraživanja.

Tablica 12. Neuropsihološke ocjene bolesnika s recidivno-remitentnim oblikom multiple skleroze na početku i na kraju testiranja. U tablici su prikazani "cut-off" limiti kognitivnih poremećaja (broj pacijenata = 53).

| | | Istraživanje | | | |
|---|-------|--------------------|-------------------|-------------------|---------------------|
| | | "Cut-off" limit | Početak x (SD) | Kraj x (SD) | x % (95% C.I.) p |
| Stroop Color Word Interference Test | > 69 | 71.3 (5.4) | 81.9 (9.4) | 14.9 (11.2-19.5) | < 0.0001 |
| Paced Auditory Serial Addition Test | < 48 | 47.9 (11.1) | 42.3 (15.7) | 11.7 (8.8-15.3) | 0.035 |
| Standard Raven Progressive Matrices | > 110 | 119.5 (13.7) | 113.8 (13) | 4.8 (3.6-6.3) | 0.033 |
| Wechsler Adult Intelligence Scale | | | | | |
| Rječitost (ukupan br.) | < 34 | 36.7 (9.5) | 33.1 (10.3) | 9.8 (7.3-12.8) | 0.064 |
| Digit Span Forward | < 5 | 5.1 (1) | 4.4 (1.3) | 13.7 (10.3-17.9) | 0.003 |
| Digit Span Feedback | < 4 | 2.8 (1.1) | 2.8 (0.8) | 0 (---) | 0.839 |
| Similarities (br. ispravnih) | < 11 | 8.3 (2.3) | 7.1 (1.5) | 14.5 (10.9-19) | 0.002 |
| Cube subtest | < 10 | 8.3 (1.5) | 7.5 (1.3) | 9.6 (7.2-12.6) | 0.003 |
| Bilingual Aphasia test | | | | | |
| Story Recall Test (ukupan broj) | > 2 | 1.1 (0.9) | 1.5 (1.6) | 36.4 (27.2-47.7) | 0.099 |
| Mental Arithmetic (ukupan broj) | > 2 | 1.5 (1.7) | 2.7 (2.4) | 80 (60-104.8) | 0.048 |
| Morfologija (br. pogrešaka) | > 5 | 2.9 (3.5) | 4 (3.2) | 37.9 (28.4-49.6) | 0.091 |
| Sintaksa (br. pogrešaka) | > 14 | 9.3 (6.8) | 14.1 (11) | 51.6 (38.6-67.6) | 0.008 |
| Semantika (br. pogrešaka) | > 7 | 3.5 (3.3) | 4.7 (3.3) | 34.3 (25.7-44.9) | 0.05 |
| Sintaktičko razumijevanje (br. pogrešaka) | > 12 | 14 (9.1) | 15 (10.3) | 7.2 (5.4-9.4) | 0.590 |
| Spontan govor (br. pogrešaka) | | | | | |
| Verbalna parafazije | > 1 | 1 (1) | 3.7 (1.5) | 270 (202.2-353.7) | < 0.0001 |
| Agramatizmi | > 2 | 3.6 (3.2) | 4 (2) | 11.1 (8.3-14.5) | 0.489 |
| Neologizmi | 0 | 0.3 (0.9) | 0.1 (0.3) | 66.6 (49.9-87.2) | 0.402 |
| Mini Mental State Examination | > 24 | 29.4 (1) | 29.2 (1.4) | 0.68 (0.51-0.89) | 0.366 |
| Hamilton Depression Rating Scale | | 5.6 (6.7) | 6.4 (7) | 14.2 (10.7-18.6) | 0.574 |
| Hamilton Anxiety Rating Scale | | 21.4 (22.2) | 22.9 (21.2) | 7 (5.2-9.2) | 0.727 |

x = aritmetička sredina

SD = standardna devijacija

Usporedba između početka i kraja istraživanja napravljena je parnim t- testom

Ukupni vidljivi volumen lezija na T2 i T1 sekvencijama, te VMS-e i njegove promjene na kraju dvogodišnje studije, prikazane su u Tablici 13. Tijekom istraživanja pacijenti su pokazali značajno povećanje UVL-a i smanjenje VMS-e koje je pogotovo bilo izraženo u smanjenju moždane supstancije ($p < 0.0001$). Promjena UVL-a na T2 i T1 sekvencijama u kognitivno poboljšanih, stabilnih i pogoršanih bolesnika nije pokazala značajne razlike, dok je gubitak VMS-e u kognitivno pogoršanih bolesnika bio znatno veći -66 ml (5.4%, 95% C.I. 37-108.9; $p = 0.0031$), (Slika 5). Kako bi se utvrdilo je li gubitak VMS-e u kognitivno pogoršanih bolesnika bio ovisan o životnoj dobi, učinjena je parcijalna analiza korelacija. Analiza nije pokazala nikakav značajan odnos između dviju varijabli ($r = 0.22$, $p = 0.513$).

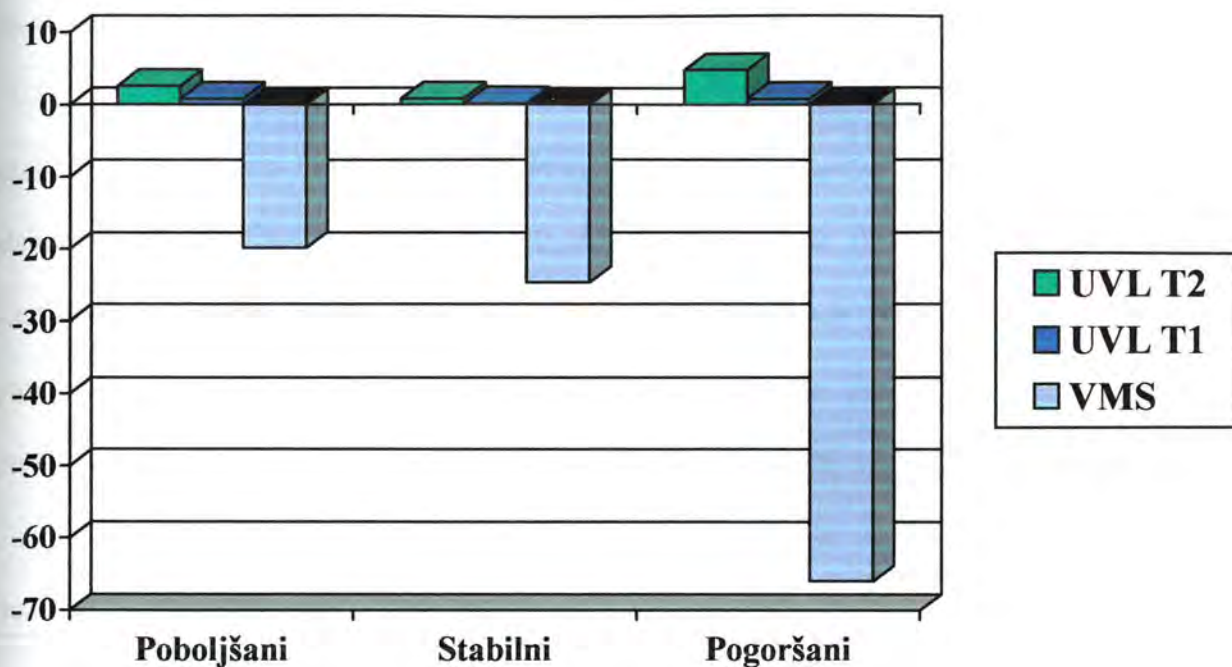
Tablica 13. Početni ukupni volumen lezija (UVL) te volumen moždane supstancije (VMS) na T2 i T1 sekvencijama kao i njihove promjene na kraju istraživanja u bolesnika s recidivno-remitentnim oblikom multiple skleroze (broj pacijenata = 53)

| MR pokazatelj | Istraživanje | | |
|---|-----------------------------|----------------------------|----------|
| | Početak | Kraj | p |
| T2-volumen lezija, x (SD) rang | 5.7 (5.9) 0.02-29.9 | 7.4 (7) 0.23-27 | 0.005 |
| T2-promjene tijekom 2 godine, x (%) (95% C.I.) | | +1.7 (29.8) (1.3-2.2) | |
| T1-volumen lezija, x (SD) rang | 0.8 (1.1) 0-5.3 | 1 (1.1) 0-5.3 | 0.004 |
| T1-promjene tijekom 2 godine, x (%) (95% C.I.) | | +0.2 (25) (0.15-0.26) | |
| VMS, x (SD) rang | 1219.1 (76.8) 1054.1-1306.3 | 1186.8 (80.7) 981.9-1289.2 | < 0.0001 |
| VMS promjene tijekom 2 godine, x (%) (95% C.I.) | | -32.3 (2.65) (24.2-42.3) | |

x (SD) rang = aritmetička sredina (standarna devijacija) rang

x (%) (95% C.I.) = aritmetička sredina (postotak) (95% intervali konfidencije)

Usporedba između početka i kraja istraživanja napravljena je parnim t- testom



Slika 5. Promjene ukupnog volumena lezija (UVL) te volumena moždane supstancije (VMS) na T2 i T1 sekvencijama u kognitivno stabilnih, poboljšanih i pogoršanih bolesnika tijekom dvije godine istraživanja

Deset pacijenata (18.9%) koji su se tijekom istraživanja pogoršali ≥ 1.0 stupanj na

EDSS-i imalo je značajan gubitak VMS-e: -99 ml (8%), 95% C.I. 47.6-182.3; $p = 0.005$.

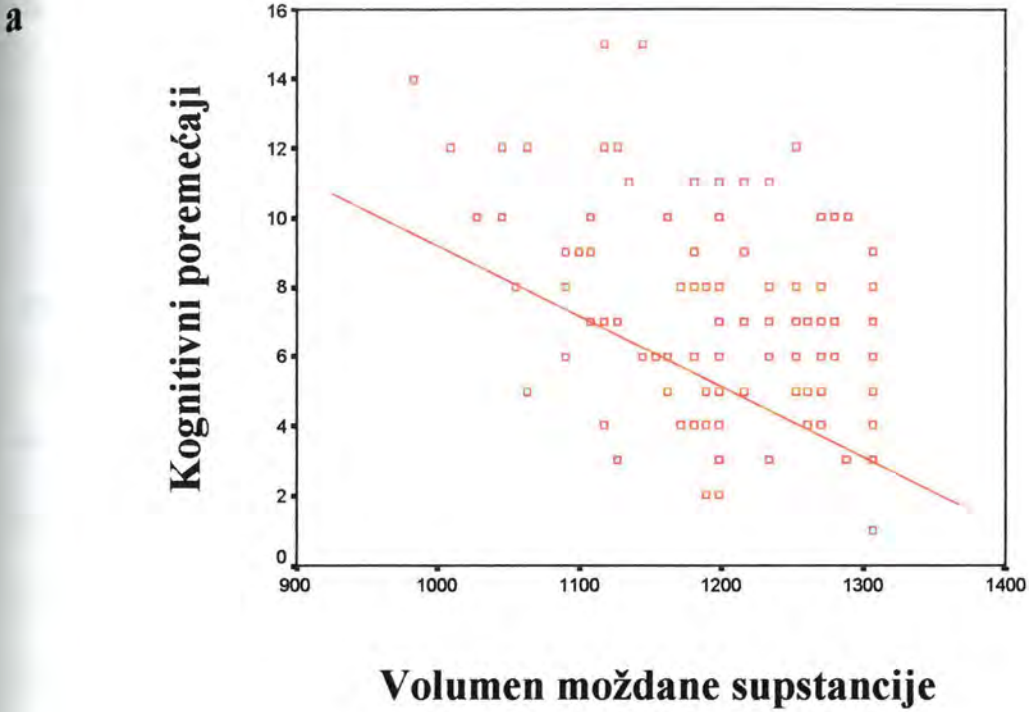
Promjena UVL-a na T2 i T1 sekvenciji nije bila značajna za promjenu fizičke onesposobljenosti tijekom te dvije godine

Ukupni kognitivni poremećaj nije bio značajno povezan ni s jednom od demografskih, kliničkih mjera, kao ni s MR-om na početku istraživanja. Na kraju istraživanja samo je

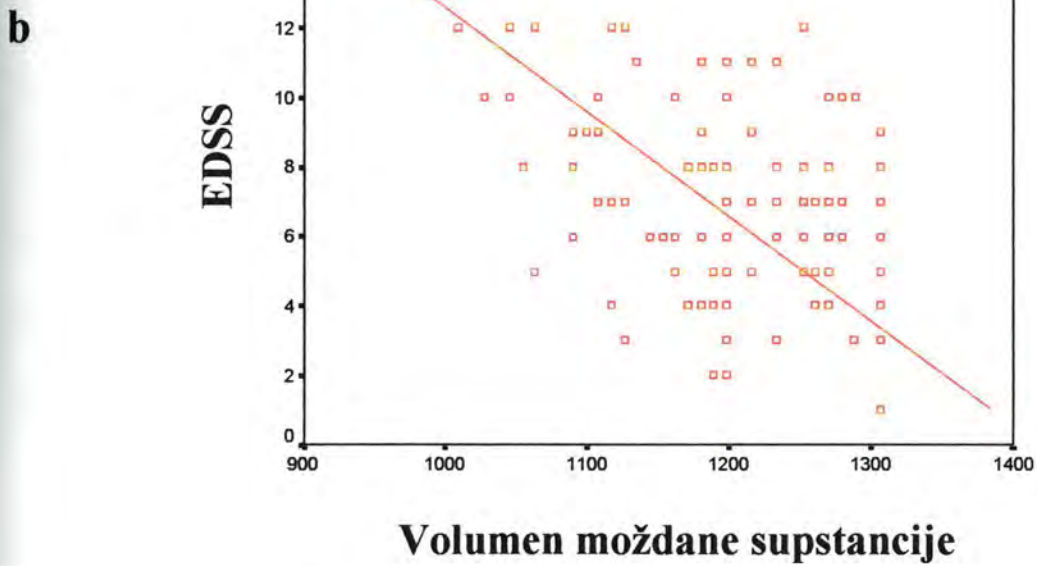
gubitak VMS-e bio značajno povezan s promjenama kognitivnih funkcija ($r = 0.31$, $p = 0.0031$) (Slika 6a). VMS je značajno korelirao s UVL-a na T2 i T1 sekvencijama na početku istraživanja ($r = 0.33$, $p = 0.021$ i $r = 0.37$, $p = 0.008$). Povezanost između promjena u spomenutim mjerama postala je jača nakon dvije godine ($r = 0.61$, $p < 0.0001$ i $r = 0.78$, $p < 0.0001$). Osim toga, promjene VMS-e na kraju istraživanja korelirale su značajno s promjenama na EDSS-i ($r = 0.59$, $p < 0.0001$) (Slika 6b), FIM-u ($r = 0.33$, $p = 0.022$) i nešto slabije s godišnjim brojem napadaja tijekom dvije godine ($r = -0.29$, $p = 0.043$). Na kraju istraživanja primjećene su značajne korelacije između promjena UVL-a na T1 sekvenciji, promjena na EDSS-i i trajanju bolesti ($r = 0.47$, $p = 0.001$ i $r = 0.29$, $p = 0.045$), te između promjena UVL-a na T2 sekvenciji i promjena na EDSS-i ($r = 0.38$, $p = 0.007$).

Globalni kognitivni poremećaj i gubitak VMS-e korišteni su kao zavisne varijable u različitim modelima analize multiple regresije. Kognitivni poremećaj bio je neovisno prediiran dvogodišnjom apsolutnom promjenom VMS-e ($R = 0.51$, $p = 0.0003$). Gubitak moždane supstancije neovisno je korelirao s UVL-a na T1 sekvenciji na početku istraživanja ($R = 0.59$, $p < 0.0001$) te s apsolutnom promjenom UVL-a na T1 sekvenciji i EDSS-i na kraju istraživanja ($R = 0.69$, $p < 0.00001$ i $R = 0.81$, $p < 0.0001$).

$r = 0.31, p = 0.0031$



$r = 0.59, p = < 0.0001$



Slika 6. Korelacija po Spermanu između a) kognitivnih poremećaja i volumena moždane supstancije te b) između stupnja fizičke onesposobljenosti mjerene Expanded Disability Status Scale (EDSS) i volumena moždane supstancije

X. RASPRAVA

Ovo istraživanje predstavlja prvo longitudinalno ispitivanje atrofije mozga i kognitivnih poremećaja učinjeno na homogenoj skupini neliječenih pacijenata u ranom stadiju RR oblika MS-e.

Povezanost između kognitivnog statusa i pokazatelja MR-e u nekim se istraživanjima^{24,128,178} ispitivala i prije, kada su se koristile neprecizne metode postanalize slika na MR-i koje su mjerile UVL i kada se nije obraćala pažnja na mikroskopsko oštećenje moždane supstancije. Do današnjeg je dana¹²⁵ nekonvencionalnim tehnikama MR-e učinjeno samo jedno longitudinalno istraživanje.

Ovo istraživanje, koje je izvedeno na bolesnicima relativno mlade životne dobi s kratkim trajanjem bolesti, pokazalo je da veliki broj bolesnika ima globalni kognitivni poremećaj. Podaci upućuju da se kognitivni poremećaji javljaju rano te da tijekom dvije godine trajanja bolesti bolesnici imaju nepovratnu progresiju kognitivnih funkcija.

U nekih se bolesnika kognitivni status tijekom istraživanja poboljšao. Kako je ista neuropsihološka serija testova upotrebljena na početku i na kraju istraživanja, moguće je da je tzv. "potencijalni učinak učenja" prikrivao ozbiljnije kognitivne poremećaje u tih bolesnika, no složenost neuropsihološke serije testova, te dugotrajno istraživanje, učinili su ipak da potencijalni učinak učenja bude gotovo zanemariv.¹⁹⁸

U usporedbi s kognitivno poboljšanim i stabilnim bolesnicima, 15 kognitivno pogoršanih bolesnika na kraju istraživanja imalo je daleko veći gubitak VMS-e nego povećanje UVL-a na T2 i T1 sekvencijama. Ovi podaci potvrđuju rezultate studija Hohola i suradnika¹²⁵ koji su u heterogenoj skupini bolesnika s MS-om, tijekom jednogodišnjeg praćenja, dokazali da brzi razvitak moždane atrofije uzrokuje znatan kognitivni poremećaj. Oni su slijedili 14 bolesnika s RR, 12 s SP i 13 s PP oblikom MS-e i pronašli, tijekom godine

dana, značajne korelacije između neuropsiholoških testova (neverbalnog pamćenja, pažnje, koncentracije i brzine elaboracije informacija) i nalaza na MR-i. Gubitak VMS-e se posebno očitovao u bolesnika s progresivnim oblicima MS-e.

Naši podaci potvrđeni su i rezultatima parcijalne korelacijske i multiple regresivne analize i oni su ukazali da su promjene u kognitivnim poremećajima tijekom dvije godine neovisno predviđane razvojem moždane atrofije.

Kao što su prethodno dokazali i drugi autori,^{124,125,128,178} ni u ovom longitudinalnom istraživanju nije pronađena značajna povezanost između globalnog kognitivnog poremećaja i različitih kliničkih varijabli kao što su: fizička onesposobljenost, broj recidiva ili trajanje bolesti. Mariani i suradnici¹²⁴ su ispitivali 19 bolesnika s definitivnim RR oblikom MS-e tijekom dvije godine. Na kraju istraživanja su primjetili blagi kognitivni poremećaj koji nije bio povezan s kliničkim osobitostima bolesti. Isto tako nisu pronađene ni korelacije s nalazima na MR-i, uzevši u obzir da su u ovom istraživanju korištene kvalitativne mjere postanalize MR-e. Feinstein i suradnici¹²⁸ su tijekom 6-mjesečnog praćenja promatrali razvoj kognitivnih poremećaja u 5 bolesnika s ranim RR oblikom MS-e i u 5 bolesnika s benignim oblikom bolesti. Neuropsihološko testiranje i pohranjivanje slika na MR-i obavljalo se periodički - svaka dva tjedna do mjesec dana. Pacijenti su bili pažljivo birani prema zdravim kontrolnim ispitanicima. Bolesnici s RR oblikom MS-e imali su značajno više grešaka u neuropsihološkim testovima negoli pacijenti s benignim oblikom MS-e i zdravi kontrolni ispitanici. U gotovo svih bolesnika s RR oblikom MS-e, kao i u nekih s benignim, postojala je pozitivna povezanost između razvoja lezija i poremećaja u neuropsihološkim testovima kojima se testiralo područje pažnje i brzina elaboracije informacija. Mattioli i suradnici¹⁷⁸ opažaju slične kliničke rezultate u skupini od 9 bolesnika s RR oblikom MS-e, međutim oni nisu uspjeli dokazati povezanost razvoja kognitivnih poremećaja i novih akutnih lezija na nalazima MR-e učinjenim s kontrastom.

U ovom istraživanju dokazano je da su se tijekom dvije godine svi bolesnici pogoršali na pokazateljima MR-e. To je pogoršanje najviše zahvatilo VMS u kojeg je došlo do njegova gubitka, (Slika 6a), iako je uočeno značajno povećanje UVL-a na T2 i T1 sekvencijama. Na kraju istraživanja sedam pacijenata je imalo smanjen UVL-a na T2 sekvenciji. Srednje povećanje od 29.8% UVL-a na T2 sekvenciji na kraju istraživanja je nešto veće negoli je bilo uočeno u prethodnim istraživanjima MR-om,²⁵ od rezultata u nedavno publiciranoj studiji "CHAMPS"⁷³ u kojoj je placebo skupina imala medijalnu promjenu postotka UVL-a na T2 sekvenciji otprilike od 17% tijekom 18-mjesečnog praćenja. Razlike u trajanju bolesti i razdoblju promatranja između spomenutih istraživanja i ovog našeg, mogu objasniti razlike u dobivenim rezultatima. U Tablici 13 i na Slici 5 prikazano je da je srednja vrijednost stupnja atrofije mozga bila 1.33% godišnje. Ta vrijednost je nešto veća negoli je to bilo utvrđeno u nekim drugim nedavnim istraživanjima^{32,33,34,44} što potvrđuje da moždana atrofija može biti vjerojatno jedan od primarnih patoloških procesa u ranom razvitku bolesti i njenoj progresiji.

Ge i suradnici³² pratili su gubitak VMS-e u 36 bolesnika s RR, 9 s SP oblikom MS-e, te u 20 zdravih kontrolnih ispitanika tijekom godine dana. Na početku ispitivanja VMS-e je u bolesnika s MS-om bio značajno manji negoli u kontrolnih ispitanika ($p= 0.007$). Medijalni godišnji gubitak VMS-e bio je 17.3 ml u RR i 23.6 ml u SP obliku MS-e, što je bilo statistički značajno. Uočena je značajna povezanost između gubitka VMS-e i progresije fizičke onesposobljenosti na EDSS-i u SP, ali ne i u RR obliku MS-e tijekom godine dana. Druge mjere na MR-i nisu bile povezane s pogoršanjem fizičke onesposobljenosti na EDSS-i.

Fox i suradnici³³ su u 26 bolesnika i u 26 zdravih kontrolnih ispitanika tijekom godine dana mjerili razvoj atrofije mozga jednom novom semiautomatskom tehnikom čija je glavna osobina koregistracija više nalaza na MR-i. Reproducibilitet i točnost takve metode pokazali su se u tom ispitivanju vrlo preciznim. Kao i u prethodno spomenutom istraživanju VMS je bio značajno manji u bolesnika s MS-om negoli u zdravih kontrolnih ispitanika. Tijekom

godine dana ti bolesnici su izgubili 0.8% VMS-e, što je bilo gotovo dvostruko u usporedbi s kontrolnim ispitanicima. Između ostalog, ovi autori su promatrali i stupanj širenja moždanih komora tijekom godine dana. Uvidjelo se je da su bolesnici s MS-om pokazali pet puta veći stupanj širenja moždanih komora negoli zdravi kontrolni ispitanici. Rezultati ovog istraživanja dokazuju da je gubitak VMS-e i širenje moždanih komora česta pojava u MS-i.

Zanimljivo istraživanje proveli su i Inglese i suradnici³⁴ koji su pratili 14 pacijenata s MS-om tijekom godine dana. Oni su uvidjeli da je gubitak VMS-e pogotovo značajan u bolesnika kojima se pogoršava fizička onesposobljenost mjerena s EDSS-om. Ti bolesnici su izgubili 10 puta veću količinu mozga u godinu dana u usporedbi s onim bolesnicima koji su ostali klinički stabilni (-4.7% vs. 0.4%). Rezultati ovog ispitivanja ukazuju da se atrofija mozga razvija i unutar vrlo kratkog vremenskog razdoblja.

Različita druga istraživanja, koja su se služila MR-om i tehnikama patološke anatomije za istraživanje NVSM-a, dokazala su da mikroskopsko difuzno oštećenje mozga može biti djelomično odgovorno za progresiju fizičke onesposobljenosti i kognitivnih poremećaja.³⁶⁻

39,41,43-46,145,181

U nedavno završenom istraživanju Van Buchem i suradnici³⁶ su istraživali korelacije između fizičke onesposobljenosti i kognitivnih poremećaja i različitih konvencionalnih i nekonvencionalnih tehnika MR-e u 44 bolesnika s klinički definitivnim oblikom MS-e. Ispitanici su bili neuropsihološki klasificirani kao kognitivno normalni, umjereno poremećeni ili ozbiljno poremećeni. Prvenstveno se istraživala korelacija s MT tehnikom na MR-i. Rezultati su pokazali da su promjene MTR na nalazima MT vrlo dobro korelirale s trajanjem bolesti ($p < 0.01$), s fizičkom onesposobljenosti ($p = 0.05$) te s kognitivnim poremećajima ($p < 0.001$). Kada su se pojedinačno uspoređivali kognitivno normalni, umjereno poremećeni ili ozbiljno poremećeni bolesnici, uvidjelo se da je značajno smanjenje vrijednosti MTR na nalazima MT ($p = 0.05$) bilo izraženije u kognitivno poremećenih bolesnika. Ovo istraživanje

je dokazalo da mjere na MT koreliraju vrlo dobro s fizičkom onesposobljenosti i kognitivnim poremećajima te da se mogu koristiti kao "outcome" mjera u kliničkim pokusima.

U jednom drugom istraživanju publiciranom iste godine (1998.), Rovaris i suradnici¹⁴⁵ su koristili različite tehnike MR-e (UVL na T2 i T1 sekvencijama, MTR, te VMS-e) u svrhu određivanja prediktivne vrijednosti tih tehnika za prognoziranje fizičke onesposobljenosti i kognitivnih poremećaja. U 30 bolesnika s definitivnim oblikom MS-e oni su dokazali da bolesnici s neuropsihološkim poremećajima frontalnog režnja i pamćenja imaju povećani UVL-a frontalnog režnja na T2 sekvenciji. To dokazuje da je za regionalni ispad pojedinih neuropsiholoških funkcija vrlo važan topografski smještaj lezija. Između ostalih važnih rezultata ovog istraživanja dokazano je i da smanjeni MTR NVSM-a na nalazu MT korelira vrlo dobro sa svim upotrebljenim neuropsihološkim testovima, dok se to nije moglo dokazati za MTR samih lezija. Ovo zapažanje je izuzetno važno jer dokazuje da mikroskopska oštećenja NVSM-a puno više doprinose ozbiljnosti fizičke onesposobljenosti i kognitivnih poremećaja negoli prisustvo samih lezija u određenim područjima mozga. Ovakva vjerovanja definitivno su potvrđena u ispitivanju Filippija i suradnika⁴¹ koji su proučavali povezanost između MTR vrijednosti na MT u kognitivno normalnih (7) i poremećenih (12) bolesnika s definitivnim oblikom MS-e. Oni su uvidjeli da je u kognitivno poremećenih bolesnika UVL na T2 i T1 sekvencijama bio znatno povećan u odnosu na UVL u kognitivno normalnih pacijenata. To je vrijedilo i za promjene MTR na MT. Naime, u kognitivno poremećenih bolesnika zapažene su znatno smanjene vrijednosti MTR na MT od onih u kognitivno normalnih pacijenata. Koristeći analizu multiple regresije ti autori su dokazali da su promjene u MTR NVSM-a na MT odgovorne za 68% svih kognitivnih poremećaja u tih bolesnika. Rezultati ovog istraživanja upućuju na vjerovanje da je za objašnjavanje prisutnosti i ozbiljnosti kognitivnih poremećaja puno važnije tražiti nevidljive demijelinizacijske promjene u NVSM-a negoli sve objašnjavati putem prisutnosti vidljivih lezija u mozgu.

U nedavno objavljenom trazversalnom istraživanju autor ove disertacije je ispitivao povezanost kognitivnih poremećaja i konvencionalnih i nekonvencionalnih tehnika MR-e, u bolesnika s RR oblikom MS-e.¹⁶ Cilj istraživanja bio je dokazati da li kognitivni poremećaji u tih bolesnika ovise o UVL-a prikazanom na T2 i T1 sekvencijama ili o prisustvu promjena u NVSM-a, ili su ovisni i o jednom i o drugom. Ispitivanje je izvršeno na 63 pacijenta s definitivnim oblikom MS-e koji su imali stupanj fizičke onesposobljenosti na EDSS-i <5.0. Srednja dob tih bolesnika bila je 35.4 godina, a srednja duljina trajanja bolesti 5.8 godina. Pacijenti su bili podvrgnuti vrlo brojnoj neuropsihološkoj seriji testova kao i različitim tehnikama MR-e (mjerenje UVL-a na T2 i T1 sekvencijama, mjerenje MTR na MT, te određivanje normaliziranog VMS-e, tzv. "brain parenchymal fraction" [BPF]).¹⁶ Glede promjena UVL-a na T2 i T1 sekvencijama nije pronađena značajna razlika između kognitivno poremećenih i normalnih bolesnika. U 15 bolesnika (23.8%) s globalnim kognitivnim poremećajem srednji MTR NVSM-a na MT i BPF bili su značajnije smanjeni nego u kognitivno normalnih pacijenata (0.868 vs. 0.892, $p= 0.02$ do 0.0001). Analiza multiple regresije pokazala je da su jedine mjere na MR-i koje su neovisno prognozirale prisustvo kognitivnih poremećaja bile: BPF ($R= 0.89$, $p= 0.001$) i MTR NVSM-a ($R= 0.76$, $p= 0.012$). Rezultati našeg istraživanja su po prvi puta dokazali da je prisustvo kognitivnih poremećaja u pacijenata s niskim stupnjem fizičke onesposobljenosti i kratkom duljinom trajanja bolesti direktno povezano s difuznim mikroskopskim promjenama u mozgu. Gubitak moždane supstancije nije bio direktno povezan s difuznim promjenama na MT nalazima što ukazuje da se u ranim stadijima bolesti ta dva procesa mogu različito odvijati.

Tijekom dvije godine naša je skupina bolesnika pokazala značajnu progresiju fizičke onesposobljenosti. U pacijenata koji su progredirali ≥ 1.0 stupanj na EDSS-i (10 pacijenata) tijekom dvije godine, gubitak VMS-e bio je izrazito vidljiv. Štoviše, parcijalna korelacijska i multipla regresivna analiza pokazale su povezanost između promjene VMS-e i EDSS-e na

kraju istraživanja (Slika 6b). Ovi rezultati su suprotni nedavno publiciranim rezultatima studije Gea i suradnika³² te Foa i suradnika.³³ Spomenuti autori pronašli su relativno slabu korelaciju između EDSS-e i moždane atrofije tijekom godine dana. To su obrazložili razlogom da vjerojatno to vremensko razdoblje nije dovoljno dugo da bi se dokazala povezanost između razvoja moždane atrofije i promjene fizičke onesposobljenosti.

Iako postaje jasno da gubitak aksona i demijelinizacija^{45,46} pretežito pridonosi razvoju moždane atrofije u podmaklim stadijima bolesti, nije potpuno jasno da li je prije zahvaćena bijela ili siva supstancija mozga u ranim stadijima bolesti i u kojem stupnju. Naši rezultati, nakon dvije godine istraživanja, sugeriraju jasnu povezanost između neurološkog poremećaja i gubitka moždane supstancije i upućuju da oba poremećaja mogu biti uzrokovana istim patološkim supstratom: aksonalnim gubitkom koji vodi nepovratno u permanentni neurološki poremećaj. Parcijalna korelacijska analiza koja je pokazala očitu povezanost između VMS-e i UVL-a na T2 i T1 sekvencijama na početku istraživanja, te još snažniji korelacijski koeficijenti na kraju istraživanja, potvrđuju takva vjerovanja. Promjena UVL-a na T1 sekvenciji (direktni pokazatelj gubitka aksona) bila je jedina mjera, zajedno s EDSS-om, koja je neovisno prorekla promjenu moždane atrofije. Najvjerojatnije, razdoblje od godine dana nije bio dovoljno dugo da pokaže povezanost između moždane atrofije i promjene na EDSS-i na što se ukazivalo u ranijim istraživanjima.^{33,44}

Nedavna zapažanja o nepovratnoj transekciji aksona u ranoj fazi MS-e potvrdila su potrebu i važnost tretiranja bolesnika u najranijim stadijima bolesti. Upotreba lijekova koji mijenjaju tijek MS-e pokazala je protektivni učinak u različitim područjima kognitivnih disfunkcija.⁸⁸ Rudick i suradnici⁶⁸ su u bolesnika s RR oblikom MS-e, koji su bili na terapiji s IFN β -1a, uočili značajno smanjenje progresije moždane atrofije tijekom druge godine uzimanja tog lijeka. To je bilo prvo istraživanje koje je dokazalo pozitivnu ulogu imunomodulacijske terapije u sprečavanju progresivne atrofije mozga u MS-i. Rezultati ovog

istraživanja doprinijeli su nizu pozitivnih pomaka u primjeni imunomodulacijske terapije, kako u RR tako i u SP oblicima MS-e.

Naši rezultati upućuju da je gubitak moždane supstancije u ranoj fazi RR oblika MS-e jedan od temeljnih čimbenika odgovornih za progresiju fizičke onesposobljenosti i razvitak globalnog kognitivnog poremećaja. Zbog toga smatramo da u najranijim stadijima bolesti, bez obzira na kliničku simptomatologiju i stupanj fizičke onesposobljenosti, terapijom lijekovima (prvenstveno imunomodulacijskim) koji će mijenjati tijek bolesti treba započeti što je moguće ranije.

XI. ZAKLJUČAK

- U ranom stadiju RR oblika MS-e kognitivni poremećaji ovise puno više o razvoju moždane atrofije negoli o nakupljanju UVL-a na T2 i T1 sekvencijama
- Razvoj moždane atrofije (izražen gubitkom VMS-e) je temelj progresivnog nastajanja fizičke onesposobljenosti od najranijih stadija bolesti
- Gubitak VMS-e postaje vidljiv samo nakon duljih perioda praćenja
- Atrofija mozga je vjerojatno uzrokovana difuznim i ranim gubitkom aksona koji potiču progresiju neurološkog ispada i razvoj kognitivnih poremećaja
- Ovo istraživanje podržava mišljenje da imunomodulacijskom terapijom u RR obliku MS-e treba započeti što je moguće ranije.

XII. REFERENCIJE

1. Kurtzke JF. Epidemiology of multiple sclerosis. In: Vinken PJ, Bruyn GW i sur. (eds). Handbook of clinical neurology, revised series. Vol 3: Demyelinating diseases, Amsterdam: Elsevier, 1985; str. 259-287.
2. Kurtzke JF. Epidemiological evidence of multiple sclerosis as an infection. Clin Microbiol Rev 1993;6:328-427.
3. Zivadinov R, Iona L, Monti-Bragadin L, i sur. The use of standardized incidence and prevalence rates in epidemiological studies on MS. A meta-analysis study. Neuroepidemiology 2002 (in press).
4. Gronning M. Epidemiological aspects of multiple sclerosis. Doctoral thesis, 1994; str.1-53.
5. Bing RM, Reese H. Die multiple Slerose in der Nordwestschweiz. Med. Wochenstr. 1926;56:30-34.
6. Ellian M, Alonso A, Awad J, i sur. HLA association with multiple sclerosis in Sicily and in Malta. Dis Markers 1987;5:89-99.
7. Rosati G. Epidemiologia della Sclerosi Multipla. In: Rosati G, Granier E. (eds). Manuale di Neuroepidemiologia Clinica. La Nuova Italia Scientifica: Roma, 1990; str. 143-82.
8. Ebers GC, Lauer K, Risch NJ. A genetic basis for familial aggregation in multiple sclerosis. Nature 1995;377:150-151.
9. Compston DAS. Genetic suseptibility to multiple sclerosis. In: Compston DAS.(eds) McAlpine's Multiple Sclerosis, Third Edition. Churchill Livingstone: London-Edinburgh-New-York-Philadelphia-Sidney-Toronto, 1998; str 63-99.

10. Detels R. Case-control studies of multiple sclerosis. *Neuroepidemiology* 1982;1:115-123.
11. Beck RW, Cleary PA, Anderson MM JR, i sur. A randomized, controlled trial of corticosteroids in the treatment of acute optic neuritis. The Optic Neuritis Study Group. *N Engl J Med* 1993;326:581-588.
12. Zorzon M, Zivadinov R, Bosco A, i sur. Sexual dysfunction in Multiple Sclerosis. A case-control study. I. Frequency and comparisons of groups. *Mult Scler* 1999;5:418-427.
13. Zivadinov R, Zorzon M, Bosco A, i sur. Sexual dysfunction in Multiple Sclerosis. II. Correlation analysis. *Mult Scler* 1999;5:428-431.
14. Zorzon M, Zivadinov R, Monti Bragadin L, i sur. A longitudinal study of sexual function in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2001;187:1-5.
15. Zorzon M, Zivadinov R, Locatelli L, i sur. Sexual dysfunction in multiple sclerosis: brain magnetic resonance imaging and urodynamic findings. *Mult Scler* 2003 (in press).
16. Zivadinov R, De Masi R, Nasuelli D, i sur. Magnetic resonance imaging techniques and cognitive impairment in early phase of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neuroradiology* 2001;43:272-78.
17. Zivadinov R, Sepcic J, De Masi R, i sur. A longitudinal study of brain atrophy and cognitive disturbances in early phase of relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;70:773-80.
18. Zivadinov R, Monti Bragadin L, i sur. Magnetic resonance imaging techniques as predictors of cognitive impairment multiple sclerosis. *Nova Riv Neurol* 2001;11:35-49.

19. Zorzon M, De Masi R, Nasuelli D, i sur. Depression and anxiety in multiple sclerosis. A clinical and MRI study in 95 subjects. *J Neurol* 2001;248:416-21.
20. Zorzon M, Zivadinov R, Nasuelli D, I sur. Depressive symptoms and MRI changes in multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2002;9:491-96.
21. Zivadinov R, Zorzon M, Monti Bragadin L, Pagliaro G, Cazzato G. Olfactory loss in Multiple Sclerosis. *J Neurol Sci* 1999;168:127-130.
22. Zorzon M, Ukmar M, Monti Bragadin L, i sur. Olfactory dysfunction and extent of white matter abnormalities in multiple sclerosis. A clinical and MRI study. *Mult Scler* 2000;6:386-90.
23. McDonald WI, Edan G, Hartung HP, i sur. Recommended Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: Guidelines from the International Panel on the Diagnosis of Multiple Sclerosis. *Ann Neurol* 2001;50:121-127.
24. Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. *Neurology* 1996;46:907-911.
25. Sailer M, O'Riordan JI, Thompson AJ, i sur. Quantitative MRI in patients with clinically isolated syndromes suggestive of demyelination. *Neurology* 1999;52:599-606.
26. Brex PA, Ciccarelli O, O'Riordan J, i sur. A longitudinal study of abnormalities on MRI and disability from multiple sclerosis. *New J Eng Med*. 2002;346:158-64.
27. Barkhof F, Filippi M, Miller DH, i sur. Comparison of MR imaging criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite MS. *Brain* 1997;120:2059-2069.
28. Zivadinov R, Rudick RA, De Masi R, i sur. Effects of intravenous methylprednisolone on brain atrophy in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurology* 2001;57:1239-47.

29. van Walderveen MA, Kamphorst W, Scheltens P, i sur. Histopathologic correlate of hypointense lesions on T1-weighted spin echo MRI in multiple sclerosis. *Neurology* 1998; 50:1282-1288
30. van Wasberghe JHTM, Kamphorst W, De Groot JA, I sur. Axonal loss in multiple sclerosis lesions: magnetic resonance imaging insight into substrates of disability. *Ann Neurol* 1999; 46:747-754.
31. Zivadinov R, Zorzon M. Gadolinium enhancement and brain atrophy in multiple sclerosis. *J Neuroimaging* 2002;12:302-309.
32. Ge Y, Grossman RI, Udupa JK, i sur. Brain atrophy in relapsing remitting multiple sclerosis and secondary progressive multiple sclerosis: longitudinal quantitative analysis. *Radiology* 2000;214: 665-670.
33. Fox NC, Jenkins R, Leary SM, i sur. Progressive cerebral atrophy in MS. A serial study using registered, volumetric MRI. *Neurology* 2000;54:807-812.
34. Inglese M, Rovaris M, Giacomotti L, i sur. Quantitative brain volumetric analysis from patients with multiple sclerosis: a follow-up study. *J Neurol Sci* 1999;171:8-10.
35. Loseff NA, Wang L, Lai HM, i sur. Progressive cerebral atrophy in multiple sclerosis. A serial MRI study. *Brain* 1996;119:2009-2019.
36. van Buchem MA, Grossman RI, Armstrong C, i sur. Correlation of volumetric magnetization transfer imaging with clinical data in MS. *Neurology* 1998;50:1609-1617.
37. Filippi M, Ianucci G, Tortorella C, i sur. Comparison of clinical phenotypes using conventional and magnetization transfer MRI. *Neurology* 1999;52:588-94.
38. Richert NA and Frank JA. Magnetization transfer imaging to monitor clinical trials in multiple sclerosis. *Neurology* 1999;53:S29-S32.

39. Kito M, Goodkin DE, Bacchetti P, i sur. Magnetization transfer ratio in new MS lesions before and during therapy with IFN – beta 1a. *Neurology* 2000;54:1741-5.
40. Bosco A, Ukmar M, Longo R, i sur. Magnetization Transfer Ratio (MTR) delle lesioni captanti e non captanti il gadolinio nella SM. *Nuova Riv Neurol*, 1998;8:27-30.
41. Filippi M, Tortorella C, Rovaris M, i sur. Changes in the normal appearing brain tissue and cognitive impairment in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;68:157-161.
42. Davie CA, Hawkins CP, Barker GJ, i sur. Serial proton magnetic resonance spectroscopy in acute multiple sclerosis lesions. *Brain* 1994 ;117 :49-58.
43. Barkhof F, van Walderveen M. Characterization of tissue damage in multiple sclerosis by nuclear magnetic resonance. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 1999;354:1675-86.
44. Brex PA, Gomez-Ansa B, Parker GJ, i sur. Proton MR spectroscopy in clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 1999;166:16-22.
45. Ferguson B, Matyszak MK, Esiri MM, i sur. Axonal damage in acute multiple sclerosis lesions. *Brain* 1997;120:393-9.
46. Trapp BD, Peterson J, Richard BS, i sur. Axonal transection in the lesions of multiple sclerosis. *N Eng J Med* 1998;338:278-285.
47. Allison RS, Millar JHD. Prevalence and familial incidence of disseminated sclerosis. A report to the Northern Ireland Hospital authority on the results of a three-year survey. *Ulster Med* 1954;23(suppl 2):1-92.
48. Schumacher GA, Beebe G, Kibler RF, et al. Problems of experimental trials of therapy in multiple sclerosis-report by the Panel on Evaluation of Experimental Trials of Therapy in Multiple Sclerosis. *Ann NY Acad Sci* 1965;122:552-568.

49. Bauer HJ. Judgement of the validity of a clinical MS diagnosis. *Acta Neurol Scand* 1972;50(suppl 58):71-74.
50. McAlpine D, Lumsden CE, Acheson ED. Multiple sclerosis-a reappraisal. 2nd ed. Edinburgh: Churchill-Livingstone. 1972:101-103.
51. Rose AS, Ellison GW, Myers LW, Tourtellotte WW. Criteria for the clinical diagnosis of multiple sclerosis. *Neurology* 1976;26:20-22.
52. McDonald WI, Halliday AM. Diagnosis and classification of multiple sclerosis. *Br Med Bull* 1977;33:4-9.
53. Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, *i sur*. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol* 1983;12:227-231.
54. Thompson AJ, Montalban X, Barkhof F, *i sur*. Diagnostic criteria for primary progressive multiple sclerosis: a position paper. *Ann Neurol* 2000;47:831-835.
55. Rose AS, Kuzma JW, Kurtzke JF, Namerow NS, Sibley WA, Tourtellotte WW. Cooperative study in the evaluation of therapy in multiple sclerosis. ACTH vs. placebo--final report. *Neurology* 1970;20:1-59.
56. Durelli L, Cocito D, Riccio A, *i sur*. High-dose intravenous methylprednisolone in the treatment of multiple sclerosis: clinical-immunologic correlations. *Neurology* 1986;36:238-243.
57. Milligan NM, Newcombe R, Compston DA. A double-blind controlled trial of high dose methylprednisolone in patients with multiple sclerosis. I. Clinical effects. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1987;50:511-516.
58. Sellejberg F, Frederiksen JL, Nielsen PM, Olesen J. Double-blind, randomized, placebo-controlled study of oral high dose methylprednisolone in attacks of MS. *Neurology* 1998;51: 529-534.

59. Goodkin DE, Kinkel RP, Weinstock-Guttman B, i sur. A phase II study of i.v. methylprednisolone in secondary-progressive multiple sclerosis. *Neurology* 1998;51:239-45.
60. Bosco A, Moretti A, Zivadinov R, i sur. Long and short lasting side effects of recurrent administration of high doses of IVMP in MS: a study on 1527 courses. *Nuova Riv Neurol* 1999;9:122-131.
61. Zorzon M, Zivadinov R, Locatelli L, i sur. Methylprednisolone pulses and osteoporosis in relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neurol* 2002;249(S1):P547.
62. The IFN β 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;43:655-661.
63. Fernandez O, Antiquedad A, Arbizu T, i sur. Treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis with natural interferon beta: a multicenter, randomized clinical trial. *Mult Scler* 1995;Suppl 1:S67-9.
64. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group and the University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. Interferon beta-1b in the treatment of multiple sclerosis: Final outcome of the randomized controlled trial. *Neurology* 1995;45:1277-1285.
65. Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, and the Multiple Sclerosis Collaborative Research Group. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1996;39:285-294.
66. PRISMS Study Group. Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon β -1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. *Lancet*. 1998;352:1498-1504.
67. PRISMS Study Group. PRISMS-4: long-term efficacy of interferon-beta-1a in relapsing MS. *Neurology* 2001;56:1628-1636.

68. Rudick RA, Fisher E, Lee JC, i sur. and the Multiple Collaborative Research Group. Use of the brain parenchymal fraction to measure whole brain atrophy in relapsing-remitting MS. *Neurology* 1999;53:1698-1704.
69. European Study Group on Interferon-beta-1b in Secondary Progressive MS. Placebo-controlled multicentre randomized trial of interferon-beta-1b in secondary progressive multiple sclerosis. *Lancet* 1998;352:1491-97.
70. SPECTRIMS Study Group. Randomized controlled trial of interferon-beta-1a in secondary progressive MS. Clinical results. *Neurology* 2001;56:1496-504.
71. Cohen JA, Cutter JS, Fischer AD for the Impact investiagtors. Benefit of interferon-beta-1a on MSFC progression in secondary progressive MS. *Neurology* 2002;59:697-687.
72. Comi G, Filippi M, Barkhof F, and The Early Treatment of Multiple Sclerosis Study Group. Effect of early interferon treatment on conversion to definite multiple sclerosis: a randomized study 2001;357:1576-82.
73. Jacobs LD, Beck RW, Simon JH, i sur. and the CHAMPS Study Group. Intramuscular interferon beta-1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2000;343:898-90.
74. Goodin DS, Frohman EM, Garmany GP, i sur. Disease modifying therapies in multiple sclerosis. Report of Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the MS Council for Clinical Practice Guidelines. *Neurology*;2002;2:169-178.
75. Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, I sur. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 1995;45:1268-76.

76. Johnson KP, Brooks BR, Ford CC, i sur. and the Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. Sustained clinical benefits of glatiramer acetate in relapsing multiple sclerosis patients observed for 6 years. *Mult Scler* 2000;6:255-266.
77. Fischer JS, Foley FW, Aikens JA, i sur. What do we really know about cognitive dysfunction, affective disorders, and stress in multiple sclerosis? A practitioner's guide. *J Neurol Rehab* 1994;8:151-164.
78. Heaton RK, Nelson LM, Thompson DS, i sur. Neuropsychological findings in relapsing-remitting and chronic progressive multiple sclerosis. *J Consult Clin Psychol* 1985;53:103-110.
79. Rao SM, Leo GJ, Bernardin L, i sur. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis: Frequency, patterns and prediction. *Neurology* 1991;41:685-691.
80. Parsons OA, Hammeke TA, McQuillen MP. Impairment of abstracting ability in multiple sclerosis. *J Nerv Ment Dis* 1957;125:221-224.
81. Staples D, Lincoln NB. Intellectual impairment in multiple sclerosis and its relation to functional abilities. *Rheumatol Rehab* 1979;18:153-160.
82. Bertando P, Maffei C, Ghezzi A. A study of neuropsychological alterations in multiple sclerosis. *Acta Psychiatrica Belgique* 1983;88:13-21.
83. Peyser JM, Edwards RR, Poser CM, Felskov SB. Cognitive function in patients with multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1980;37:577-579.
84. Rao SM, Hammeke TA, McQuillen MP, Khatry BO, Loyd D. Memory disturbance in chronic progressive multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1984;41:625-631.
85. De Smedt L, Severtts M, Geutjens J, Medaer R. Intellectual impairment in multiple sclerosis. In: Gonsette RF, Delmotte P, i sur. (eds). *Immunological and clinical aspects of multiple sclerosis*. Lancaster: MTP Press Limited, 1984; str. 342-345.

86. Lyon-Caen O, Jourent R, Hauser S, Chaunu MP, Benoit N, Widlocher D. Cognitive functions in recent onset demyelinating diseases. *Arch Neurol* 1986;43:1138-1141.
87. Fischer JS. Using the Wechsler Memory Scale-Revised to detect and characterize memory deficits in multiple sclerosis. *Clin Neuropsychol* 1988;2:149-172.
88. Fischer JS, Priore LD, Jacobs LD, et al and Multiple Sclerosis Collaborative Research Group. Neuropsychological effects of interferon-beta 1-a in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2000;48:885-892.
89. Cummings JL, Benson DF. Subcortical dementia: Review of an imaging concept. *Arch Neurol* 1984;41:874-879.
90. Amato MP, Ponziani G, Pracucci G, et al. Cognitive impairment in early onset multiple sclerosis. Pattern, predictors, and impact on everyday life in a 4-year follow-up. *Arch Neurol* 1995;52:168-172.
91. Grant I, McDonald WI, Trimble MR, et al. Deficient learning and memory in early and middle phases of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1984;47:250-255.
92. Beatty WW, Goodkin DE, Monson N, Beatty PA. Anterograde and retrograde amnesia in patients with chronic-progressive multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1988;45:611-619.
93. Minden SL, Moes EJ, Orav J, Kaplan E, Reich P. Memory impairment in multiple sclerosis. *J Clin Exp Neuropsychol* 1989;11:566-586.
94. Wishart H, Sharpe D. Neuropsychological aspects of multiple sclerosis: A quantitative review. *J Clin Exp Neuropsychol* 1997;6:810-824.
95. Rao SM, Grafman J, DiGulio D, et al. Memory dysfunction in multiple sclerosis: Its relation to working memory, semantic, encoding, and implicit learning. *Neuropsychology* 1993;7:364-374.

96. DeLuca J, Gaudino EA, Diamond BJ, Christodoulou C, Engel RA. Acquisition and storage deficits in multiple sclerosis. *J Clin Exp Neuropsychol* 1998;20:376-390.
97. Arnett PA, Rao SM, Grafman J, i sur. Executive functions in multiple sclerosis: An analysis of temporal ordering, semantic encoding, and planning abilities. *Neuropsychology* 1997;11:535-544.
98. Beatty WW, Wilbanks SL, Blanko CR, Hames KA, Tivis R, Paul RH. Memory disturbances in multiple sclerosis. Reconsideration of patterns of performance on the Selective Reminding test. *J Clin Exp Neuropsychol* 1996;18:56-62.
99. Paul RH, Blanco CR, Hames KA, Beatty WW. Autobiographical memory in multiple sclerosis. *J Int Neuropsychol Soc* 1997;3:246-251.
100. Beatty WW, Goodkin DE, Monson N, Beatty PA. Implicit learning in patients with chronic progressive multiple sclerosis. *Int J Clin Neuropsychol* 1990;12:166-72.
101. Franklin GM, Heaton RK, Nelson LM, Filley CM, Seibert C. Correlation of neuropsychological and MRI findings in chronic/progressive multiple sclerosis. *Neurology* 1988; 8:1826-1829.
102. Kujala P, Portin R, Revonsuo A, Ruutiainen J. Automatic and controlled information processing in multiple sclerosis. *Brain* 1994;117:1115-1126.
103. Callanan MM, Logsdail SJ, Ron MA, Warrington EK. Cognitive impairment in patients with clinically isolated lesions of the type seen in multiple sclerosis. *Brain* 1989;112:361-374.
104. Kail R. Speed of information processing in patients with multiple sclerosis. *J Clin Exp Neuropsychol* 1998;20:98-106.
105. Litvan I, Grafman J, Venderell P, i sur. Multiple memory deficits in patients with multiple sclerosis. Exploring the working memory system. *Arch Neurol* 1988;45:607-610.

106. Litvan I, Grafman J, Vendrell P, Martinez JM. Slowed information processing in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1988;45:281-285.
107. Paul RH, Beatty WW, Schneider R, Blanco C, Hames K. Impairments of attention in individuals with multiple sclerosis. *Mult Scler* 1998;4:433-439.
108. Jennekens-Schinkel A, Sanders CM, Lanser JBK, van der Velde EA. Reaction time in ambulant multiple sclerosis patients: Part II. Influence of task complexity. *J Neurol Sci* 1988;85:187-196.
109. Camp SJ, Stevenson VL, Thompson AJ, i sur. Cognitive function in primary progressive and transitional progressive multiple sclerosis. A controlled study with MRI correlates. *Brain* 1999;122:1341-1348.
110. Rao SM, St. Aubin-Fabert P, Leo GJ. Information processing speed in patients with multiple sclerosis. *J Clin Exp Neuropsychol* 1989;11:471-477.
111. Beatty WW, Goodkin DE, Monson N, Beatty PA, Hertsgaard D. Cognitive disturbance in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1989;46:1113-1119.
112. Foong J, Rozewicz L, Quaghebeur G, i sur. Executive functions in multiple sclerosis. The role of frontal lobe pathology. *Brain* 1997;120:15-26.
113. Beatty WW, Monson N. Problem solving by patients with multiple sclerosis: Comparison of performance on the Wisconsin and California Card Sorting Tests. *J Int Neuropsychol Soc* 1996;2:134-140.
114. Kujala P, Portin R and Ruutiainen J. Memory deficits and early cognitive deterioration in MS. *Acta Neurol Scand* 1996;93:329-335.
115. Beatty WW, Monson N. Picture and motor sequencing in multiple sclerosis. *J Clin Exp Neuropsychol* 1994;16:165-172.

116. Armstrong C, Onishi K, Robinson K, i sur. Serial position and temporal cue effects in multiple sclerosis: two subtypes of defective memory mechanisms. *Neuropsychologia* 1996;34:853-862.
117. Beatty WW. Memory and frontal lobe dysfunction in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 1993;115(S):38-41.
118. Troyer AK, Fisk JD, Archibald CJ, Ritvo PG, Murray TJ. Conceptual reasoning as a mediator of verbal recall in patients with multiple sclerosis. *J Clin Exp Neuropsychol* 1996;18:211-219.
119. Van den Burg W, van Zomeren AH, Minderhoud JM, Prange AJA, Meijer NSA. Cognitive impairment in patients with multiple sclerosis and mild physical disability. *Arch Neurol* 1987;44:494-501.
120. Pelosi L, Geesken JM, Holly M, Hayward M, Blumhardt LD. Working memory impairment in early multiple sclerosis: Evidence form an event-related potential study of patients with clinically isolated myelopathy. *Brain* 1997;120:2039-2058.
121. Pugnetti L, Mendozzi L, Motta A, i sur. MRI and cognitive patterns in relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 1993;115: S59-65.
122. Achiron A, Ziv I, Djaldetti R, Goldberg H, Kuritzky A, Melamed E. Aphasia in multiple sclerosis: Clinical and radiologic correlations. *Neurology* 1992;42:2195-2197.
123. Kujala P, Portin R, Ruutiainen J. Language functions in incipient cognitive decline in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 1996;141:79-86.
124. Mariani C, Farina E. Neuropsychological assesement in multiple sclerosis: a follow-up study with magnetic resonance imaging. *J Neurol* 1991;238: 395-400.
125. Hohol MJ, Gutmann CRG, Orav J, i sur. Serial neuropsychological assessment and magnetic resonance imaging analysis in multiple sclerosis *Arch Neurol* 1997;54:1018-1025.

126. Feinstein A, Kartsoubis LD, Miller DH, Youl BD, Ron MA. Clinically isolated lesions of the type seen in multiple sclerosis: a cognitive, psychiatric, and MRI follow up study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55: 869-876.
127. Kujala P, Portin R, Ruutiainen J. The progress of cognitive decline in multiple sclerosis. A controlled 3-year follow-up. *Brain* 1997;120:289-270.
128. Feinstein A, Ron M, Thompson A. A serial study of psychometric and magnetic resonance imaging changes in multiple sclerosis. *Brain* 1993;116:569-602.
129. Amato MP, Ponziani G, Siracusa G, Sorbi S. Cognitive dysfunction in early-onset multiple sclerosis: a reappraisal after 10 years. *Arch Neurol* 2001;58:1602-1606.
130. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983;33:1444-1452.
131. Marsh GG. Disability and intellectual function in multiple sclerosis patients. *J Nerv Ment Dis* 1985;168:758-762.
132. Ron MA, Callanan MM, Warrington EK. Cognitive abnormalities in multiple sclerosis: a psychometric and MRI study. *Psychol Med* 1991;21:59-68.
- 12.
133. Huber SJ, Bornstein RA, Rammohan KW, i sur. Magnetic resonance imaging correlates of neuropsychological impairment in multiple sclerosis. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1992;4:152-158.
134. Beatty PA, Gange JJ. Neuropsychological aspects of multiple sclerosis. *J Nerv Ment Dis* 1977;164:42-50.
135. Cohen JA, Cutter GR, Fischer JS, i sur. Use of the Multiple Sclerosis Functional Composite as an Outcome Measure in a Phase 3 Clinical Trial. *Arch Neurol* 2001;58:961-967.

136. Rudick RA, Cutter G, Baier M, i sur. Use of the Multiple Sclerosis Functional Composite to predict disability in relapsing MS. *Neurology* 2001;56:1324-1330.
137. De Luca J, Barbieri-Berger S, Johnson SK. The nature of memory impairments in multiple sclerosis: acquisition versus retrieval. *J Clin Exp Neuropsychol* 1994;16:183-189.
138. Rao SM, Hammeke TA, Speech TJ. Wisconsin Card Sort Test performance in relapsing-remitting and chronic-progressive multiple sclerosis. *J Consult Clin Psychol* 1987;55:263-265.
139. Goodkin DE, Hertsagaard D, Rudick RA. Exacerbation rates and adherence to disease type in a prospectively followed-up population with multiple sclerosis. Implication for clinical trial. *Arch Neurol* 1989;46:1107-1112.
140. Beatty WW, Goodkin DE Hertsagaard D, Monson N. Clinical and demographic predictors of cognitive performance in MS. Do diagnostic type, disease duration and disability matter? *Arch Neurol* 1990;47:305-308.
141. Rao SM, Leo GJ, Haughton VM, Aubin-Faubert PST, Bernardin L. Correlation of magnetic resonance imaging with neuropsychological testing in multiple sclerosis. *Neurology* 1989;39:161-166.
142. Swirsky-Sacchetti T, Mitchell DR, i sur. Neuropsychological and structural brain lesions in multiple sclerosis: A regional analysis. *Neurology* 1992;42:1291-1295.
143. Miller DH, Grossman RI, Reingold SC, i sur. The role of magnetic resonance techniques in understanding and managing multiple sclerosis. *Brain* 1998;121:3-24
144. Paulesu E, Perani D, Fazio F, et al. Functional basis of memory in multiple sclerosis: a (¹⁸F) FDG PET study. *Neuroimage* 1996;4:87-96.
145. Rovaris M, Filippi M, Falautano M, i sur. Relation between MR abnormalities and patterns of cognitive impairment in multiple sclerosis. *Neurology* 1998;50:1601-1608.

146. Foong J, Phill M, Rozewicz L, i sur. Correlates of executive function in multiple sclerosis. The use of magnetic resonance spectroscopy as an index of focal pathology. *J Neuropsych and Clin Neurosci* 1999;11:45-50.
147. Anzola GP, Bevilacqua L, Cappa SF, i sur. Neuropsychological assesement in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis and mild functional impairment: correlation with magnetic resonance imaging. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990;53:142-145.
148. Comi G, Filippi M, Martinelli V, i sur. Brain magnetic resonance imaging correlates o cognitive impairment in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 1993;115:S66-73.
149. Pozzilli C, Passafiume D, Bernardi S, i sur. SPECT, MRI and cognitive functions in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991;54:110-115.
150. Damian MS, Schilling G, Bachmann G, i sur. White matter lesions and cognitive deficits: relevance of lesion pattern? *Acta Neurol Scand* 1994;90:430-436.
151. Comi G, Rovaris M, Falautano M, i sur. A multiparametric MRI study of frontal lobe dementia in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 1999;171:135-144.
152. Rovaris M, Filippi M, Minicucci L, i sur. Cortical/subcortical disease burden and cognitive impairment in patients with multiple sclerosis. *Am J Neuradiol* 2000;21:402-408.
153. Miki Y, Grossman RI, Udupa JK, i sur. Isolated U-fiber involvement in MS. Preliminary observation. *Neurology* 1998;50:1301-1306.
154. Brooks DJ, Leendrs KL, Head G, Marshall J, Legg NJ, Jones T. Studies on regional cerebral oxygen utilisation and cognitive function in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1984;47:1182-1191.
155. Blikenberg M, Rune K, Jensen CV, i sur. Cortical cerebral metabolism correlates with MRI lesion load and cognitive dysfunction in MS. *Neurology* 2000;54:558.564.

156. Hoing LS, Ramsay RE, Sheremata WA. Event-related potential P300 in multiple sclerosis. Relation to magnetic resonance imaging and cognitive impairment. *Arch Neurol* 1992;49:44-50.
157. Beatty WW, Goodkin DE. Screening for cognitive impairment in multiple sclerosis. An evaluation of the Mini Mental State Examination. *Arch Neurol* 1990;47:297-301.
158. Leo GJ, Rao SM. Effects of intravenous physostigmine and lecithin on memory loss in multiple sclerosis. Report of a pilot study. *J Neurol Rehab* 1988;2:123-129.
159. Unverzagt FW, Rao SM, Antuono P. Oral physostigmine in the treatment of memory loss in multiple sclerosis. *J Clin Exp Neuropsychol* 1991;13:74.
160. Green YM, Tariot PN, Wishart H, i sur. A 12-week, open trial of donepezil hydrochloride in multiple sclerosis patients associated cognitive impairments. *J Clin Psychopharmacol* 2000;20:350-356.
161. Geisler MW, Sliwinski Coyle PK, Masur DM, Doscher C, Krupp LB. The effects of amantadine and pemoline on cognitive functioning in multiple sclerosis. A pilot study. *Arch Neurol* 1996;53:185-188.
162. Smits RCF, Emmen HH, Bertelsmann FW, Kulig BM, van Loenen AC, Polman CH. The effects of 4-aminopyridine on cognitive function in patients with multiple sclerosis. A pilot study. *Neurology* 1994;44:1701-1705.
163. Multiple Sclerosis Syudy Group. Efficacy and toxicity of cyclosporine in chronic progressive multiple sclerosis: A randomized, double-blinded, placebo controlled clinical trial. *Ann Neurol* 1990;27:591-605.
164. Goodkin DE, Fischer JS. Treatment of multiple sclerosis with methotrexate. In: Goodkin DE, Rudick RA, I sur. (eds). *Treatment of Multiple Sclerosis: Advances in Trial Design, Results and Future Perspectives*. London: Springer, 1996: str. 251-287.

165. Pliskin NH, Hamer DP, Goldstein DS, i sur. Improved delayed visual reproduction test performance in multiple sclerosis patients receiving interferon β -1b. *Neurology* 1996;47:1463-1468.
166. Weinstein A, Schwid SR, Schiffer RB, McDermott MP, Giang DW, Goodman AD. Neuropsychological status in multiple sclerosis after treatment with glatiramer acetate (Copaxone). *Arch Neurol* 1999;56:319-324.
167. Olivieri RL, Sibilgia G, Valentino P, Russo C, Romeo N, Quattrone A. Pulsed methylprednisolone induces a reversible impairment of memory in patient with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 1998;97:366-369.
168. Plohman AM, Kappos L, Ammann W, i sur. Computer assisted retraining of attentional impairments in patients with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;64:455-462.
169. Jonsson A, Kofritzen EM, Heltberg A, Ravnborg MH, Byskov-Ottosen E. Effects of neuropsychological treatment in patients with multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 1993;88:394-400.
170. Rodgers D, Khoo K, MacEachen M, Oven M, Beatty WW. Cognitive therapy for multiple sclerosis: A preliminary study. *Altern Ther Health Med* 1996;2:70-74.
171. Simon JH, Jacobs LD, Champion M, i sur. Magnetic resonance studies of intramuscular interferon β -1a for relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1998; 43:79-87.
172. Li DKB, Paty DW and the UBC MS/MRI Analysis Research Group and the PRISMS Study Group. Magnetic resonance imaging results of the PRISMS trial: A randomized, double-blind, placebo-controlled study of interferon β -1b in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1999;46:197-206.

173. Miller DH, Molyneaux PD, Barker GJ, i sur. and the European Study Group on interferon β -1b in secondary progressive multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1999;46:850-859.
174. Foong J, Rozewicz L, Chong WK, i sur. A comparison of neuropsychological deficits in primary and secondary progressive multiple sclerosis *J Neurol* 2000;247:97-101.
175. Rovaris M, Filippi M. MRI correlates of cognitive dysfunction in multiple sclerosis patients. *J Neurovirol* 2000;2:S172-S175.
176. Moriarty DM, Blackshaw JA, Talbot PR, i sur. Memory dysfunction in multiple sclerosis corresponds to juxtacortical lesion load on fast fluid-attenuated inversion recovery MR images. *Am J Neuroradiol* 1999;20:1956-1962.
177. Fulton JC, Grossman RI, Udupa J, i sur. MR lesion load and cognitive function in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Am J neuroradiol* 1999;20:1951-1955.
178. Mattioli F, Cappa SF, Cominelli C, i sur. Serial study of neuropsychological performance and gadolinium-enhanced MRI in MS. *Acta Neurol Scand* 1993;87:465-468.
179. Aikens JE, Fischer JS, Namey M, i sur. A replicated prospective investigation of life stress, coping and depressive symptoms in multiple sclerosis. *J Behav Med* 1997;20:433-445.
180. Comi G, Martinelli V, Locatelli T, i sur. Neurophysiological and cognitive markers of disease evolution in multiple sclerosis. *Mul Scler* 1998;4:260-265.
181. Mastronardo G, Rocca MA, Ianucci G, i sur. A longitudinal MR study of the presymptomatic phase in a patient with clinically definite multiple sclerosis. *Am J Neuroradiol* 1999;20:1268-72.

182. Folstein M, Folstein S and MC Hugh P. Mini Mental State: a practical method for grading the cognitive state of patients for clinician. *J Psychiatr. Res.* 1975;12:189-198.
183. Raven JC. (eds). *Guide to the Standard Progressive Matrices*. London: HK Lewis, 1960.
184. FIM VERSION 4.0. *Guide for the uniform data set for medical rehabilitation (Adult-FIM), version 4.0*. Buffalo (NY) 14214: State University of New York at Buffalo 1994.
185. Gronwell DMA. Paced auditory serial-addition task: a measure of recovery from concussion. *Percept Mot Skills* 1977;44:367-373.
186. Stroop JR. Studies of interference in serial verbal reactions. *J Exp Psychol* 1935 ;18:643-662.
187. Wechsler D. *Manual for the Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised*. New York: Psychological Corporation, 1981.
188. Paradis M, Baruzzi A and Canzanella MA. *Test per l'afasia in un bilingue*. Hillsdale NY: Erlbaum, 1990.
189. Patti F, Failla G, Ciancio MR, i sur. Neuropsychological, neuroradiological and clinical findings in multiple sclerosis. A 3 year follow-up study. *Eur J Neurol* 1998;5:283-286.
190. Beatty WW, Goodkin DE. Screening for cognitive impairment in multiple sclerosis. An evaluation of the Mini Mental State Examination. *Arch Neurol* 1990;47:297-301.
191. Spinnler H and Tognoni G. *Standardizzazione e taratura italiana di test neuropsicologici*. Milan: Masson, 1987.
192. Feinstein A, Youl B, Ron MA. Psychometric, psychiatric and MRI abnormalities in acute optic neuritis. *Brain* 1992;115:1403-1415.
193. Hamilton M. Development of a rating scale for primary depressive illness. *Br. J. Soc. Clin. Psychol.* 1967;6:278-296.

194. Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. *Br. J. Med. Psychol.* 1959;32:50.
195. Miller DH, Barkhof F, Berry I, i sur. Magnetic resonance imaging in monitoring the treatment of multiple sclerosis: Concerted Action Guidelines. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991;54:683-688.
196. Grimaud J, Lai M, Thorpe JW, i sur. Quantification of MRI lesion load in multiple sclerosis: a comparison of three computer-assisted techniques. *Magn Reson Imaging* 1996;14:495-505.
197. Rovaris M, Filippi M, Calori G, i sur. Intra-observer reproducibility in measuring new MR putative markers of demyelination and axonal loss in multiple sclerosis: a comparison with conventional T2-weighted images. *J Neurol* 1997;244:266-270.
198. McCarthy K, Warrington E. *Cognitive neuropsychology: A Clinical Introduction.* Orlando: Academic Press, 1990.

Skraćenice

- Adrenokortikotropni hormon (ACTH)
- Analiza varijance (ANOVA)
- Bilingual Aphasia Test (BAT)
- Brain parenchymal fraction (BPF)
- Cerebro-spinalni likvor (CSL)
- Conventional spin echo (CSE)
- Koeficijent varijacije (KV)
- Klinički izolirani sindrom (KIS)
- Expanded Disability Status Scale (EDSS)
- Evocirani potencijali (EP)
- Functional Independence Measure (FIM)
- Hamilton Anxiety Rating Scale (HARS)
- Hamilton Depression Rating Scale (HDRS)
- Histokompatibilni antigen (HLA)
- Interferon-beta (IFN β)
- Magnetization transfer (MT)
- Magnetization transfer ratio (MTR)
- Magnetska rezonancija (MR)
- Metilprednizolon (MP)
- Mililitri (ml)
- Miljun internacionalnih jedinica (MIJ)
- Mini Mental State Examination (MMSE)
- Multipla skleroza (MS)
- Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC)

N-acetil aspartat (NAA)

Normalno vidljiva supstancija mozga (NVSM)

Optic Neuritis Treatment Trial (ONTT)

Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT)

Positrona-emisijska tomografija (PET)

Primarno-progresivan (PP)

Progresivno-remitentni (PR)

Promjer korpus kalozuma (KPP)

Recidivno-remitentan (RR)

Sekundarno-progresivan (SP)

Spin echo (SE)

Središnji živčani sustav (SŽS)

Standard Raven Progressive Matrices (SRPM)

Stroop Color Word Interference Test (STROOP)

Ukupni volumen lezija (UVL)

Volumen moždane supstancije (VMS)

Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised (WAIS-R)

Životopis

Robert Živadinov rođen je u Rijeci 1. veljače 1968. godine. Na Sveučilištu u Rijeci upisao je Medicinski fakultet 1987., te na istom diplomirao 1993. godine. Iste godine započeo je na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Rijeci poslijediplomski studij iz kliničke patofiziologije središnjeg živčanog sustava, te na istom magistrirao 1995. godine s temom "Incidencija i prevalencija bolesti motornog neurona u Primorsko goranskoj županiji, Hrvatska, 1984-1993. Preliminarno istraživanje".

U Centru za dijagnozu i terapiju multiple skleroze, Odjela za internu medicinu i neurologiju Sveučilišta u Trstu radi od 1993. godine. Na istom Odjelu je i specijalizirao neurologiju 1999. godine.

PROFESIONALNI ŽIVOTOPIS

- 1999 **Istraživačka stipendija za multiplu sklerozu:** "Magnetic resonance imaging techniques and cognitive impairment in early phase of relapsing-remitting multiple sclerosis"
Konzorcij za međunarodni razvoj, Sveučilište u Trstu, Italija
- 1995-1999 **Usavršavanje u području multiple skleroze**
Centar za dijagnozu i terapiju multiple skleroze, Odjel za internu medicinu i neurologiju, Sveučilište u Trstu, Italija
- 2000 **Druga nagrada za najbolju usmenu komunikaciju**
XVI. kongres Evropskog komiteta za liječenje i istraživanje multiple skleroze, Tuluz (Francuska), 9. rujan 2000. godine
- 2001 **Potikerova stipendija za istraživanje u multiploj sklerozi** "Normalized vs absolute brain atrophy measures in Multiple Sclerosis"
Mellen Center, Cleveland Clinic Foundation, Cleveland, Ohio (USA), 1. do 30. ožujka 2001. godine
- 2001 **Nagrada "travel grant" za mlade istraživače**
11th meeting of European Neurological Society, Paris (France), 21. do 25. travnja 2001. godine
- 2000-2001 **Istraživačka stipendija za multiplu sklerozu:** "Virus-specific serum antibodies in Multiple Sclerosis. Correlation with brain and spinal cord MRI parameters"
Konzorcij za međunarodni razvoj, Sveučilište u Trstu, Italija
- 2001 **Nagrada za najbolje poster predstavljanje iz neuroimunologije**
Treći neurološki hrvatski kongres, Rijeka (Hrvatska), 10. do 13. listopada 2001. godine
- 2002 **Nagrada "travel grant" za mlade istraživače**
12th meeting of European Neurological Society, Berlin (Germany), 22. do 26. lipnja 2002. godine.
- 2002 **Nagrada "travel grant" za mlade istraživače**
XVIII. kongres Evropskog komiteta za liječenje i istraživanje multiple skleroze i VII. Godišnji skup Američkog komiteta za liječenje i istraživanje multiple skleroze, Baltimor (Maryland, USA), 18. do 21. rujna 2002. godine
- 2002-2003 **Istraživačka stipendija za multiplu sklerozu:** "Does cytomegalovirus antibodies positivity predicts a better clinical and radiological outcome in multiple sclerosis patients? A 2-year follow-up study"
Konzorcij za međunarodni razvoj, Sveučilište u Trstu, Italija
- 2002-2003 **Istraživačka stipendija za multiplu sklerozu:** "A longitudinal study of virus-specific serum antibodies and MRI parameters in Multiple Sclerosis."
Sveučilište u Trstu, Italija

ČLANSTVA

European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis
American Academy of Neurology
European Neurological Society
Italian Neurological Society
Croatian Neurological Society
Neurological Society of Triveneto
American Neuroimaging Association

PUBLIKACIJE

ORIGINALNI ČLANCI

(CC)- Current Contents

1. ZIVADINOV R, JURJEVIC A, WILLHEIM K, BIASUTTI E, CAZZATO G, ZORZON M.
Incidence and prevalence of motor neuron disease in Coastal and Mountainous Region, Croatia, 1984-1993. A preliminary survey.
Europ J Neurol 1997;4:376-381. (CC)
2. BOSCO A, CAZZATO G, ANTONELLO RM, TORRE P, CARRARO N, CAPUS L, ZIVADINOV R, MONTI BRAGADIN L.
Il trattamento ciclico con megadosi di MPS in pazienti con SM a decorso recidivante-remittente. Valutazione clinica a 3 anni.
Nuova Riv Neurol, 1997;7(4):131-138.
3. ZIVADINOV R, JURJEVIC A, WILLHEIM K, CAZZATO G, ZORZON M.
Incidence and prevalence of Myasthenia Gravis in the County of the Coast and Gorski Kotar, Croatia, 1976 through 1996.
Neuroepidemiology 1998;17:265-272. (CC)
4. BOSCO A, UKMAR M, LONGO R, STIVAL B, ZIVADINOV R, MORETTI R, MONTI BRAGADIN L, ANTONELLO RM, CAZZATO G.
Magnetization transfer ratio (MTR) delle lesioni captanti e non captanti il gadolinio nella SM.
Nuova Riv Neurol, 1998;8 (1):27-30.
5. ANTONELLO RM, MORETTI R, TORRE P, ZIVADINOV R, MONTI BRAGADIN L, BOSCO A, CAZZATO G.
Gabapentin as a drug therapy of intractable hiccup.
Nuova Riv Neurol 1998;8(4):119-121.
6. ANTONELLO R.M, MORETTI R, TORRE P, ZIVADINOV R, MONTI BRAGADIN L, BOSCO A, CAZZATO G.
Glossopharyngeal neuralgia and gabapentin treatment.
Nuova Riv Neurol, 1998;8(6):176-179.
7. CAZZATO G, ANTONELLO RM, ZORZON M, TORRE P, ZIVADINOV R, MORETTI R, MONTI BRAGADIN L, DE MASI R, NASUELLI D.
Il trattamento della sclerosi a placche: il presente ed il futuro.
Rec Prog Med 1999;90(10):538-544. (CC)
8. ZORZON M, ZIVADINOV R, BOSCO A, MONTI BRAGADIN L, MORETTI R, BONFIGLI L, MORASSI P, IONA L.G, CAZZATO G.
Sexual dysfunction in Multiple Sclerosis. A case-control study. I. Frequency and comparisons of groups.
Mult Scler 1999;5(6):418-427. (CC)
9. ZIVADINOV R, ZORZON M, BOSCO A, MONTI BRAGADIN L, MORETTI R, BONFIGLI IONA LG, CAZZATO G.
Sexual dysfunction in Multiple Sclerosis. II. Correlation analysis.

Mult Scler 1999;5(6):428-431. (CC)

10. ZIVADINOV R, ZORZON M, MONTI BRAGADIN L, PAGLIARO G, CAZZATO G.
Olfactory loss in Multiple Sclerosis.

J Neurol Sci 1999;168(2):127-130. (CC)

11. BOSCO A, MORETTI A, ZIVADINOV R, MONTI BRAGADIN L, ANTONELLO RM,
TORRE P, CAZZATO G, ZORZON M.

Long and short lasting side effects of recurrent administration of high doses of MPS in MS: a study on 1527 courses.

Nuova Riv Neurol 1999;9(4):122-131.

12. ZORZON M, UKMAR M, MONTI BRAGADIN L, ZANIER F, ANTONELLO RM,
CAZZATO G, ZIVADINOV R.

Olfactory dysfunction and extent of white matter abnormalities in multiple sclerosis. A clinical and MRI study.

Mult Scler 2000;6:386-90. (CC)

13. ZIVADINOV R, DE MASI R, NASUELLI D, MONTI BRAGADIN L, UKMAR M, POZZI
MUCCELLI RS, GROP R, CAZZATO G, ZORZON M.

Magnetic resonance imaging techniques and cognitive impairment in early phase of relapsing-remitting multiple sclerosis.

Neuroradiology 2001;43:272-78. (CC)

14. ZIVADINOV R, SEPCIC J, DE MASI R, NASUELLI D, MONTI BRAGADIN L, TOMMASI
MA, ZAMBITO MARSALA S, MORETTI R, BRATINA A, UKMAR M, POZZI MUCCELLI
RS, GROP A, CAZZATO G, ZORZON M

A longitudinal study of brain atrophy and cognitive disturbances in early phase of relapsing-remitting multiple sclerosis.

J Neurol Neurosurg Psychiatry 2001;70:773-80. (CC)

15. ZIVADINOV R, MONTI BRAGADIN L, NASUELLI D, DE MASI R, UKMAR M., POZZI-
MUCCELLI RS, ANTONELLO RA, CAZZATO G, ZORZON M.

Magnetic resonance imaging techniques as predictors of cognitive impairment multiple sclerosis

Nova Riv Neurol 2001;11(2):35-49.

16. ZORZON M, DE MASI R, NASUELLI D, UKMAR M, POZZI MUCCELLI RS, CAZZATO
G, BRATINA A, ZIVADINOV R.

Depression and anxiety in multiple sclerosis. A clinical and MRI study in 95 subjects.

J Neurol 2001;248(5):416-21. (CC)

17. ZORZON M, ZIVADINOV R, MONTI BRAGADIN L, MORETTI R, DE MASI R,
NASUELLI D, CAZZATO G.

A longitudinal study of sexual function in multiple sclerosis.

J Neurol Sci 2001;187(1-2):1-5. (CC)

18. MORETTI R, BAVA A, TORRE P, ANTONELLO RM, ZORZON M, ZIVADINOV R,
CAZZATO G.

Bilingual aphasia and subcortical-cortical lesions.

Percept Mot Skills 2001;92:803-814. (CC)

19. ZIVADINOV R, WILLHEIM K, JURJEVIC A, SEPIC-GRAHOVAC D, BUCUK M, ZORZON M.

The prevalence of migraine headache in Croatia. A population based-survey.

Headache 2001;8:805-12. (CC)

20. ZIVADINOV R, RUDICK RA, DE MASI R, NASUELLI D UKMAR M, POZZI MUCCELLI RS, GROB A, CAZZATO G, ZORZON M.

Effects of intravenous methylprednisolone on brain atrophy in relapsing-remitting multiple sclerosis.

Neurology 2001;57:1239-47. (CC)

21. ZORZON M, CAPUS L, PELLEGRINO A, ZIVADINOV R, CAZZATO G.

Genetic and environmental risk factors in Parkinson's disease: a case control study in north-east Italy

Acta Neurol Scand 2002;105:77-82. (CC)

22. ZORZON M, ZIVADINOV R, NASUELLI D, UKMAR M, BRATINA A, TOMMASI MA, POZZI MUCCELLI RS, BRNABIC-RAZMILIC O, GROB A, BONFIGLI L, CAZZATO G

Depressive symptoms and MRI changes in multiple sclerosis.

Eur J Neurol 2002;9 :491-96. (CC)

23. ZIVADINOV R, ZORZON M.

Gadolinium enhancement and brain atrophy in multiple sclerosis.

J Neuroimaging 2002;12:302-309. (CC)

24. ZIVADINOV R, IONA L, MONTI-BRAGADIN L, BOSCO A, JURJEVIC A, TAUS C, CAZZATO G, ZORZON M.

The use of standardized incidence and prevalence rates in epidemiological studies on MS. A meta-analysis study.

Neuroepidemiology 2002-in press (CC)

25. ZORZON M, ZIVADINOV R, LOCATELLI L, STIVAL B, NASUELLI D, BRATINA A, BOSCO A, TOMMASI MA, POZZI MUCCELLI RS, UKMAR M, CAZZATO G.

Sexual dysfunction in multiple sclerosis: brain magnetic resonance imaging and urodynamic findings.

Mult Scler 2002-in press (CC)

26. ZIVADINOV R, SEPIC-GRAHOVAC D, WILLHEIM K, BRNABIC-RAZMILIC O, JURJEVIC A, BUCUK M, RELJA G, ZORZON M.

Migraine and tension-type headache in Croatia. A population based-survey of precipitating risk factors.

Cephalalgia 2002- in press (CC)

APSTRAKTI

1. BOSCO A, CAZZATO G, ANTONELLO RM, TORRE P, CARRARO N, CAPUS L, ZIVADINOV R, MONTI BRAGADIN L.
Reccurent high doses of methylprednisolone in patients suffering from relapsing-remitting multiple sclerosis. 3 years follow-up.
Mult Scler 1997;(S1):P261,S75.
2. BOSCO A, ZIVADINOV R, MONTI BRAGADIN L, BONFIGLI L, ZORZON M.
Disturbi sessuali in corso di Sclerosi multipla. Risultati preliminari di uno studio su 91 pazienti consecutivi.
Bollett Sez Triv 1997;25:5-7.
3. ZORZON M, ZIVADINOV R, BOSCO A, MONTI BRAGADIN L, MORETTI R, BONFIGLI L, MORASSI P, IONA LG, CAZZATO G.
Sexual dysfunction in Multiple Sclerosis. A case-control study. I. Frequency and comparisons of groups.
Mult Scler 1999; 5:(S1)P173,S45.
4. ZIVADINOV R, ZORZON M, BOSCO A, MONTI BRAGADIN L, MORETTI R, BONFIGLI L, IONA L, CAZZATO G.
Sexual dysfunction in Multiple Sclerosis. II. Correlation analysis.
Mult Scler 1999; 5:(S1)P174,S45.
5. ZIVADINOV R, ZORZON M, BOSCO A, MONTI BRAGADIN L, DE MASI R, NASUELLI D, MORETTI R, UKMAR M, ZANIER F, PAGLIARO G, CAZZATO G.
Olfactory loss in Multiple Sclerosis.
Mult Scler 1999;5:(S1)P177,S46.
6. BISIN Z, ZIVADINOV R, ZORZON M, MONTI BRAGADIN L, DE MASI R, NASUELLI D, MORETTI R, PAGLIARO G, UKMAR M, ZANIER F, CAZZATO G.
Olfactory dysfunction in multiple sclerosis. A clinical and MRI study.
Ital J Neurol Sci 1999;20(4):S187.
7. BISIN Z, ZIVADINOV R, ZORZON M, MONTI BRAGADIN L, DE MASI R, NASUELLI D, MORETTI R, TORRE P, ANTONELLO RM, BONFIGLI L, CAZZATO G.
Sexual dysfunction in multiple sclerosis. A case control study.
Ital J Neurol Sci 1999;20(4):S181.
8. ZIVADINOV R, UKMAR M, ZORZON M, MONTI BRAGADIN L, ZANIER F, CAZZATO G.
Value of different magnetic resonance imaging techniques in predicting the patterns of cognitive impairment in early phase of relapsing-remitting multiple sclerosis.
Eur Radiol 2000;10(2)(S1):O1170.
9. ZIVADINOV R, UKMAR M, ZORZON M, MONTI BRAGADIN L, DE MASI R, NASUELLI D, MORETTI R, ZANIER F, CAZZATO G.
Olfactory dysfunction and extent of white matter abnormalities in multiple sclerosis. A clinical and MRI study.
Eur Radiol 2000;10(2)(S1):O1171.

10. ZIVADINOV R, ZORZON M, DE MASI R, NASUELLI D, ZAMBITO MARSALA S, TOMMASI MA, UKMAR M, POZZI MUCCELLI RS, CAZZATO G.

Long-term effect of i.v. pulse high dose methylprednisolone (HDMP) therapy on brain atrophy in relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS).

Rev Neurol 2000;156:P169.

11. ZIVADINOV R, ZORZON M, SEPCIC J, GROP A, MONTI BRAGADIN L, MORETTI R, DE MASI R, NASUELLI D, ZAMBITO MARSALA S, TOMMASI MA, UKMAR M, POZZI MUCCELLI RS, CAZZATO G.

A longitudinal study of brain atrophy and cognitive disturbances in early phase of relapsing-remitting multiple sclerosis.

Rev Neurol 2000;156:O30.

12. ZORZON M, ZIVADINOV R, MONTI BRAGADIN L, MORETTI R, DE MASI R, NASUELLI D, ZAMBITO-MARSALA S, TOMMASI MA, GROP R, CAZZATO G.

Right frontal lesion load and right temporal atrophy are correlated with depression in patients with multiple sclerosis.

Rev Neurol 2000;156:P216.

13. ZORZON M, ZIVADINOV R, UKMAR M, POZZI-MUCCELLI RS, MONTI BRAGADIN L, CAZZATO G.

Olfactory dysfunction and extent of white matter abnormalities in multiple sclerosis. A clinical and MR study.

Rev Neurol 2000;156:P217.

14. ZIVADINOV R, ZORZON M, NASUELLI D, DE MASI R, BRATINA A, UKMAR M, POZZI-MUCCELLI RS, MONTI-BRAGADIN L, TOMMASI MA, FURLAN C, CAZZATO G.

Brain MRI and serum virus-specific antibodies in multiple sclerosis.

J Neurol 2001;248(S2):P306.

15. ZIVADINOV R, ZORZON M, BRATINA A, UKMAR M, GROP A, DE MASI R, TOMMASI MA, POZZI-MUCCELLI RS, FURLAN C, CAZZATO G, NASUELLI D.

Usefulness of MRI composite scores for measurement of brain damage in early phase of relapsing-remitting Multiple Sclerosis.

J Neurol 2001;248(S2):P307.

16. ZORZON M, CAPUS L, PELLEGRINO AM, CAZZATO G, ZIVADINOV R.

Familial and environmental risk factors in Parkinson's disease: A case-control study in North-East Italy.

J Neurol 2001;248(S2):P269.

17. ZIVADINOV R, WILLHEIM K, GRAHOVAC DS, BRNABIC O, BUCUK M, RELJA G, JURJEVIC A, CAZZATO G, ZORZON M.

Migraine and tension-type headache in Croatia. A population-based survey of precipitating risk factors.

J Neurol 2001;248(S2):P667.

18. ZIVADINOV R, ZORZON M, IONA L, MONTI-BRAGADIN L, BOSCO A, JURJEVIC A, TAUS C, CAZZATO G.

The use of standardized incidence and prevalence rates in epidemiological studies of Multiple Sclerosis is advisable.

J Neurol 2001;248(S2):0184.

19. ZIVADINOV R, RUDICK RA, DE MASI R, NASUELLI D, GROP APOZZI-MUCELLI RS, CAZZATO G, ZORZON M.

Effects of intravenous methylprednisolone on brain atrophy in relapsing-remitting multiple sclerosis
Neurology 2001;56:P03.085,A192.

20. ZORZON M, ZIVADINOV R, UKMAR M, POZZI-MUCELLI RS, FURLAN C, BRATINA A, BONIFIGLI L, TOMMASI MA, CAZZATO G, NASUELLI D.

A two-year follow-up study of MRI changes and depression in 95 patients with multiple sclerosis.
Neurology 2001;56:P04.029,A256.

21. ZIVADINOV R., WILLHEIM K., JURJEVIC A., SEPIC-GRAHOVAC D., BUCUK M., ZORZON M.

The prevalence of migraine headache in Croatia. A population based-survey.

J Neurol Sci 2001;187(S1):P166,S67.

22. ZORZON M, ZIVADINOV R, UKMAR M, POZZI MUCCELLI RS, BRATINA A, BONFIGLI L, TOMMASI MA, CAZZATO G, NASUELLI D.

MRI changes and depression in multiple sclerosis.

J Neurol Sci 2001;187 (S1):P805,S276.

23. ZIVADINOV R, ZORZON M, BERNARDI M, DE MASI R, MONTI-BRAGADIN L, TOMMASI MA, CAZZATO G.

Quality of life and adverse events changes in multiple sclerosis patients treated chronically with interferon beta 1A/Avonex.

J Neurol Sci 2001;187 (S1):P1310,S458.

24. ZIVADINOV R, RUDICK RA, DE MASI R, NASUELLI D UKMAR M, POZZI MUCCELLI RS, GROP R, CAZZATO G, ZORZON M.

Long-term effect of intravenous methylprednisolone on brain atrophy in relapsing-remitting multiple sclerosis .

J Neurol Sci 2001;187 (S1):O65.05,S434.

25. ZORZON M, ZIVADINOV R, NASUELLI D, BRATINA A, LOCATELLI L, MONTI-BRAGADIN L, DE MASI R, CAZZATO G.

Infectious agents in multiple sclerosis.

Mult Scler 2001;7 (S1):P006,S19.

26. ZIVADINOV R, ZORZON M, UKMAR M, FURLAN C, POZZI-MUCELLI RS, NASUELLI D, GROP A, SERAFIN M, ZAMBON M, BERNABEI M, CAZZATO G.

Presence off antibodies to cytomegalovirus is inversely associated with burden of disease and atrophy in multiple sclerosis.

Mult Scler 2001;7(S1):P083,S38.

27. ZIVADINOV R, FISHER E, GROP A, NASUELLI D, BRATINA A, ZORZON M, RUDICK RA.

Normalized vs absolute brain atrophy measures in multiple sclerosis.

Mult Scler 2001;7(S1):P117,S47.

28. ZORZON M, LOCATELLI L, STIVAL B, NASUELLI D, BRATINA A, BOSCO A, TOMMASI MA, POZZI-MUCELLI RS, CAZZATO G, ZIVADINOV R.

The correlation of sexual dysfunction with brain MRI findings in multiple sclerosis.

Mult Scler 2001;7(S1):P118,S47.

29. ZIVADINOV R, ZORZON M, MONTI-BRAGADIN L, BOSCO A, TAUS C, CAZZATO G.
The use of standardized incidence and prevalence rates in epidemiological studies on MS. A meta-analysis study.

Mult Scler 2001;7(S1):P261,S83.

30. ZIVADINOV R, ZORZON M, ZACCHI T, UXA L, NASUELLI D, GROP A, DE MASI R, MONTI-BRAGADIN L, BRATINA A, CAZZATO G.

HLA typing in multiple sclerosis. Relation to magnetic resonance imaging findings.

Mult Scler 2001;7 (S1):P299,S92.

31. ZORZON M, ZIVADINOV R, NASUELLI D, BOSCO A, BRATINA A, TOMMASI MA, LOCATELLI L, DOLFINI P, ZAMBON M, BERNABEI M, CAZZATO G.

Risk factors for multiple sclerosis. A case control study.

Mult Scler 2001;7(S1):P421,S123.

32. ZIVADINOV R, STIVAL B, LOCATELLI L, MONTI F, BRATINA A, NASUELLI D, UKMAR M, FURLAN C, MONTI-BRAGADIN L, DE MASI R, CAZZATO G.

Sexual dysfunction in multiple sclerosis. A MRI, neurophysiological and urodynamic study.

Mult Scler 2001;7(S1):P422,S124.

33. ZIVADINOV R, ZORZON M, UKMAR M, FURLAN C, POZZI-MUCELLI RS, NASUELLI D, GROP A, SERAFIN M, ZAMBON M, BERNABEI M, CAZZATO G.

Cytomegalovirus antibodies positivity predict better clinical and radiological outcome in multiple sclerosis patients.

Mult Scler 2001;7(S1),LB-2.

34. CAZZATO G, ZIVADINOV R, STIVAL B, LOCATELLI L, MONTI F, BRATINA A, NASUELLI D, UKMAR M, FURLAN C, MONTI-BRAGADIN L, DE MASI R, ZORZON M.

Sexual dysfunction in Multiple Sclerosis. A MRI, neurophysiological and urodynamic study.

Neurol Sci 2001;22 Oral communication,S23.

35. CAZZATO G, ZIVADINOV R, MONTI-BRAGADIN L, BOSCO A, TAUS C, ZORZON M.
Standardized incidence and prevalence rates in epidemiological studies in MS. A meta-analysis study.

Neurol Sci 2001;22 Oral communication,S24.

36. CAZZATO G, ZORZON M, LOCATELLI L, STIVAL B, NASUELLI D, BRATINA A, BOSCO A, TOMMASI MA, POZZI-MUCELLI RS, ZIVADINOV R.

Sexual dysfunction and brain MRI findings in Multiple Sclerosis.

Neurol Sci 2001;22 Poster,S30.

37. CAZZATO G, ZORZON M, NASUELLI D, BOSCO A, BRATINA A, TOMMASI MA, LOCATELLI L, DOLFINI P, ZAMBON M, BERNABEI M, ZIVADINOV R.

Risk factors for multiple sclerosis.

Neurol Sci 2001;22 Poster,S31.

- 38. CAZZATO G, ZIVADINOV R., FISHER E, GROP A, NASUELLI D, BRATINA A, RUDICK RA, ZORZON M.**
Normalized vs. absolute brain atrophy measures in multiple sclerosis.
Neurol Sci 2001;22 Poster,S31-S32.
- 39. WILLHEIM K, ZIVADINOV R, SEPIC-GRAHOVAC D, JURJEVIC A, BUCUK M, ZORZON M, NALETILIC D.**
The prevalence of migraine in Croatia-a population based survey.
Neurol Croat 2001;50 (S4):Oral communication,S67.
- 40. ZIVADINOV R.**
New Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis.
Neurol Croat 2001;50 (S4):Oral communication,S96.
- 41. ZIVADINOV R, RUDICK RA, DE MASI R, NASUELLI D, GROP A, POZZI-MUCELLI RS, CAZZATO G, ZORZON M.**
Effects of intravenous methylprednisolone on brain atrophy in relapsing-remitting multiple sclerosis.
Neurol Croat 2001;50 (S4):P4,S99.
- 42. ZIVADINOV R, ZORZON M, UKMAR M, FURLAN C, POZZI-MUCELLI RS, NASUELLI D, GROP A, SERAFIN M, ZAMBON M, BERNABEI M, CAZZATO G.**
Presence off antibodies to cytomegalovirus is inversely associated with burden of disease and atrophy in multiple sclerosis.
Neurol Croat 2001;50 (S4):P5,S100.
- 43. ZIVADINOV R, ZORZON M, MONTI-BRAGADIN L, BOSCO A, TAUS C, CAZZATO G.**
The use of standardized incidence and prevalence rates in epidemiological studies on MS. A meta-analysis study.
Neurol Croat 2001;50 (S4):P10,S104.
- 44. LOCATELLI L, ZIVADINOV R, STIVAL B, BRATINA A, GROP A, NASUELLI D, BRNABIC-RAZMILIC O, ZORZON M.**
Normalized regional brain atrophy measures in multiple sclerosis.
Neurology 2002;58 (Suppl3):A206.
- 45. ZIVADINOV R, ZORZON M.**
Gadolinium-enhancement and brain atrophy in multiple sclerosis.
J Neurol 2002;249(S1):0216.
- 46. ZORZON M, ZIVADINOV R, NASUELLI D, DOLFINI P, BOSCO A, BRATINA A, SERAFIN MA, LOCATELLI L, CAZZATO G.**
Risk factors in multiple sclerosis.
J Neurol 2002;249(S1):0217.
- 47. ZIVADINOV R, LOCATELLI L, STIVAL B, BRATINA A, GROP A, NASUELLI D, BRNABIC-RAZMILIC O, ZORZON M.**
Normalized regional brain atrophy measures in multiple sclerosis.
J Neurol 2002;249(S1):P539.

48. ZORZON M, ZIVADINOV R, LOCATELLI L, GIUNTINI D, TONCIC M, BOSCO A, NASUELLI D, TOMMASI MA, BRATINA A, RUDICK RA, CAZZATO G
Methylprednisolone pulses and osteoporosis in relapsing-remitting multiple sclerosis.
J Neurol 2002;249(S1):P547.
49. ZIVADINOV R, WILLHEIM K, SEPIC-GRAHOVAC D, JURJEVIC A, BUCUK M, BRNABIC-RAZMILIC O, RELJA G, ZORZON M.
Migraine and tension-type headache in Croatia. A population-based survey of precipitating factors.
J Neurol 2002;249(S1):P714.
50. ZIVADINOV R, ZORZON M, NASUELLI D, TOMMASI MA, SERAFIN M, BRATINA A, UKMAR M, POZZI-MUCELLI RS, MILLEFIORINI E, MONTI-BRAGADIN L, GROP A, ANTONELLO RM, CAZZATO G.
Cytomegalovirus antibodies positivity predicts a better clinical and radiological outcome in multiple sclerosis patients.
J Neurol 2002;249(S1):P831.
51. ZORZON M, ZIVADINOV R, NASUELLI D, BASTIANELLO S, BRATINA A, FINAMORE L, LOCATELLI L, GROP A, CATALAN M, CLEMENZI A, MILLEFIORINI E, BAGNATO F.
Short-term brain atrophy changes in relapsing-remitting multiple sclerosis.
Neurol Sci 2002;23:S5.
52. ZORZON M, ZIVADINOV R, LOCATELLI L, GIUNTINI D, TONCIC M, BOSCO A, NASUELLI D, TOMMASI MA, RUDICK RA, CAZZATO G.
Effects of IV methylprednisolone pulses on bone mineral density in relapsing-remitting multiple sclerosis.
Neurol Sci 2002;23:S10.
53. ZORZON M, ZIVADINOV R, UXA L, ZACCHI T, NASUELLI D, UKMAR M, FURLAN C, POZZI-MUCELLI RS, TOMMASI MA, LOCATELLI L, ULIVI S, BRATINA A, BOSCO A, GROP A, CAZZATO G.
HLA typing in multiple sclerosis. relation to magnetic resonance imaging findings
Neurol Sci 2002;23:S11.
54. ZORZON M, LOCATELLI L, ZIVADINOV R, BRATINA A, NASUELLI D, GROP A.
Regional brain parenchymal atrophy measures in multiple sclerosis.
Neurol Sci 2002;23:S16.
55. ZORZON M, ZIVADINOV R, FIOTTI N, ALTAMURA N, NASUELLI D, BRATINA A, TOMMASI MA, BOSCO A, LOCATELLI L, GROP A, GIANANTE C, CAZZATO G.
MMP-9 microsatellite polymorphism increases the risk of multiple sclerosis.
Neurol Sci 2002;23:S16.
56. ZORZON M, ZIVADINOV R, BAKSHI R, GROP A, SHARMA J, BRATINA A, KUWATA JM, NASUELLI D, TJOA CV, CAZZATO G.
A comparison of different quantitative mri techniques to measure whole brain atrophy in relapsing-remitting multiple sclerosis
Neurol Sci 2002;23:S17.

57. FINAMORE L, ZIVADINOV R, CECCHINELLI D, PICHİ A, PIERALLINI A, BASTIANELLO S, NASUELLI D, BRATINA A, LOCATELLI L, GROP A, REALE MG, ZORZON M, MILLEFIORINI E.
A four-month longitudinal study on the relationship between clinical activity and sera concentration of S100 protein and Neuron Specific Enolase in multiple sclerosis.
Mult Scler 2002;8(Suppl 1):S23.
58. FIOTTI N, ZIVADINOV R, ALTAMURA N, NASUELLI D, BRATINA A, TOMMASI MA, BOSCO A, LOCATELLI L, GROP A, CAZZATO G, GIAN SANTE C, ZORZON M.
MMP-9 microsatellite polymorphism increases the risk of multiple sclerosis.
Mult Scler 2002;8(Suppl 1):S66.
59. ZIVADINOV R, UXA L, ZACCHI T, NASUELLI D, UKMAR M, FURLAN C, POZZI-MUCELLI RS, TOMMASI MA, LOCATELLI L, ULIVI S, BRATINA A, BOSCO A, GROP A, CAZZATO G, ZORZON M.
HLA Typing in multiple sclerosis. Relation to magnetic resonance imaging findings.
Mult Scler 2002;8(Suppl 1):S66.
60. ZIVADINOV R, BAKSHI R, GROP A, SHARMA J, BRATINA A, KUWATA JM, NASUELLI D, TJOA CV, ZORZON M.
A comparison of different quantitative MRI techniques to measure whole brain atrophy in relapsing-remitting multiple sclerosis.
Mult Scler 2002;8(Suppl 1):S99.
61. LOCATELLI L, ZIVADINOV R, BRATINA A, NASUELLI D, GROP A, ZORZON M.
Regional brain parenchymal atrophy measures in multiple sclerosis.
Mult Scler 2002;8(Suppl 1):S99.
62. ZIVADINOV R, BAGNATO F, NASUELLI D, BASTIANELLO S, BRATINA A, FINAMORE L, LOCATELLI L, CATALAN M, CLEMENZI A, GROP A, MILLEFIORINI E, ZORZON M.
Short-term brain atrophy changes in relapsing-remitting multiple sclerosis.
Mult Scler 2002;8(Suppl 1):S99.
63. NASUELLI D, BAGNATO F, ZIVADINOV R, BRATINA A, BASTIANELLO S, FINAMORE L, LOCATELLI L, GROP A, DI POFI B, MILLEFIORINI E, ZORZON M.
MRI measures in relapsing-remitting multiple sclerosis. A short-term observation study.
Mult Scler 2002;8(Suppl 1):S100.
64. FINAMORE L, ZIVADINOV R, CECCHINELLI D, PICHİ A, NASUELLI D, PIERALLINI A, BRATINA A, LOCATELLI L, GROP A, REALE MG, ZORZON M, MILLEFIORINI E.
A 4-month longitudinal study on the relationship between clinical activity and beta2-microglobulin expression in multiple sclerosis
Mult Scler 2002;8(Suppl 1):S262.

KOMENTARI

1. ZIVADINOV R.

Komentar na članak:

Barkhof F, van Waesberghe JH, Filippi M, et al. T1 hypointense lesions in secondary progressive multiple sclerosis: effect of interferon beta-1b treatment. *Brain* 2001;124:1396-1402.

ActaMed Viewpoint-ON NEUROLOGY 2001;3:11.

2. ZIVADINOV R.

Komentar na članak:

Keating MM, Ostby PL. Education and Self-Management of Interferon Beta-1b Therapy for Multiple Sclerosis. *J of Neuroscience Nursing* 1996;28:350-358.

ActaMed Viewpoint-ON NEUROLOGY 2001;3:20.

3. ZIVADINOV R.

Komentar na članak:

Brown MG, Murray TJ, Sketris IS, Fisk JD, LeBlanc JC, Schwartz CE, Skedgel C. Cost-effectiveness of interferon beta-1b in slowing Multiple Sclerosis disability progression. *International Journal of Technology Assessment in Health Care* 2000;16 (3): 751-767.

ActaMed Viewpoint-ON NEUROLOGY 2001;4:15.

4. ZIVADINOV R.

Komentar na članak:

Kobelt G, Jonsson L, Henriksson F, Frederikson S, Jonsson B. Cost utility analysis of interferon beta-1b in secondary progressive Multiple Sclerosis. *International Journal of Technology Assessment in Health Care* 2000;16 (3): 768-780.

ActaMed Viewpoint-ON NEUROLOGY 2001;4:25.

USMENE KOMUNIKACIJE

1. ZIVADINOV R

Incidencija i prevalencija bolesti motornog neurona u Primorsko goranskoj županiji, Hrvatska, 1984-1993.

Godišnja znanstvena tribina; Sveučilište u Rijeci (Hrvatska), prosinac 1997. godine.

2. ZIVADINOV R

Incidencija i prevalencija mijastenije gravis u Primorsko goranskoj županiji, Hrvatska, od 1976 do 1996.

Godišnja znanstvena tribina; Sveučilište u Rijeci (Hrvatska), prosinac 1998. godine.

3. ZIVADINOV R

Cerebral atrophy in multiple sclerosis: a new neuroradiological endpoint ?

Konferencija o tehnikama magnetske rizonancije u multiploj sklerozi; Sveučilište u Trstu, Italija, prosinac 1999. godine.

4. ZIVADINOV R, UKMAR M, ZORZON M, MONTI BRAGADIN L, ZANIER F, CAZZATO G.
Value of different magnetic resonance imaging techniques in predicting the patterns of cognitive impairment in early phase of relapsing-remitting multiple sclerosis.

Evropski kongres radiologije; Beč (Austrija), 5. do 10. ožujka 2000. godine.

5. ZIVADINOV R, UKMAR M, ZORZON M, MONTI BRAGADIN L, DE MASI R, NASUELLI D, MORETTI R, ZANIER F, CAZZATO G.

Olfactory dysfunction and extent of white matter abnormalities in multiple sclerosis. A clinical and MRI study.

Evropski kongres radiologije; Beč (Austrija), 5. do 10. ožujka 2000. godine.

6. ZIVADINOV R.

Use of different magnetic resonance techniques (MRI) in the study of multiple sclerosis.

Evropsko studentsko medicinsko udruženje (EMSA)

IV hrvatski međunarodni znanstveni simpozij; Rijeka (Hrvatska), 7. do 9. travnja 2000. godine.

7. ZIVADINOV R.

Brain and spinal cord atrophy in multiple sclerosis: the new measures in clinical trials.

Godišnja znanstvena tribina; Ljubljana (Slovenija), 14. travnja 2000. godine.

8. ZIVADINOV R.

Comunication of diagnosis in multiple sclerosis patients.

Godišnji skup talijanskog udruženja multiple skleroze; Trst (Italija), 3. lipnja 2000. godine.

9. ZIVADINOV R.

Multiple Sclerosis: Therapies wich can modify the natural disease course.

Godišnji skup talijanskog udruženja multiple skleroze; Trst (Italija), 3. lipnja 2000. godine.

10. ZIVADINOV R, ZORZON M, SEPCIC J, GROP R, MONTI BRAGADIN L, MORETTI R, DE MASI R, NASUELLI D, ZAMBITO MARSALA S, TOMMASI MA, UKMAR M, POZZI MUCCELLI RS, CAZZATO G.

A longitudinal study of brain atrophy and cognitive disturbances in early phase of relapsing-remitting multiple sclerosis.

XVI Kongres evropskog komiteta za liječenje i istraživanje multiple skleroze; Tuluz (Francuska), 6. do 9. rujna 2000. godine.

11. ZIVADINOV R.

A longitudinal study of brain atrophy and cognitive disturbances in early phase of relapsing-remitting multiple sclerosis.

Međunarodni simpozij multiple skleroze; Venecija (Italija), 30. rujna 2000. godine.

12. ZIVADINOV R, ZORZON M, SEPCIC J, GROP R, MONTI BRAGADIN L, MORETTI R, DE MASI R, NASUELLI D, ZAMBITO MARSALA S, TOMMASI MA, UKMAR M, POZZI MUCCELLI RS, CAZZATO G.

A longitudinal study of brain atrophy and cognitive disturbances in early phase of relapsing-remitting multiple sclerosis.

Jesenski skup neurološkog udruženja Triveneto; Abano Terme (Italija), 25. studenog 2000. godine.

13. ZIVADINOV R, ZORZON M, IONA L, MONTI-BRAGADIN L, BOSCO A, JURJEVIC A, TAUS C, CAZZATO G.

The use of standardized incidence and prevalence rates in epidemiological studies of Multiple Sclerosis is advisable.

XI Skup evropskog neurološkog udruženja; Pariz (Francuska), 21. do 25. travnja 2001. godine.

14. ZIVADINOV R.

Managing the Adverse Effects in Multiple Sclerosis patients during Interferon beta-1b therapy.

Farmades-ov skup; Rim (Italija), 7. lipnja 2001. godine.

15. ZIVADINOV R.

Quality of Life in Multiple Sclerosis Patients During Interferon beta-1b therapy.

Farmades-ov skup; Rim (Italija), 7. lipnja 2001. godine.

16. ZORZON M, ZIVADINOV R, WILLHEIM K, GRAHOVAC DS, BRNABIC O, BUCUK N, JURJEVIC A, CAZZATO G, RELJA G.

Fattori precipitanti degli attacchi di cefalea. Studio di popolazione sull'emigranza e la cefalea tensiva in Croazia.

XV Kongres talijanskog nacionalnog udruženja za studij glavobolja; Firenca (Italija), 10. do 13. lipnja 2001. godine.

17. ZIVADINOV R, RUDICK RA, DE MASI R, NASUELLI D UKMAR M, POZZI MUCCELLI RS, GROP R, CAZZATO G, ZORZON M.

Long-term effect of intravenous methylprednisolone on brain atrophy in relapsing-remitting multiple sclerosis.

XVII Svjetski neurološki kongres; London (Velika Britanija), 17. do 22. lipnja 2001. godine.

18. ZIVADINOV R.

A longitudinal study of quality of life and its relationship with cerebral volume changes in chronic progressive multiple sclerosis patients on therapy with interferon beta-1b.

Istraživački skup; Trst (Italija), 29. lipnja 2001. godine.

19. CAZZATO G, ZIVADINOV R, STIVAL B, LOCATELLI L, MONTI F, BRATINA A, NASUELLI D, UKMAR M, FURLAN C, MONTI-BRAGADIN L, DE MASI R, ZORZON M.

Sexual dysfunction in Multiple Sclerosis. A MRI, neurophysiological and urodynamic study.
XXXII Kongres talijanskog neurološkog udruženja; Rimini (Italija), 29. rujna do 3. listopada 2001. godine.

20. CAZZATO G, ZIVADINOV R, MONTI-BRAGADIN L, BOSCO A, TAUS C, ZORZON M.
Standardized incidence and prevalence rates in epidemiological studies on MS. A meta-analysis study.
XXXII Kongres talijanskog neurološkog udruženja; Rimini (Italija), 29. rujna do 3. listopada 2001. godine.

21. WILLHEIM K, ZIVADINOV R, SEPIC-GRAHOVAC D, JURJEVIC A, BUCUK M, ZORZON M, NALETILIC D.
The prevalence of migraine in Croatia-a population based survey.
III Hrvatski neurološki kongres; Rijeka (Hrvatska), 10. do 13. listopada 2001. godine.

22. ZIVADINOV R.
New Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis.
III Hrvatski neurološki kongres; Rijeka (Hrvatska), 10. do 13. listopada 2001. godine.

23. ZIVADINOV R.
La RMN nella SM: importanza delle nuove tecniche di neuroimaging nella diagnosi, prognosi e valutazione dell'efficacia di disease modifying drugs.
Znanstveni skup farmaceutske kuće "Angelini Pharmaceutical Industry"; Udine (Italija), 22. listopada 2001. godine.

24. ZIVADINOV R.
La RMN nella SM: importanza delle nuove tecniche di neuroimaging nella diagnosi, prognosi e valutazione dell'efficacia di disease modifying drugs
Znanstveni skup farmaceutske kuće Farmades, Rome (Italija), 25. veljače 2002. godine.

25. ZIVADINOV R.
Correlazione delle neuroimmagini e disturbi neuropsicologici nella Sclerosi multipla.
Znanstveni skup Scientific talijanskog udruženja multiple skleroze I Brain grupe, Trieste (Italy), 15. ožujka 2002. godine.

26. ZIVADINOV R, ZORZON M.
Gadolinium-enhancement and brain atrophy in multiple sclerosis.
XII Skup evropskog neurološkog udruženja, Berlin (Germany), 22. do 26. lipnja 2002. godine.

27. ZORZON M, ZIVADINOV R, NASUELLI D, DOLFINI P, BOSCO A, BRATINA A, SERAFIN MA, LOCATELLI L, CAZZATO G.
Risk factors in multiple sclerosis.
XII Skup evropskog neurološkog udruženja, Berlin (Germany), 22. do 26. lipnja 2002. godine.

28. ZORZON M, ZIVADINOV R, NASUELLI D, BASTIANELLO S, BRATINA A, FINAMORE L, LOCATELLI L, GROPPA A, CATALAN M, CLEMENZI A, MILLEFIORINI E, BAGNATO F.
Short-term brain atrophy changes in relapsing-remitting multiple sclerosis.
XXXIII Kongres talijanskog neurološkog udruženja, Napoli (Italy), 14. do 18. rujna 2002. godine.

29. ZORZON M, ZIVADINOV R, BAKSHI R, GROP A, SHARMA J, BRATINA A, KUWATA JM, NASUELLI D, TJOA CV, CAZZATO G.

A comparison of different quantitative mri techniques to measure whole brain atrophy in relapsing-remitting multiple sclerosis.

XXXIII Kongres talijanskog neurološkog udruženja, Napoli (Italy), 14. do 18. rujna 2002. godine.

30. FIOTTI N, ZIVADINOV R, ALTAMURA N, NASUELLI D, BRATINA A, TOMMASI MA, BOSCO A, LOCATELLI L, GROP A, CAZZATO G, GIANSANTE C, ZORZON M.

MMP-9 microsatellite polymorphism increases the risk of multiple sclerosis.

XVIII Kongres evropskog komiteta za liječenje i istraživanje multiple skleroze i VII godišnji skup američkog komiteta za liječenje i istraživanje multiple skleroze, Baltimore (Maryland, USA), 18. do 21. rujna 2002. godine.

KRITIČKE REVIZIJE

1. Journal of American Medical Association (JAMA).

2. Drugs.