

Multipla skleroza Multiple sclerosis

Miro Denišlič*

Ključne besede
multipla skleroza

Key words
multiple sclerosis

Izvleček. Multipla skleroza je kronična avtoimunska demielinizacijska bolezen. V članku je avtor najprej prikazal njeno razširjenost doma in v svetu ter poudaril pomen zemljepisne lege človekovega bivališča do petnajstega leta na nastanek bolezni. Opozoril je na pomen okolja in na genetske dejavnike, ki vplivajo na razvoj multiple skleroze. Predstavil je zapleten patofiziološki proces nastanka bolezni, pri katerem je pomemben tako propad mielina kot tudi propad aksonov, kar je najnovejša ugotovitev. Članek vsebuje obsežen opis kliničnih simptomov in znakov multiple skleroze, avtor pa je poudaril vrednost preiskav v zgodnji diagnostiki. Ponovno je posebej opozoril na pomen kliničnega pregleda, ki je na račun različnih preiskav pogosto zapostavljen. Avtor prikazuje tudi možnosti zdravljenja akutnih zagonov bolezni, recidivno remitentne in napredujoče multiple skleroze. Orisal je pomen nevrorehabilitacije, ki je zelo pomembna pri premagovanju prizadetosti in oviranosti bolnikov z multiplo sklerozo ter pomaga pri njihovem vključevanju v vsakdanje življenje. Nevrorehabilitacija naj bi imela v prihodnosti pomembno mesto v moderni zasnovi zdravljenja.

Abstract. Multiple sclerosis is a chronic autoimmune demyelinating disease. In the article, the epidemiological situation in the world as well as the prevalence and incidence of multiple sclerosis in our country is presented. The role of geographic, environmental and genetic factors on the development of multiple sclerosis is pointed out. The new insights into the complicated pathophysiological process, the role of myelin destruction and especially the axon involvement in the development of multiple sclerosis is shown. Further, the clinical picture including different symptoms and signs is highlighted. Definitely, the diagnosis of multiple sclerosis is still clinical and requires the broad clinical knowledge. The whole spectrum of different neurophysiological and neuroimaging procedures for the demonstration of clinically overt and clinically silent demyelinating lesions in central nervous system is presented. Finally, the therapeutic approaches in the treatment of relapse duration, frequency of relapses and the progression of disease as well as neurorehabilitation which may beneficially effects the disability and handicap in multiple sclerosis patients, is discussed. The concept of neurorehabilitation should be put in the modern image of medical care of multiple sclerosis patients in the future.

Uvod

Multipla skleroza (MS) je kronična avtoimunska demielinizacijska bolezen in za božjastjo najpogostejša nevrološka. Pri mladih osebah je najpogostejši vzrok invalidnosti in pomembno vpliva na njihovo življenjsko – poklicno, družinsko in socialno – pot. Za bolezen je značilna prostorska in časovna razsejanost sprememb bele snovi osrednjega živčevja, zato so simptomi in znaki bolezni zelo različni in nepredvidljivi, vendar se največkrat hitreje ali počasneje stopnjujejo (1, 2).

*Prof. dr. sc. Miro Denišlič, dr. med., Nevrološka ordinacija in nevrofiziološki laboratorij, Peričeva 7, 1000 Ljubljana.

Prvi opisi MS so znani že iz prejšnjega stoletja. Leta 1835 je profesor patologije v Parizu Jean Cruveilhier poročal o »rjavih področjih« v osrednjem živčevju, nekaj let pozneje pa je Anglež Robert Carswell opisal številne »pike« po sprednji strani hrbtenjače. Prvi klinični opis MS je leta 1849 objavil nemški zdravnik Friedrich Theodor von Frerichs, natančno pa je nevrološke simptome in znake opisal znani francoski nevrolog Jean-Martin Charcot. Leta 1863 je na sestanku Francoskega biološkega združenja predstavil bolezenske znake treh bolnikov (3).

Razširjenost in etiologija multiple skleroze

Na obolevnost pomembno vpliva zemljepisna širina. Ločimo področja z veliko (> 30 bolnikov/100.000 prebivalcev) in področja s srednjo razširjenostjo (5–29 bolnikov/100.000 prebivalcev) ter področja, kjer je bolezen zelo redka (< 5 bolnikov/100.000 prebivalcev) (4, 5). Najpogostejše zbolevalo prebivalci severne Evrope, severnega dela Združenih držav Amerike, Kanade, južnega dela Avstralije in Nove Zelandije. Redkeje zbolijo prebivalci južnega dela Evrope in Združenih držav Amerike ter severnega dela Avstralije, zelo redko pa prebivalci Azije, Južne Amerike, Bližnjega vzhoda in Afrike (6). Na tveganje za MS torej vpliva zemljepisna širina, v kateri živi oseba do 15. leta starosti (7). Ugotovitev je potrjena s preseljevanjem Evropejcev v Južnoafriško republiko in Izrael oziroma Indijcev v Anglijo (8–10). Tudi v Gorskem Kotarju obolevajo priseljenci iz Nemčije pogostejše kot avtohtoni domačini (11). Obolevnost je med belci večja kot med črnici, razlikuje se tudi obolevnost črncev v ZDA in črncev v Afriki (6). Japonci zbolijo zelo redko (2/100.000 prebivalcev). Zdi se, da na obolevnost Japoncev ne vpliva zemljepisna širina (12). Za MS ne zbolijo Eskimi in Bantu črnici. Kurtzke (13) domneva, da so za MS na začetku 18. stoletja prvi zboleli prebivalci Skandinavije, nato pa naj bi se bolezen preko baltskih dežel in severne Evrope razširila v Severno Ameriko, Avstralijo in Azijo. Pogostnost MS naj bi se povečala predvsem med premožnejšimi prebivalci (14). Na obolevnost za MS naj bi vplivali tudi prehrana, dieta, higiena in urbano okolje (15).

Ženske obolevajo za MS pogostejše kot moški, razmerje je približno 2 : 1, v starosti nad 50 let pa je obolevnost večja med moškimi (16). Najpogostejše zbolijo osebe med 20. in 40. letom starosti. Bolnikov, mlajših od 10 let, je manj kot 1 %.

V Sloveniji je razširjenost MS 89,6 bolnikov/100.000 prebivalcev, pogostnost pa 3,4 bolnike na 100.000 prebivalcev (17). Živimo torej na področju z veliko razširjenostjo MS.

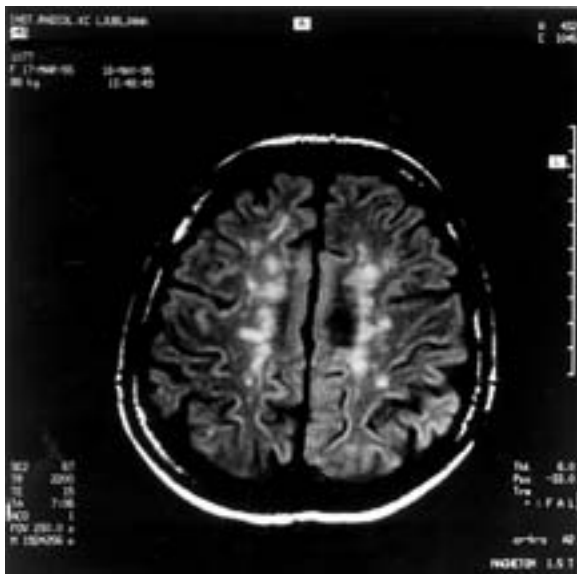
MS ni dedna, vendar spremenjena genska zasnova vpliva na večjo nagnjenost k MS, ki se v 15 % pojavlja v isti družini. Obolevnost v družinah z bolniki je 15- do 20-krat večja kot v drugih. Ogroženi so zlasti sorodniki v prvem kolenu (zbolijo 10- do 12-krat pogostejše) (18), predvsem sestre bolnic (5 %) in potomke bolnih moških (2,5 %). Ogroženost sorodnikov v drugem kolenu je trikrat večja (19). Enojajčni dvojčki zbolijo veliko pogostejše (25 %) kot dvojajčni (3 %) (20).

Osebe z antigeni HLA (HLA B7, HLA DR2, DR15 in DQ6) zbolijo pogostejše (21). Navedeni antigeni so pogosti med prebivalstvom severne Evrope.

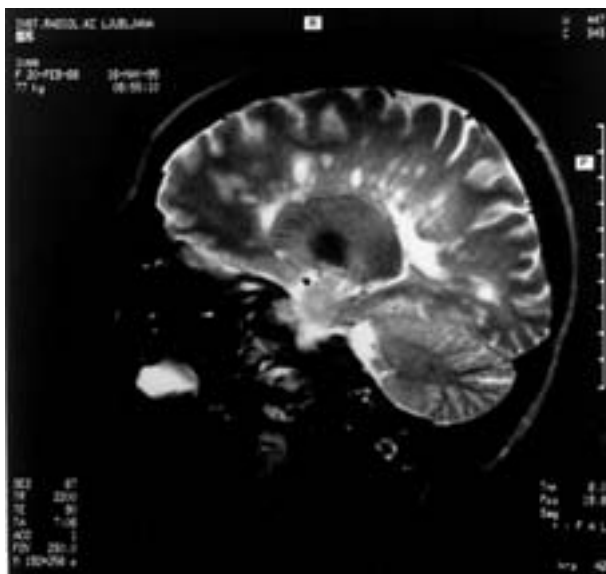
Patologija in patofiziologija multiple skleroze

Pri MS nastanejo v osrednjem živčevju razsejana različno velika vnetna demielinizacijska žarišča, ki so razporejena okoli drobnih žil, predvsem v beli in v manjši meri sivi možganski snovi. V beli snovi so zelo pogosta periventrikularna žarišča, ki so največkrat asimptomatska in dobro vidna pri slikanju z magnetnoresonančno tomografijo – MRT (sliki 1 in 2). V svežih žariščih prevladujejo znaki vnetja z edemom, infiltracijo mononuklearnih celic in limfocitov, mielin propada – govorimo o bolezni mielina (22). Tudi v kroničnih žariščih propada mielin, prevladujeta pa izguba aksonov in tvorba brazgotin – sklerotične lehe. Potek bolezni je praviloma kroničen, le redko akuten.

V začetku bolezni lahko pride do bolj ali manj izražene remielinizacije prizadetih živčnih vlaken (v 24 % akutnih žarišč), zato je pravočasno zdravljenje še posebej pomembno. Mielin, ki nastane po remielinizaciji, je tanjši in razdalja med posameznimi Ranvierjevimi zažemki je krajša (23). Stopnja remielinizacije je odvisna od števila oligodendrocitov, ki jih ni zajel proces demielinizacije (24). Zato je remielinizacija najizrazitejša v svežih spremembah možganov, v katerih so oligodendrociti manj prizadeti. Najpogosteje se remielinizirajo tanka mielinizirana živčna vlakna (vidni živec), manj pa debela mielinizirana vlakna (zadajšnji svežnji hrbtenjače). Različno patološko dogajanje v zgodnjih in poznih oziroma akutnih in kroničnih žariščih MS povzročijo verjetno različni bolezenski procesi v okvarjenem tkivu (25). Pri recidivno remitentni MS propadejo oligodendrociti, astrociti in aksoni, vendar je število oligodendrocitov še tolikšno, da lahko sproži proces remielinizacije. Zdi se, da je propadanje aksonov pomembnejše, kot so domnevali doslej. Raziskave so namreč pokazale,



Slika 1. Hiperintenzivna demielinizacijska žarišča ob stranskih ventriklih.



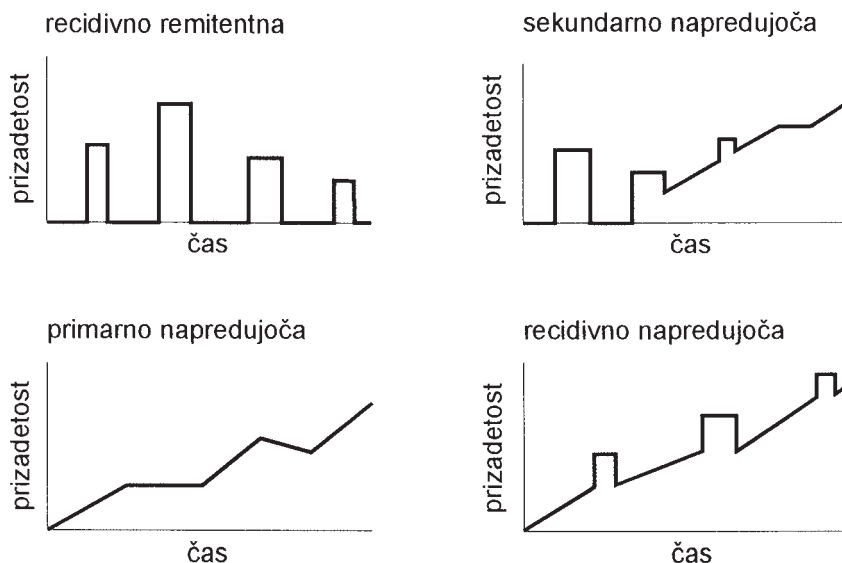
Slika 2. Hiperintenzivna demielinizacijska žarišča v korpusu kalozumu.

da aksoni ne propadejo samo v »vidnih« žariščih, ampak tudi v »normalni« beli snovi, potrjuje pa so tudi povezavo med stopnjo prizadetosti in propadom aksonov v demielinizacijskih žariščih. Okvara aksonov v »normalni« beli snovi je verjetno tesno povezana s stopnjo prizadetosti bolnikov (26). V akutnih žariščih ne pride le do okvare mielinskih ovojnic, temveč sočasno tudi do okvare aksonov (27). Propade jih od 20 do 80 %. Zlasti pri primarno napredujoči MS je stopnja prizadetosti tesno povezana s propadom aksonov (28). »Črne« hipodenzne luknje, prikazane s pomočjo MRT, so posledica propada aksonov, povezane so z nepopravljivimi nevrološkimi znaki in pozročajo hujšo prizadetost (29, 30).

Bolezen izzove neki zunanji dejavnik (morda virus), nanjo pa vplivata tudi okolje in genska določenost. Začetek demielinizacijskega procesa sprožijo limfociti T, v procesu demielinizacije pa sodelujejo specifična protitelesa proti telesu lastnemu mielinu, makrofagi in motena presnova oligodendrocitov (31).

Klinična slika

Diagnoza MS je še vedno klinična, saj ne poznamo specifične preiskave, s katero bi jo dokazali (32). Vsaj v začetku je za bolezen značilen recidivno remitenten potek (v 80–90 %), kjer prvim simptomom oziroma znakom bolezni sledi manjše ali večje izboljšanje. Zagon je pojav novih simptomov ali ponovitev prejšnjih, trajati pa morajo najmanj 24 ur. O ponovnem zagonu govorimo, če se novi simptomi pojavijo mesec po prejšnjem. Recidivno remitentna MS preide pri 41 % bolnikov po 5 letih v sekundarno napredujočo (16). Možna je tudi recidivno napredujoča MS. Pri primarno napredujoči MS (10 %) se znaki vsaj 6 mesecev postopoma,



Slika 3. Potek multiple skleroze.

vendar nepretrgoma slabšajo in ni vmesnih izboljšanj (1). Zelo redek je maligni potek bolezni (Marburgova oblika) s hitro napredujočimi simptomi in znaki, ki že po 5 letih povzročijo hudo invalidnost. Možen je tudi benigni potek bolezni, ki jo ima 15–20 % bolnikov (33) in ki tudi 10 let po začetku prvih simptomov ali znakov kaže le neznatno napredovanje prizadetosti po razširjeni Kurtzkejevi lestvici (1–3, 34, priloga), ali pa bolezen sploh ne napreduje (slika 3). Pri bolnikih z benigno MS je število z MRT ugotovljenih sprememb majhno, manjše so tudi spremembe in se le redko obarvajo s kontrastnim sredstvom, kar kaže na manjšo aktivnost bolezni in posledično manjšo prizadetost. Včasih se spremembe v osrednjem živčevju pokažejo šele po vbrizgu trojnega odmerka kontrastnega sredstva (35).

Najpogostejši znaki MS so ohromitve, ki se pojavijo nenadno ali počasi, motnje občutljivosti in težave pri hoji (tabela 1).

Tabela 1. Pogostnost začetnih simptomov pri multipli sklerozi.

Simptom	Odstotki
Pareze udov	40
Parestezije	37
Težave pri hoji	35
Vnetje vidnega živca	20
Dvojni vid	10
Vrtoglavica	5
Motnje mokrenja	3
Kognitivne motnje	3

Po mnenju nekaterih avtorjev (16) se MS najpogosteje začne z motnjami občutljivosti. Na začetku bolezni pogosto ugotovimo tudi znake izolirane okvare hrbtenjače (42 %), možganskega debla in malih možganov (38 %), vnetje vidnega živca (17–20 %) oziroma motnje višjih živčnih funkcij (3 %) (3). Pri 50–70 % teh bolnikov so z MRT dokazali asimptomatske spremembe v beli snovi osrednjega živčevja. Pri teh bolnikih se MS najpogosteje razvije v naslednjih 5 letih (36, 37).

Večkrat se razvijejo kratkotrajni paroksizmalni simptomi – tonični epileptični napadi, vnetje trivejnega živca, dizartrijske in parestezijske (38).

V začetku bolezni je prepoznavna MS zelo zahtevna, saj začetne simptome oziroma znake pogosto povzroči le eno žarišče v osrednjem živčevju (37). Začetne simptome delimo na zanesljive in možne. Zanesljivi začetni simptomi (izključiti moramo druge možne vzroke) morajo trajati najmanj 24 ur. Možni simptomi napovedujejo MS, če se v dveh letih razvijejo zanesljivi (39). Najpogostejši zanesljivi začetni simptomi so: vnetje vidnega živca, barvna slepota, oscilopsija, dvojni vid, transversalni mielitits, Lhermittov znak, ataksija hoje, prehodne pareze in parestezije udov in t. i. sindrom neuporabne roke. Pogosta je trojica nevroloških znakov: nistagmus, intencijski tremor in skandirana govorica, ki jo po francoskem nevrologu imenujemo Charcotov trias.

Vnetje vidnega živca je akutna vnetna nevropatija, ki jo spremlja nenadna izguba vida in pogosto bolečina, običajno pri premikih očesnega zrkla, predvsem v skrajnih legah. Pojavijo se izpadi v vidnem polju in spremembe vidne papile. Do povrnitve vida lahko pride šele po 6 do 8 tednih, v 90 % se ostrina vida povrne v celoti. Vnetje je pri odraslih običajno enostransko, pri otrocih pa pogosto obojestransko (40, 41). Najpogostejše spremembe kliničnih in nevrofizioloških parametrov po prebolelem vnetju vidnega živca so spremenjeni vidni izvajljeni odzivi (evocirani potenciali – VEP), Marcus-Gunnova zenica (znak okvare aferentnega refleksnega loka) in bledica vidne papile. MS se najpogosteje razvije v 4–5 letih po prebolelem vnetju vidnega živca, ko zbolijo približno tretjina bolnikov (42–44). Ogroženost je večja pri bolnikih z antigenom HLA-DR2 in HLA-Dw2.

Pri bolnikih z MS se po fizični obremenitvi ali psihičnem stresu zmanjša ostrina vida – **Uhthoffov fenomen**. Pojavi se lahko tudi pri zvišani telesni temperaturi, menstruaciji in med kajenjem (45). Vzrok je zvišana telesna temperatura, ki povzroči reverzibilni blok prevajanja po demieliniziranih živčnih vlaknih (46). Pri bolnikih z vnetjem vidnega živca in Uhthoffovim fenomenom se pogosteje razvije MS (47).

Dvojni vid pri MS je posledica pareze očesnih mišic. Do motenj vida pride tudi zaradi okvare proge za uravnavanje gibov zrkla (medialni longitudinalni fascikel), kar povzroči internuklearno oftalmoplegijo (omejena addukcija zrkla na strani okvare in nistagmus pri abdukciji drugega zrkla). Obojestranska internuklearna oftalmoplegija pomeni, da je bolnik zelo verjetno zbolel za MS (1).

Pri tretjini bolnikov ugotovimo **Lhermittov znak** – kratkotrajno elektriziranje v udih, zlasti spodnjih, ki je ponavadi simetrično in ga izzovemo z nagibom glave. Povzroči ga demielinizacijsko žarišče v zgornjem delu hrbtenjače in je posledica povečane občutljivosti demieliniziranih vlaken na nateg (48). Neprijetne občutke v udih zdravimo s karbamazepinom.

Sindrom neuporabne roke je posledica motene povrhne in globoke občutljivosti, moč pa je primerna in refleksi so fiziološko izzivni.

Atrofija drobnih mišic rok je pri MS redka, pogostejša je pri bolnikih, ki so zboleli po 50. letu starosti.

Pri bolnikih z MS sta pogosti **preobčutljivost za toploto (49) in utrudljivost**.

Kognitivne motnje se pojavijo pri 40–65 % bolnikov, največkrat pri bolnikih s kronično napredujočo MS. Kognitivne motnje se kažejo kot spremenjeno čustvovanje, motena selektivna pozornost, moteno shranjevanje podatkov in njihov priklic. Pri manj kot 5 % bolnikov se razvije demenca, ki ima značilnosti subkortikalne, spremljajo pa jo pozabljivost, počasnost miselnih procesov in motnje čustvovanja. Pri bolnikih so pogosti znaki depresije, redkejši pa so euforia, bolezenski smeh ali jok in pri približno 5 % bolnikov znaki psihoze. Obseg sprememb, ugotovljenih z MRT, je tesno povezan z nevropsihološkimi spremembami (50).

Okvare avtonomnega živčevja pri MS niso redke, lahko so klinično očitne (motnje mokrenja (51)) ali subklinične (ugotovljene z nevrofiziološkimi preiskavami (52)).

Bolečina, ki je lahko akutna, subakutna ali kronična, se pojavi pri več kot polovici bolnikov, pri približno 20 % je lahko celo prvi znak bolezni (53).

Najpogostejši znaki pri bolnikih s klinično zanesljivo MS so prikazani v tabeli 2 (54).

Tabela 2. Najpogostejši znaki pri bolnikih s klinično zanesljivo multiplo sklerozo (54).

Disociacija trebušnih refleksov	81
Hiperrefleksija	76
Ataksija spodnjih udov	57
Obojestranski plantarni odziv v ekstenziji	54
Moteni alternantni gibi udov	49
Zmanjšana občutljivost za vibracijo	47

MS poteka pri bolnikih zelo različno. Na hitrejši potek bolezni kažejo določeni znaki (tabela 3).

Tabela 3. Znaki, ki kažejo na hitrejši potek bolezni (55).

Starost nad 25 let ob začetku bolezni
Ob začetku bolezni stopnja ≥ 3 po razširjeni Kurtzkejevi lestvici
Ponoven zagon po manj kot letu
Znaki hujše piramidne okvare na začetku bolezni
Znaki okvare možganskega debla in/ali malih možganov na začetku bolezni

V diferencialni diagnozi MS moramo izključiti vrsto bolezni (tabela 4) (1, 37).

Tabela 4. Diferencialna diagnoza multiple skleroze.

ENOFAZNI POTEK**Akutni diseminirani encefalomyelitis****VEČFAZNI POTEK****Vnetne bolezni:** lupus eritematozus, primarni Sjögrenov sindrom, Behçetova bolezen, poliarteritis nodoza, izolirani angitis osrednjega živčevja**Nalezljive bolezni:** nevroborelioza, sifilis, aids, bruceloza**Granulomatozne bolezni:** sarkoidoza, Wegenerjeva granulomatoza**Arteriovenske nepravilnosti****Arnold-Chiarijeva malformacija****NAPREDUJOČI POTEK****Tumorji****Tropska spastična parapareza****Dedna spastična parapareza****Adrenolevkodistrofija****Metakromatska levkodistrofija****Leberjeva atrofija vidnega živca****Preiskava likvorja**

Značilne spremembe so zmerna limfocitna pleocitoza (le pri 1 % bolnikov najdemo v likvorju več kot 30 celic), normalna ali le zmerno zvišana koncentracija beljakovin (zvečana je le pri 1/3 bolnikov). V sedimentacijskem preparatu likvorja prevladuje limfoplazmocitna celična slika. Zvečana je količina likvorskih imunoglobulinov ($\text{IgG} > 40 \text{ mg/l}$) in IgG -indeks $> 0,7$. IgG -indeks predstavlja posebno razmerje med količino IgG in albuminov v likvorju in serumu (50):

$$\text{Ig - indeks} = \frac{\frac{\text{IgG}_l}{\text{albumin}_l}}{\frac{\text{IgG}_s}{\text{albumin}_s}}$$

l – v likvorju, s – v serumu

V likvorju večine (85–95 %) bolnikov najdemo oligoklonalne trakove; če jih ni, moramo poiskati druge vzroke za nevrološke znake, ki jih najdemo med preiskavo. Oligoklonalni trakovi so trakovi imunoglobulinov G. Bolniki z vnetjem vidnega živca ali izoliranimi sindromi osrednjega živčevja in oligoklonalnimi trakovi pogosteje zbolijo za MS (56). Pri tretjini bolnih otrok oligoklonalnih trakov v likvorju ne ugotovimo (41, 57).

Izvajljeni odzivi

S pomočjo senzoričnih izvajljenih odzivov (evociranih potencialov – EP) želimo odkriti klinično neme spremembe v vidnem (VEP – vidni izvajljeni odzivi), slušnem (APMD – akustični odzivi možganskega debla) in somatosenzoričnem sistemu (SEP – somatosenzorični izvajljeni odzivi). VEP dajo klinično pomembne podatke pri približno 50 % preiskovancev, APMD pri približno 30 % in SEP pri približno 25 % preiskovancev s sumom na MS. S pomočjo motoričnih izvajljenih odzivov (MEP), ki nam omogočijo oceno delovanja kortikospinalne proge, dobimo pomembne podatke pri 50–90 % preiskovancev (58–60). Pomembno je, da mednarodno sprejeta razvrstitev MS po Poserju (tabela 5) (61) uvršča omenjene spremembe med paraklinične (ugotovljene z nevrofiziološkimi in nevroradiološkimi preiskavami) in jih ocenjuje kot enakovredne ugotovljenim kliničnim znakom.

Tabela 5. Poserjeva razvrstitev: OT/IgG – trakovi oligoklonalnih protiteles/imunoglobulin G.

	Zagon	Klinično žarišče	Paraklinično žarišče	OT/IgG	
Klinično zanesljiva multipla skleroza	I	2	2		
	II	2	1	1	
Laboratorijsko podprta zanesljiva multipla skleroza	I	2	1 ali	1	+
	II	1	2		+
	III	1	1	1	+
Klinično verjetna multipla skleroza	I	2	1		
	II	1	2		
	III	1	1	1	
Laboratorijsko podprta verjetna multipla skleroza	I	2			+

Magnetnoresonančna tomografija

Magnetno resonančna tomografija (MRT) je slikovna metoda, ki omogoča zgodnji prikaz sprememb v možganski beli snovi, tudi sprememb, ki ne izzovejo kliničnih simptomov oziroma znakov. Tako ugotovljene spremembe so razsejane po osrednjem živčevju, zlasti pogoste so v korpusu kalozumu in periventrikularno, vendar jih večkrat najdemo tudi v možganskem deblu in malih možganih. MRT je ena od najbolj uporabnih preiskavnih metod v diagnostiki MS in pri klinično zanesljivi MS dokažemo spremembe v najmanj 95 % (62). Zlasti pomembno je obarvanje sprememb z dodatkom kontrastnega sredstva gadolinija. Stopnja obarvanja je odvisna od okvare možgansko-krvne prepreke in je odraz aktivnosti bolezni, saj se obarvajo le sveža žarišča. Tako prikazane neme spremembe v osrednjem živčevju, ki ne izzovejo kliničnih simptomov in/ali znakov, so 10-krat številnejše, kot je število zagonov (63). Raziskava je pokazala, da prikaz treh ali več obarvanih sprememb predstavlja večjo možnost za razvoj novih svežih sprememb

v osrednjem živčevju in tudi novih zagonov (64). Nasprotno pa je število sprememb v osrednjem živčevju pri bolnikih s primarno napredujočo MS kljub hudi prizadetosti manjše kot pri recidivno remitentni MS, kar je verjetno posledica drugačnega patofiziološkega vzorca nastalih sprememb. Za primarno napredujočo MS je značilna atrofija hrbtenjače, ki je izrazita predvsem v predelu vratnih segmentov in je posledica propada aksonov piramidne proge. Zdi se, da je napredujoča atrofija, povezana s propadom aksonov, pomemben dejavnik pri razvoju hujše bolnikove prizadetosti (65).

Nosečnost

Raziskave so pokazale, da je število zagonov v zadnjem trimesečju nosečnosti značilno manjše, v prvem trimesečju po porodu pa je njihovo število večje, večkrat je celo prizadetost med temi zagoni večja (66, 67). Nekateri raziskovalci (68) so ugotovili tudi, da nosečnost na nadaljnji potek MS ne vpliva in predstavlja celo manjšo izpostavljenost za prehod v napredujočo obliko, ugotovitev pa ni statistično značilna. Po našem mnenju več porodov pogosto poslabša potek bolezni. Več družinskih članov dodatno fizično obremeni bolnice in tako še poveča utrudljivost.

Zdravljenje

Pri zdravljenju bolnikov z MS skušamo vplivati na sam bolezenski proces in nastale simptome. Zdravljenje bolnikov z MS delimo na zdravljenje akutnih bolezenskih zagonov, preprečevanje novih zagonov in zdravljenje napredujočih oblik bolezni.

Za zdravljenje akutnih zagonov smo uporabljali **adrenokortikotropin – ACTH (Synacten®)** v obliki desetdnevni infuzij (50 enot dnevno). To obliko zdravljenja danes uporabljamo le redko, večinoma le pri kroničnih bolnikih s hujšo spastičnostjo; akutne bolezenske zagonne zdravimo z 1 g **metilprednizolona (Medrol®)** v infuziji (3–5 dni) (69). Pomembno je predvsem, da je zdravljenje zagonov pravočasno (čim prej po pojavu novih simptomov). Tudi pri zdravljenju vnetja vidnega živca priporočajo zdravljenje z 1 g **metilprednizolona** v infuzijah (3 dni) in nato nadaljevanje s peroralnim zdravljenjem s **prednizolonom (Pronison®)** (1 mg/1 kg telesne teže), čeprav zadnje raziskave kažejo na manjši učinek zdravljenja s steroidi (70).

V zadnjih letih so začeli uporabljati več novih zdravil, ki so pritegnila veliko pozornosti in so mnoga dosegljiva tudi pri nas. Nove učinkovine vlivajo mnogo upanja, vendar niso primerne za vse bolnike. Izbor bolnikov, pri katerih po uporabi zdravila lahko pričakujemo izboljšanje, mora biti skrbno pretehtan. Nova zdravila so interferon beta-1a in interferon beta-1b, glatiramer acetat, imunoglobulini in učinkovitejši citostatiki.

Interferon beta-1b (Betaferon®) je neglikoliziran sterilni liofiliziran rekombiniran beljakovinski produkt bakterije *Escherichia coli*, ki ga pridobijo z metodo genskega inženiringa. Zdravilo vpliva na imunski sistem protivnetno in protivirusno. Priporočljiv zdravilni odmerek interferona beta-1b (8 milijonov enot) vbrizgavamo vsak drugi dan podkožno. Tako se za tretjino (34 %) zmanjša število zagonov, zagoni so za polovico (50 %) blažji, v osrednjem živčevju pa se zmanjša tudi število in obseg sprememb, ugotovljenih z MRT (6-krat

manj aktivnih sprememb). Pri 38 % bolnikov so (običajno v prvem letu zdravljenja) dokazali nevtralizirajoča protitelesa proti interferonu beta-1b, kar je zmanjšalo njegovo učinkovitost (71). Novejše raziskave so pokazale, da pri skoraj 60 % bolnikov, pri katerih nastanejo nevtralizirajoča protitelesa, teh po nekaj letih zdravljenja ne ugotovimo več (72). Dokaz protiteles zato ne sme biti vzrok za prenehanje zdravljenja z Betaferonom®. Za prenehanje zdravljenja je odločilna ocena kliničnih znakov, ne pa dokaz protiteles (73).

Najpogostejši stranski učinki zdravljenja so vnetni odziv na mestu vboda, redko kožne nekroze, gripozni znaki, palpitacije, dispnea, zvečanje spastičnosti, menstrualne motnje, depresija in laboratorijske spremembe krvi (levkopenija, limfopenija, nevtropenija, zvečanje koncentracije jetrnih encimov, poslabšanje avtoimunske izzvanjnih odzivov). Stranske učinke omilimo s postopnim večanjem odmerka (na začetku zdravljenja lahko vbrizgamo polovični odmerek) in z večernim dajanjem zdravila, s hkratnim uživanjem nesteroidnih antirevmatikov (ibuprofen), antipiretikov, antihistaminikov in pentoksifilina (74, 75).

Poročajo tudi o zdravljenju z **interferonom beta-1a (Avonex®)**, ki za 32 % zmanjša število zagonov; 6 milijonov enot vbrizgavamo enkrat tedensko v mišico (76). Novo zdravilo je tudi **interferon beta-1a (Rebif®)**; 12 milijonov enot vbrizgamo podkožno trikrat tedensko, število zagonov pa zmanjša za 30 % (77).

Glatiramer acetat (Copaxone®) je sintetični polipeptid, sestavljen iz štirih aminokislin. Učinkovitost so najprej ugotovili pri poskusno povzročenem alergičnem encefalomielitisu. Vpliva na nastanek specifičnih zaviralnih celic T in z bazičnim mielinskim proteinom navzkrižno tekmuje za vezavna mesta na pglavitnem kompleksu tkivne skladnosti. Bolnike zdravimo z vsakodnevnim podkožnim vbrizgavanjem 20 mg zdravila. Število ponovnih zagonov se statistično značilno zmanjša pri 29 % bolnikov, podaljša se čas do ponovnega zagona in značilno se zmanjša stopnja prizadetosti bolnikov, ki jo ocenimo s Kurtzkejevo lestvico (dodatek). Najpogostejši stranski učinki so rdečina in bolečina na mestu vbrizgavanja (kožne nekroze niso opisane), redko vnetje, srbečica, anksioznost in zvišanje krvnega tlaka. Pri 15 % bolnikov so opisali pojav bolečine v prsih z rdečico ob istočasnih palpitacijah, težjem dihanju in anksioznosti. Opisana reakcija je trajala od 30 sekund do 30 minut. Pomembne laboratorijske spremembe krvi niso opisane. Nastanek protiteles ne zmanjša učinkovitosti glatiramera acetata (78, 79).

Imunoglobulini (Octagam®) v infuziji (običajno od 0,2 do 0,4 g/kg telesne teže) enkrat mesečno tudi zmanjšajo število zagonov (39–59 %) in stopnjo prizadetosti, ocenjeno s Kurtzkejevo lestvico (dodatek). Verjetno delujejo na aktivnost limfocitov in tvorbo protiteles, zmanjšajo aktivnost makrofagov in propad oligodendrocitov in verjetno delujejo na proces remielinizacije. Stranski učinki, ugotovljeni v raziskavah, so bili zanemarljivi (predvsem kožne spremembe, glavobol in utrujenost) (80, 81).

Merila za zdravljenje klinično zanesljive ali laboratorijsko podprte zanesljive MS z interferonom, glatiramer acetatom in imunoglobulini so naslednji: recidivno remitentna MS, starost 18–50 let, najmanj 2 zagona v zadnjih dveh letih in stopnja prizadetosti do 6,0 po Kurtzkejevi lestvici (dodatek).

Zdravljenja ne priporočamo nosečnicam, odvisnikom od alkohola, dementnim osebam in osebam z malignimi obolenji. Previdnost svetujemo pri depresivnih bolnikih.

Zdravljenje prekinemo, če se bolezen slabša vsaj šest mesecev in če imajo bolniki v enem letu vsaj tri zagone (82).

Klinično napredujoče oblike zdravimo z različnimi zdravili: z **azotioprinom (Imuran®)**, s **ciklofosfamidom (Endoxan®)**, z **metotreksatom (Methotrexat®)**, s **ciklosporinom (Sandimmun Neoral®)**, s **kladribinom (Leostatin®)**, z obsevanjem limfatičnega tkiva in z nekaterimi novejšimi imunosupresivnimi zdravili (z **mitoksantronom**, z **linomidom** in s **15-deoksispergualinom**) (83).

Nevrorehabilitacija

V življenju bolnikov z MS zavzema pomembno mesto tudi nevrorehabilitacija, ki skuša vplivati na funkcionalno sposobnost bolnikov z MS. Nevrorehabilitacija poskuša s prilagojenimi programi vplivati na stopnjo prizadetosti in oviranosti. Načrt dela naj bo prilagojen posamezniku, nujno moramo upoštevati njegove zmogljivosti in stanje bolezni (84, 85). Z nevrorehabilitacijskimi postopki vplivamo ne le na prizadetost in oviranost bolnikov, temveč tudi na kakovost njihovega življenja, kar so pokazale številne raziskave (1, 86). Z nevrorehabilitacijo zmanjšamo oviranost, ki ni manjša le med nevrorehabilitacijskim postopkom, temveč tudi po odpustu iz ustanove, kar se kaže v boljšem premagovanju vsakodnevnih ovir in socialnem vključevanju (86).

Delazmožnost bolnikov z MS

Delazmožnost je pri večjem delu bolnikov z MS pomembno zmanjšana. Pri oceni njihove preostale delazmožnosti moramo poleg nevrološke klinične slike, psihičnih motenj, gibalne prizadetosti in oviranih aktivnosti upoštevati obremenitve, škodljivosti in zahteve pri delu, ki ga opravljajo (87). Pri dokončni oceni delazmožnosti moramo upoštevati, da gre pogosto za osebe v obdobju največje ustvarjalnosti; izvedenci invalidskih komisij, ki pogosto podajo oceno invalidnosti le na osnovi podatkov o zdravstvenem stanju zavarovanca (klinični pregled zavarovanca in ocena medicinske dokumentacije lečečega nevrologa), naj bi svoje mnenje uskladili z bolnikovimi željami.

Sklep

Diagnoza multiple skleroze ostaja klinična, za potrditev diagnoze moramo dosledno uporabljati Poserjeva diagnostična merila (61), za oceno prizadetosti pa Kurtzkejevo lestvico (32, *dodatek*). Zdravljenje multiple skleroze bo tudi v prihodnosti usmerjeno v vplivanje na imunsko odzivnost, v zdravljenje vnetne reakcije, v preprečevanje nastanka avtoproteles in aksonske okvare ter pospeševanje procesa remielinizacije. Za bolnika z MS je pomembno, da spozna, da je bolezen pač njegova spremljevalka in da se nauči živeti z določenimi omejitvami. Naša naloga pa je, da njegovo zanesljivo težjo pot skozi življenje vsaj poskusimo olajšati s strokovno pomočjo, ki jo išče, in s psihično podporo v trenutkih, ko zaide v stisko.

Zahvala

Nevroradiološke posnetke mi je odstopil prim. dr. Martin Čerk in se mu iskreno zahvaljujem. Hvala tudi inženirju Nacku Zidarju za izdelavo slike in znan. sod. dr. Duški Meh za pomoč.

Dodatek

Razširjena lestvica stopnje prizadetosti po Kurtzkeju (EDSS) (32), priredili prof. dr. Miro Denišlič, znan. sod. dr. Duška Meh in doc. dr. Marko Hawlina.

0. Ni nevroloških izpadov (delovanje vseh funkcionalnih sistemov (FS) je ocenjeno z 0; sprejemljiva je ocena 1 pri FS Višje živčne funkcije).
- 1.0 Brez prizadetosti, minimalni znaki v enem FS (ocene 1 pri FS Višje živčne funkcije ne upoštevamo).
- 1.5 Brez prizadetosti, minimalni znaki v več kot enem FS (ocena 1 pri več FS, ocene 1 pri FS Višje živčne funkcije ne upoštevamo).
- 2.0 Minimalna prizadetost enega FS (ocena 2 le za en FS, drugi 0 ali 1).
- 2.5 Minimalna prizadetost dveh FS (ocena 2 za dva FS, drugi 0 ali 1).
- 3.0 Zmerna prizadetost enega FS (ocena 3 za en FS, drugi 0 ali 1) ali blaga prizadetost treh ali štirih FS (ocena 2 za tri/štiri FS, drugi 0 ali 1), gibljivost popolna.
- 3.5 Popolna gibljivost z zmerno prizadetostjo enega FS (ena ocena 3) in oceno 2 pri enem ali dveh FS; ali ocena 3 pri dveh FS; ali ocena 2 pri petih FS (drugi 0 ali 1).
- 4.0 Popolna gibljivost brez pomoči, samostojnost, aktivnost 12 ur dnevno kljub relativno hudi prizadetosti, ocenjeni z oceno 4 pri enem FS (drugi 0 ali 1) ali več nižjimi ocenami FS, ki presegajo ocene v nižjih razredih. Bolnik je sposoben prehoditi 500 m brez pomoči ali počitka.
- 4.5 Popolna gibljivost brez pomoči, samostojnost, aktivnost pretežni del dneva, delazmožnost z nekaterimi omejitvami ali minimalno pomočjo; relativno huda prizadetost, ocenjena z oceno 4 pri enem FS (drugi 0 ali 1) ali več nižjimi ocenami FS, ki presegajo ocene v nižjih razredih. Bolnik je sposoben prehoditi 300 m brez pomoči ali počitka.
- 5.0 Bolnik je brez pomoči ali počitka sposoben prehoditi 200 m. Dnevne aktivnosti so omejene. Prizadetost je ocenjena z oceno 5 pri enem FS (druge 0 ali 1) ali več nižjimi ocenami FS, ki presegajo ocene v razredu 4.0.
- 5.5 Bolnik je brez pomoči ali počitka sposoben prehoditi približno 100 m. Dnevne aktivnosti so omejene. Prizadetost je ocenjena z oceno 5 pri enem FS (druge 0 ali 1) ali več nižjimi ocenami FS, ki presegajo ocene v razredu 4.0.
- 6.0 Bolnik prehodi z občasno ali s stalno pomočjo na eni strani (palica, bergla, ortoza) in s počitkom ali brez njega približno 100 m. Več kot dva FS sta ocenjena s 3 in več.
- 6.5 S stalno pomočjo na obeh straneh prehodi bolnik brez počitka približno 20 m. Več kot dva FS sta ocenjena s 3 in več.
- 7.0 Bolnik je na vozičku, ki ga upravlja samostojno, preseda se brez tuje pomoči, celo ob pomoči ne prehodi niti 5 m. V vozičku presedi približno 12 ur dnevno. Več kot en FS je ocenjen s 4 in več; zelo redko je le FS Piramidni sistem ocenjen z oceno 5.
- 7.5 Bolnik je na vozičku, napravi le nekaj korakov; pri presedanju lahko potrebuje pomoč, standardnega vozička ne more upravljati cel dan, včasih potrebuje električnega. Več kot en FS ocenimo s 4 in več.

- 8.0 Bolnik je vezan na posteljo, stol ali preurejen voziček, lahko je pokonci večji del dneva. Delno še skrbi sam zase. Roki še uporablja učinkovito. S 4 in več je ocenjenih več FS.
- 8.5 Pretežni del dneva je bolnik vezan na posteljo. Delno še uporablja roki in delno še skrbi sam zase. Več kot en FS ocenimo s 4 in več.
- 9.0 Bolnik je popolnoma odvisen od tuje pomoči, sporazumevanje je ohranjeno, prav tako tudi požiranje. Več kot en FS ocenimo s 4 in več.
- 9.5 Bolnik je popolnoma odvisen od tuje pomoči, sporazumevanje in/ali požiranje je moteno. Skoraj vse FS ocenimo s 4 in več.
- 10.0 Smrt zaradi bolezni.

Ocenjevanje funkcionalnih sistemov pri bolnikih z multiplo sklerozo.

Piramidni sistem

- 0. Normalno delovanje
- 1. Patološki znaki brez prizadetosti
- 2. Minimalna prizadetost
- 3. Blaga ali zmerna parapareza ali hemipareza; huda monopareza
- 4. Izrazita parapareza ali hemipareza, zmerna tetrapareza ali monoplegija
- 5. Paraplegija, hemiplegija ali izrazita tetrapareza
- 6. Tetraplegija
- V. Neznano

Mali možgani

- 0. Normalno delovanje
- 1. Patološki znaki brez prizadetosti
- 2. Blaga ataksija
- 3. Zmerna ataksija trupa ali udov
- 4. Huda ataksija vseh udov
- 5. Nesposobnost koordinacije gibov zaradi ataksije
- V. Neznano
- X. Uporabimo za vsako številko, če okvarjen piramidni sistem (ocena 3 ali več) moti ocenjevanje

Možgansko deblo

- 0. Normalno delovanje
- 1. Znaki okvare možganskega debla
- 2. Zmeren nistagmus ali druge blage prizadetosti
- 3. Hud nistagmus, izrazita pareza zunanjih očesnih mišic ali zmerna prizadetost drugih možganskih živcev
- 4. Izrazita dizartrija ali druga izrazita prizadetost
- 5. Nesposobnost požiranja ali govorjenja
- V. Neznano

Senzorični sistemi

0. Normalno delovanje

1. Zmanjšana občutljivost za vibracijo ali slabše prepoznavanje na kožo narisanih likov na enem udu ali dveh
2. Blago zmanjšana občutljivost za dotik, bolečino ali položaj sklepov in/ali zmerno zmanjšana občutljivost za vibracijo na enem udu ali dveh; ali samo zmanjšana občutljivost za vibracijo (s slabšim prepoznavanjem na kožo narisanih likov ali brez njega) na treh ali štirih udih
3. Zmerno zmanjšana občutljivost za dotik, bolečino ali položaj sklepov in/ali bistveno zmanjšana občutljivost za vibracijo na enem udu ali dveh; ali malo zmanjšana občutljivost za dotik ali bolečino in/ali zmerno slabša globoka občutljivost na treh ali štirih udih
4. Izrazito zmanjšana občutljivost za dotik, bolečino ali huda okvara globoke občutljivosti, ločeno ali skupaj, na enem udu ali dveh, ali zmerno zmanjšana občutljivost za dotik ali bolečino in/ali huda okvara globoke občutljivosti na več kot dveh udih
5. Bistveno zmanjšana občutljivost na enem udu ali dveh; ali zmerno zmanjšana občutljivost za dotik ali bolečino in/ali hudo okvarjena globoka občutljivost na večjem delu telesa od vratu navzdol
6. Bistveno zmanjšana občutljivost od vratu navzdol

V. Neznano

Mokrenje in odvajanje blata

0. Normalno delovanje

1. Malo upočasnen začetek mokrenja, nuja ali blag zastoj
 2. Zmerno upočasnen začetek mokrenja, nuja ali redko uhajanje seča ali zmeren zastoj seča ali zaprtje
 3. Pogosto uhajanje seča
 4. Potrebna pogosta kateterizacija
 5. Nesposobnost nadzorovanja mokrenja
 6. Nesposobnost nadzorovanja mokrenja in odvajanja blata
- ### **V. Neznano**

Vidni sistem

0. Normalen vid

1. Skotom s korigirano ostrino vida nad 0,67 (20/30)
2. Skotom slabšega očesa z maksimalno korigirano ostrino vida med 0,67 (20/30) in 0,34 (20/59)
3. Velik skotom slabšega očesa ali zmerno zmanjšanje vidnega polja, in maksimalno korigirano ostrino vida med 0,33 (20/60) in 0,21 (20/99)
4. Obsežen izpad vidnega polja slabšega očesa z maksimalno korigirano ostrino vida med 0,20 (20/100) in 0,1 (20/200); stopnja 3 in več z maksimalno korigirano ostrino vida boljšega očesa 0,33 (20/60) ali manj
5. Slabše oko z maksimalno korigirano ostrino vida manj kot 0,1 (20/200); stopnja 4 in več z maksimalno korigirano ostrino vida 0,33 (20/60) ali manj

6. Stopnja 5 in več z maksimalno korigirano ostrino vida boljšega očesa 0,33 (20/60) ali manj

V. Neznano

X. Dodatek k stopnjam 0 do 6, če je izražena temporalna bledica

Višje živčne funkcije

0. Normalne

1. Spremenjeno razpoloženje (ne vpliva na oceno stopnje prizadetosti)

2. Blago zmanjšanje mentalnih sposobnosti

3. Zmerno zmanjšanje mentalnih sposobnosti

4. Izrazito zmanjšanje mentalnih sposobnosti (zmerni psihoorganski sindrom)

5. Demenca ali kronični psihoorganski sindrom

V. Neznano

Drugi izpadi

0. Nobenih

1. Vsaka druga nevrolška okvara, ki je lahko posledica multiple skleroze (opredeli)

V. Neznano

Literatura:

1. Thompson AJ. Clinical review of multiple sclerosis. *Clin Immunother* 1996; 5: Suppl 1: 1–11.
2. Denišlić M. *Multipla skleroza*. Ljubljana: Birografika Bori, 1996: 1–52.
3. Rosner LJ, Ross S. *Multiple sclerosis*. New York: Simon & Schuster, 1992: 1–244.
4. Kurtzke JF. A reassessment of the distribution of multiple sclerosis. Part one. *Acta Neurol Scand* 1975; 51: 110–36.
5. Kurtzke JF. Geography in multiple sclerosis. *J Neurol* 1977; 215: 1–26.
6. Compstone A. Genetic epidemiology of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 62: 553–61.
7. McDonald WI. The mystery of the origin of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1986; 49: 113–23.
8. Alter M, Halpern L, Kurland LT et al. Multiple sclerosis in Israel: prevalence among immigrants and native inhabitants. *Arch Neurol* 1962; 7: 1089–93.
9. Dean G. Annual incidence prevalence, and mortality of MS in white South African-born and in white immigrants to South Africa. *BMJ* 1967; ii: 724–30.
10. Elian M, Nightingale S, Dean G. Multiple sclerosis among United Kingdom-born children of immigrants from the Indian subcontinent, Africa, and the west Indies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990; 53: 906–11.
11. Rosati G. Descriptive epidemiology of multiple sclerosis in Europe in the 1980s: a critical overview. *Ann Neurol* 1994; 36: Suppl 2: S164–74.
12. Alter M, Okiihiro M, Rowley W, Morris T. Multiple sclerosis among orientals and caucasians in Hawaii. *Neurology* 1971; 21: 122–30.
13. Kurtzke JF. Epidemiologic evidence for multiple sclerosis as an infection. *Clin Microbiol Rev* 1993; 6: 382–427.
14. Midgard R, Riise T, Nyland H. Epidemiologic trends in multiple sclerosis in More and Romsdal, Norway: a prevalence/incidence study in a stable population. *Neurology* 1991; 41: 887–92.
15. Lewis GW. The social epidemiology of multiple sclerosis. *Sci Total Environ* 1990; 90: 163–90.
16. Weinshenker BG, Bass B, Rice GP et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 2. Predictive value of the early clinical course. *Brain* 1989; 112: 1419–28.

17. Končan-Vračko B. *Epidemiology of multiple sclerosis in Slovenia*. Symposium on multiple sclerosis with the 11th Dr. Janez Faganel memorial Lecture. Proceedings. Ljubljana: University Institute of Clinical Neurophysiology, 1995: 74–6.
18. Robertson NP, Fraser M, Deans J, Clayton D, Compston DAS. Age adjusted recurrence risks for relatives of patients with multiple sclerosis. *Brain* 1996; 119: 449–55.
19. Carton H, Vlietinck R, Debruyne J, et al. Risk of multiple sclerosis in relatives of patients in Flanders, Belgium. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 62: 329–33.
20. Ebers GC, Bulman DE, Sadovnick AD. A population based study of multiple sclerosis in twins. *N Engl J* 1986; 315: 1683–42.
21. Olsson T. Immunology of multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol Neurosurg* 1992; 5: 195–202.
22. Janko M. Bolezni, ki povzročajo razpad mielina. *Med Razgl* 1984; 23: 53–65.
23. Prineas JW, Connell F. Remyelination in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1979; 5: 22–31.
24. Prineas JW, Barnard RO, Kwon EE et al. Multiple sclerosis remyelination of nascent lesions. *Ann Neurol* 1993; 33: 137–51.
25. Lassmann H. *Comparative neuropathology of chronic experimental allergic encephalomyelitis and multiple sclerosis*. Berlin: Springer, 1983: 58–66.
26. Matthews PM. *Pathology and disability in MS: Imaging lesion heterogeneity and axonal changes*. In: Abstract booklet. Rhodos: 7th meeting of the European Neurological Society, 1997.
27. Anthony DC, Ferguson B, Prince C, Matyszak MK, Esiri MM, Perry WH. *Evidence of early axonal damage in MS lesions and its implications for therapeutic intervention*. In: Abstract booklet. Istanbul: 13th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis, 1997.
28. Revesz T, Kidd D, Thompson AJ, Barnard RO, McDonald WI. A comparison of the pathology of primary and secondary progressive multiple sclerosis. *Brain* 1994; 117: 759–65.
29. Uhlenbrock D, Sehlen S. The value of T1-weighted images in the differentiation between MS, white matter lesions, and subcortical arteriosclerotic encephalopathy (SAE). *Neuroradiology* 1989; 13: 227–31.
30. Truyen L, van Waesberghe JHTM, van Walderveen MAA et al. Accumulation of hypointense lesions (black holes) on T1 spin-echo MRI correlates with disease progression in multiple sclerosis. *Neurology* 1996; 47: 1469–76.
31. Lassmann H. *New insights into the pathophysiology of multiple sclerosis*. In: Abstracts. Berlin, International Symposium on The Use of Betaferon® in the Treatment of Relapsing Remitting Multiple Sclerosis, 1998: 4.
32. Denišlić M. *Klinična slika multiple skleroze*. In: Denišlić M, Meh D, eds. Sestanek o multipli sklerozi. Ljubljana: Birografika Bori, 1996: 7–14.
33. Kidd D, Thompson AJ, Kendall BE, Miller DH, McDonald WI. Benign form of multiple sclerosis: MRI evidence for less frequent and less inflammatory disease activity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57: 1070–2.
34. Kurtzke JF. Rating neurological impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983; 33: 1444–52.
35. Filippi M, Capra R, Campi A et al. Triple dose of gadolinium-DTPA and delayed MRI in patients with benign multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 60: 526–30.
36. Filippi M, Horsfield MA, Morrissey SP et al. Quantitative brain MRI lesion load predicts the course of clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis. *Neurology* 1994; 44: 635–41.
37. Denišlić M. *Dilemmas in the diagnosis of multiple sclerosis*. In: Symposium on multiple sclerosis with the 11th Dr. Janez Faganel memorial lecture. Proceedings. Ljubljana: University Institute of Clinical Neurophysiology, 1995: 34–41.
38. Matthews WB. Paroxysmal symptoms in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1975; 38: 617–23.
39. Poser CM. Onset symptoms of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995; 58: 253–4.
40. Kriss A, Francis DA, Cuendet F et al. Recovery after optic neuritis in childhood. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988; 51: 1253–58.
41. Denišlić M. Multipla skleroza in druge demielinizacijske bolezni. Podiplomski tečaj iz otroške nevrologije, 5. 1. 1998. *Med Razgl* (sprejeto).

42. Söderström M, Ya-Ping J, Hillert J, Link H. Optic neuritis. Prognosis for multiple sclerosis from MRI, CSF, and HLA findings. *Neurology* 1998; 50: 708–14.
43. Denišlić M. Multimodal evoked potentials and central motor latencies in evaluation of patients with optic neuritis. *Zdrav Vestn* 1993; 62: Suppl 1: 73–8.
44. Breclj J, Denišlić M, Prevec TS, Štruel M. Vizualni evocirani potenciali pri odkrivanju demielinizacijskih lezij vidnega živca. *Zdrav Vestn* 1981; 50: 145–9.
45. Thompson DS. Blurring of vision on exercise. *Trans Ophthalmol Soc UK* 1996; 86: 479–92.
46. Perkin GD, Rose FC. Uhthoff's symptom. *Br J Ophthalmol* 1976; 60: 60–3.
47. Scholl GB, Chir MB, Song HS, Wray SH. Uhthoff symptom in optic neuritis: relationship to magnetic resonance imaging and development of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1991; 30: 180–4.
48. Matthews WB, Esiri MM. Other demyelinating diseases. In: Swash M, Oxbury J, eds. *Clinical neurology*. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1991: 1167–71.
49. Meh D, Denišlić M. *The role of sensorimetry in diagnostics of multiple sclerosis*. In: Abstracts of the 9th European Congress of Clinical Neurophysiology, Ljubljana, Slovenia, June 3–7, 1998. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1998; 106: 92–3.
50. Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Marsden CD. *Neurology in clinical practice*. Boston: Butterworth-Heinemann, 1996: 1308–39.
51. Rodi Z, Vodušek DB, Denišlić M. Clinical uro-neurophysiological investigation in multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 1996; 3: 574–80.
52. Meh D, Denišlić M. Autonomic evaluation by means of standard tests and power spectral analysis in multiple sclerosis. Letter to the editor. *Muscle Nerve* 1998; 21: 678–9.
53. Meh D, Denišlić M. Bolečinski sindromi pri multipli sklerozi. In: Denišlić M, Meh D, ed. *Sestanek o multipli sklerozi*. Ljubljana: Birografika Bori, 1996: 21–6.
54. Swanson JW. Multiple sclerosis: update in diagnosis and review of prognostic factors. *Mayo Clin Proc* 1989; 64: 577–86.
55. Trojano M, Avolio C, Manzari C et al. Multivariate analysis of predictive factors of multiple sclerosis course with a validated method to assess clinical events. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995; 58: 300–6.
56. Zeman AZJ, Kidd D, McLean BN et al. A study of oligoclonal band negative multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 60: 27–30.
57. Hanefeld F. Characteristics of childhood multiple sclerosis. *Int MSJ* 1994; 1: 91–7.
58. Prevec TS, Breclj J, Butinar D. Pomen senzoričnih in motoričnih evociranih potencialov v diagnostiki multiple skleroze. In: Denišlić M, Meh D, eds. *Sestanek o multipli sklerozi*. Ljubljana: Birografika Bori, 1996: 35–41.
59. Zidar J, Denišlić M. Nevrofiziološka preiskava kortikospinalne proge pri človeku: klinična uporabnost. *Zdrav Vestn* 1989; 58: 47–51.
60. Denišlić M, Pirtošek Z. Multimodal evoked potentials in multiple sclerosis. *Neurologija* 1990; 39: Suppl 1: 39–48.
61. Poser CM, Paty DW, Scheinberg L et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis; guidelines for research protocols. *Ann Neurol* 1983; 13: 227–31.
62. Paty DW, McFarlin DE, McDonald WI. Magnetic resonance imaging and laboratory aids in the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1991; 29: 3–5.
63. Thompson AJ, Kermode AG, Wicks D, et al. Major differences in the dynamic of primary and secondary progressive multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1991; 29: 54–62.
64. Koudriavtseva T, Thompson AJ, Fiorelli M et al. Gadolinium enhanced MRI predicts clinical and MRI disease activity in relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 62: 285–87.
65. Kidd D, Thorpe JW, Kendall BE et al. MRI dynamic of brain and spinal cord in progressive multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 60: 15–19.
66. Hutchinson M. Pregnancy in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993; 56: 1043–45.
67. Roulet E, Verdier-Taillefer MH, Amarenco P et al. Pregnancy and multiple sclerosis: a longitudinal study of 125 remittent patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993; 56: 1062–65.
68. Runmarker B, Andersen O. Pregnancy is associated with a lower risk of onset and a better prognosis in multiple sclerosis. *Brain* 1995; 118: 253–61.

69. Barnes MP, Bateman DE, Cleland PG et al. Intravenous methylprednisolone for multiple sclerosis in relapse. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1985; 48: 157–9.
70. Kapoor R, Miller DH, Jones SJ et al. Effects of IV methylprednisolone on outcome in MRI-based subgroup in acute optic neuritis. *Neurology* 1998; 50: 230–7.
71. 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: 1277–85.
72. Rice G. *Neutralizing antibodies to interferon beta: what do they mean?* In: Abstracts. Berlin: International Symposium on The Use of Betaferon® in the Treatment of Relapsing Remitting Multiple Sclerosis, 1998: 5.
73. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group and the University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. Neutralizing antibodies during treatment of multiple sclerosis with interferon beta-1b: Experience during the first three years. *Neurology* 1996; 47: 889–94.
74. Lublin FD, Whitaker JN, Eidelman BH, Miller AE, Arnason BGW, Burks JS. Management of patients receiving interferon beta-1b for multiple sclerosis: Report of a consensus conference. *Neurology* 1996; 46: 8–12.
75. Denišlič M. Betaferon pri zdravljenju bolnikov z multiplo sklerozo. Uvodnik. *JAMA – Slovenska izdaja* 1996; št. 2: 3–4.
76. Jacobs DL, Cookfair DL, Rudick RA et al. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1996; 39: 285–94.
77. The Prisms Study Group. *Prevention of relapses and disability by interferon-beta 1a, Rebif®, subcutaneously in multiple sclerosis*. Istanbul:ECTRIMS, 1997.
78. Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA et al. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: Results of a phase III multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 1995; 45: 1268–76.
79. Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA et al. Extended use of glatiramer acetate (Copaxone) is well tolerated and maintains its clinical effect on multiple sclerosis relapse rate and degree of disability. *Neurology* 1998; 50: 701–8.
80. Fazekas F, Deisenhammer F, Strasser-Fuchs S, Nahler G, Mamoli B. Randomised placebo-controlled trial of monthly intravenous immunoglobulin therapy in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Lancet* 1997; 349: 589–93.
81. Achiron A, Gabbay U, Gilad R et al. Intravenous immunoglobulin treatment in multiple sclerosis: Effect on relapses. *Neurology* 1998; 50: 398–402.
82. Paty DW, Goodkin D, Thompson A, Rice G. Guidelines for physicians with patients on IFNβ-1b: The use of an assay for neutralizing antibodies (NAB). *Neurology* 1996; 47: 865–6.
83. Polman CH, Hartung HP. The treatment of multiple sclerosis: current and future. *Curr Opin Neurol* 1995; 8: 200–9.
84. Petelin - Suhadolnik M. Rehabilitacija bolnikov z multiplo sklerozo. In: Denišlič M, Meh D, eds. *Sestanek o multipli sklerozi*. Ljubljana: Birografika Bori, 1996: 105–8.
85. Primožič AM, Krizmanič T. Pomen fizioterapije pri rehabilitaciji bolnika z multiplo sklerozo. In: Denišlič M, Meh D, eds. *Sestanek o multipli sklerozi*. Ljubljana: Birografika Bori, 1996: 115–20.
86. Kidd D, Thompson AJ. Prospective study of neurorehabilitation in multiple sclerosis. Letter to editor. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 62: 423–4.
87. Kobal A, Denišlič M, Arnerić N. Vpliv multiple skleroze na delazmožnost. In: Denišlič M, Meh D, eds. *Sestanek o multipli sklerozi*. Ljubljana: Birografika Bori, 1996: 89–97.

Prispelo 26. 2. 1998