

**SPOZNAJNI POREMEĆAJI U MULTIPLOJ SKLEROZI****COGNITIVE IMPAIRMENT IN MULTIPLE SCLEROSIS PATIENTS**

ROBERT ŽIVADINOV, JURAJ SEPČIĆ\*

**Deskriptori:** Multipla skleroza – komplikacije, psihologija; Spoznajni poremećaji – etiologija; Mozak – patologija

**Sažetak.** Multipla skleroza, uz živčane ispade, očituje se i poremećajima spoznajnih funkcija. Poremećaji pamćenja, prisjećanja, obrade informacija, vizualno-prostorne percepcije, pažnje i izvršnih funkcija, u manjoj mjeri i govora, prisutni su u približno 60% bolesnika. Srodni su poremećajima u drugih supkortikalnih demencija. Jednom prisutni, rijetko se povlače. Konvencionalna, a pogotovo nekonvencionalna magnetska rezonancija točnije ocjenjuju tkivni supstrat tih poremećaja – difuzno neuroaksonalno oštećenje cijelog moždanog parenhima – nego klinički nalaz već u ranim fazama bolesti. Promjene u slikovnom prikazu mozga očituju se T2-hiperintenzivnim i T1-hipointenzivnim lezijama, atrofijom ranog javljanja, smanjenjem neuronalnog biljeaga N-acetil-aspartata u magnetskoj spektroskopiji, smanjenjem magnetisation transfer ratio te porastom diffusivity sa smanjenjem anizotropije u diffusion-weighted imaging. Ukupni volumen oštećenja mozga, promjer korpusa kalozuma i odnos mjera moždanih komora prema ostatku mozgovine najbolji su pokazatelji spoznajnih disfunkcija u multiploj sklerozi. Njihovo dijagnostičiranje u samom početku bolesti dopušta ranu primjenu terapijskih postupaka. Simptomatsko liječenje tih poremećaja nije učinkovito, a imunomodulirajuće, poglavito primjena bioloških inačica interferona  $\beta$ , pokazuje prijemne učinke. Spoznajne disfunkcije utječu na život odnosa i radnu sposobnost bolesnika.

**Descriptors:** Multiple sclerosis – complications, psychology; Cognition disorders – etiology; Brain – pathology

**Summary.** In addition to neurological symptoms, multiple sclerosis is characterized by cognitive function impairment. Disturbances of memory, recall, information processing, visual-spatial perception, attention, and executive function, in less extent of speech, are present in about 60% of patients. They are similar to disorders in other subcortical dementias. Once they appear, they rarely recede. Conventional, and especially nonconventional magnetic resonance imaging evaluates more precisely the tissue substrate – diffuse neuroaxonal lesion of the entire brain parenchyma – than clinical findings, already in the early stage of the disease. Alterations in the brain imaging are manifested by T2 hyperintensive and T1 hypointensive lesions, decreased neuronal marker N-acetyl-aspartate in magnetic spectroscopy, decreased magnetization transfer ratio, and increased diffusivity with reduced anisotropy in diffusion-weighted imaging. Total volume of brain lesion, corpus callosum diameter, and relation of measures of brain chambers and the rest of the brain, are best indices of cognitive dysfunction in multiple sclerosis. Their diagnosis in the very beginning of the disease allows early application of therapeutic procedures. Symptomatic treatment of these disorders is not efficient, and immunomodulation, particularly the use of biologic versions of interferon-beta, shows disputable effects. Cognitive dysfunctions affect relationships and working ability of patients.

Liječ Vjesn 2004;126:204–210

Multipla skleroza (MS) stečena je, primarna demijelinizacijska bolest središnjega živčanoga sustava (SZS) u kojoj je mijelin određite autoimune upale. Posljedice bolesti na bolesnikovo zdravstveno stanje izražavaju se pojavom živčanih i mentalnih ispada te sekundarnom funkcionalnom nesposobnošću. Tijek MS u većini je slučajeva relapsno-emitirajući (RR), rjeđe primarno-progresivni (PP). Oštećenja mijelina dokazuju se magnetskom rezonancijom (MR) ili evociranim potencijalima (EP). Upalna se demijelinizacija odražava u cerebrospinalnome likvoru (CSL), količinskim povećanjem imunoglobulina ograničene oligoklonske heterogenosti.<sup>1</sup>

**Epidemiologija**

Učestalost spoznajnih poremećaja u MS u prošlosti je bila podcijenjena.<sup>2</sup> Dva su razloga tomu: spoznajni poremećaji u bolesnika s MS-om (MS-bolesnika) teško se zamjećuju tijekom brzih pregleda u ambulantom, a uvriježeno mišljenje koje je godinama povezivalo te poremećaje s odmaklom fazom bolesti prevladano je tek nedavno. Opažanja iz dvaju kontroliranih istraživanja – kliničkoga i populacijskoga – dovode u dvojbu takva shvaćanja.<sup>3,4</sup> U tim istraživanjima otprilike polovica MS-bolesnika pokazuje neuropsihološke poremećaje, u usporedbi sa zdravim kontrolnim ispitanicima (44% bolesnika u

kliničkome<sup>3</sup> i 43% u populacijskome istraživanju<sup>4</sup>). I druga istraživanja provedena u posljednja četiri desetljeća dokazuju da su spoznajni poremećaji u MS česti, u 40% do 60% slučajeva.<sup>5–11</sup>

**Osobitosti spoznajnih poremećaja u multiploj sklerozi***Obilježja spoznajnih poremećaja*

Sve spoznajne funkcije u MS nisu jednako zahvaćene. Tablica 1. pokazuje učestalost spoznajnih poremećaja u toj bolesti.<sup>4</sup>

Rao i sur. nalaze poremećaj pamćenja, opažanja i učenja u 22%–31% MS-bolesnika. Ti su bolesnici za 5 percentila slabiji od zdrave kontrole.<sup>4</sup> Smanjena obrada brzina informacija također je česta i ozbiljna. Promjene u vizualno-prostornoj percepciji i izvršnim funkcijama ustanovljene su u 12%–19% slučajeva. Govorne, slušne i izražajne mogućnosti uglavnom ostaju nepromijenjene.

\* **Buffalo Neuroimaging Analysis Center, Department of Neurology, School of Medicine and Biomedical Sciences, Buffalo, NY** (prof. dr. Robert Živadinov, dr. med.), **Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci** (prof. emeritus Juraj Sepčić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. J. Sepčić, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, Branchetta 20, 51000 Rijeka

Primljeno 3. travnja 2003., prihvaćeno 13. svibnja 2004.

Tablica 1. Učestalost spoznajnih poremećaja u multiploj sklerozi  
Table 1. Frequency of cognitive disorders in multiple sclerosis

Spoznajne funkcije Cognitive functions	Poremećaj Disorder (%)
Najčešće promijenjene / The most-frequently altered	
Epizodičko pamćenje / Episodic memory	22–31
Pažnja/brzina elaboriranja / Attention/Elaboration speed	22–25
Rječitost / Verbal fluency	22
Često promijenjene / Frequently altered	
Izvršne funkcije / Executiv functions	13–19
Vizualna percepcija / Visual perception	12–19
Rijetko promijenjene / Rarely altered	
Govor/semantičko pamćenje / Speech/Semantic memory	8–10
Pažnja / Attention	7–8

Tablica 2. Pregled spoznajnih poremećaja u multiploj sklerozi  
Table 2. Overview of cognitive disorders in multiple sclerosis

Spoznajna funkcija Cognitive function	Poremećaji / Disorders	
	Česti / Frequent	Uobičajeni / Usual
Pamćenje / Memory	Epizodično pamćenje Episodic memory	Semantičko pamćenje Semantic memory Autobiografsko pamćenje (dogadaji) Autobiographic memory (events) Implicitno pamćenje Implicit memory Vještina učenja Learning skill
Pažnja/elaboriranje informacija Attention/Information elaboration	Brzina elaboracije Elaboration speed Selektivna pažnja Selective attention Promjenljiva pažnja Phasic attention Djeljiva pažnja Divided attention	Pažnja Attention
Izvršne funkcije Executiv function	Apstraktno razmišljanje Abstract thinking Rješavanje problema Problem solving Planiranje/sekvencioniranje Planning/Sequencing Vremensko slaganje Temporal matching Frekvencija/opazanje Frequency/perception Spoznajno vrednovanje Cognitive evaluation	

Spoznajni poremećaji razlikuju se od bolesnika do bolesnika. MS Collaborative Research Group koristeći se prikladnom serijom neuropsihologijskih testova, razlikuje 6 podskupina MS-bolesnika RR-oblika: bolesnici bez spoznajnih poremećaja (34%), s poremećajima obrade informacija i vizualno-prostorne percepcije (27%), s poremećajima pamćenja povezanim s već spomenutim poremećajima (15%), s poremećajem prisjećanja riječi (10%), izvršnih funkcija (12%) i na koncu bolesnici s potpunim poremećajem spoznajnih funkcija (12%).<sup>12</sup>

Spoznajni poremećaji u MS nalik su sličnim poremećajima u svim drugim demencijama supkortikalnog podrijetla.<sup>13</sup>

#### Poremećaj pamćenja

MS-bolesnici često se žale na teškoće memorije. Najčešće imaju smetnje kratkoročna, neposredna pamćenja, tj. zaboravljaju događaje ili razgovore koji su se nedavno dogodili, a očuvano je pamćenje informacija i događaja iz daleke prošlosti.

Ispadi eksplicitna pamćenja u MS-bolesnika odnose se ponajprije na predmete, vizualne ili usmene materijale.<sup>9,14–17</sup>

U MS u prvome je redu prisutan poremećaj prisjećanja, rjeđe prepoznavanja, slaganja i pamćenja informacija.<sup>4,18,19</sup> MS-bolesnici rijetko primjenjuju sustavnu strategiju učenja, primjerice semantičko nagomilavanje;<sup>20</sup> općenito ti bolesnici očituju manju sposobnost učenja od kontrolnih ispitanika.<sup>21</sup>

Ispadi u prisjećanju riječi, imena, objekata, slavnih ljudi i događaja te školskoga znanja, često su prisutni.<sup>22</sup> Semantički i fonemički govor često su promijenjeni bez obzira na tijek bolesti.<sup>16–19</sup> Verbalno se pamćenje brže pogoršava u muškaraca nego u žena, u kojih je duže očuvana i neposredna i odgađana memorija.<sup>23</sup> Semantičko pamćenje koje ne zahtijeva samo zadovoljavajuće rješenje zadataka u testovima govora već i brzo elaboriranje informacija u MS često je promijenjeno.<sup>16–19</sup> Implicitno je pamćenje u MS-bolesnika relativno očuvano. Odnosi se na učenje ili pamćenje bez svjesna sudjelovanja i najbolje se procjenjuje testovima ponašanja. MS-bolesnici rješavaju leksičke, semantičke i percepcijske testove jednako dobro kao i kontrolna skupina.<sup>24</sup> Jančuljak i sur. bilježe da je implicitna memorija oštećena jedino pri izvođenju radnji lijevom rukom, što se može pripisati specifičnomu pogoršanju vizualno-prostorne pažnje vezano na oštećenja u nedominantnoj moždanoj hemisferi.<sup>25</sup> Vještina učenja nazvana proceduralnim pamćenjem nepromijenjena je u MS.<sup>19,22–24</sup> Testiranje eksplicitnog pamćenja može zvesti ispitivača u procjeni spoznajnih sposobnosti MS-bolesnika jer on implicitnim pamćenjem može nadoknaditi određeno znanje.

Pregled spoznajnih poremećaja u MS prikazan je na tablici 2.

#### Poremećaj pažnje/obrade informacija

Mnogi MS-bolesnici izjavljuju da su »umno usporeni«, jer imaju teškoće u razmišljanju, koncentraciji, zbog »propuštanja vanjskih smetnja«, razgovoru, te ne mogu istodobno obavljati dvije radnje. Smanjena brzina obrade informacija vrlo je dobro dokumentirana u MS-bolesnika, čak i u onih s izoliranim kliničkim oštećenjem.<sup>4,26–28</sup> Usporena obrada informacija u MS-bolesnika vjerojatno je posljedica oslabljena i usporena prijenosa živčanoga signala.<sup>29</sup>

Pažnja se može izraziti kao hijerarhijski proces: od jednostavne do složene, selektivne i djeljive pažnje. Pojam »jednostavna pažnja« podrazumijeva primarno, a »složena pažnja« radno pamćenje. U MS jednostavna pažnja najčešće je uredna.<sup>3,4,14,30,31</sup> Složena, selektivna pažnja može, ali ne mora biti poremećena, što ovisi o prikladnosti korištenih testova.<sup>4,6,26,27</sup> Testovi brzine obrade informacija sa složenim stimulacijama ili izborima odgovora i s inhibicijom prethodno ispravljenih odgovora, u MS-bolesnika pokazuju poražavajuće rezultate.<sup>4,16,26,32</sup> Poremećene su promjenljiva i djeljiva pažnja. Radno pamćenje, usko povezano s oblicima pažnje koji zahtijevaju cjelovitu kontrolu obrade, često je poremećeno u MS-bolesnika.<sup>4,33</sup> RR MS-bolesnici otežano rješavaju slušno-govorne i vizualno-prostorne testove, specifične za radno pamćenje; progresivni oblici MS rjeđe izražavaju poremećaje vizualno-prostorne pažnje.<sup>19,30,34</sup> U ranoj MS ispadi pažnje u međuovisnosti su s volumenom oštećenja i abnormalnostima »naizgled normalne bijele tvari« (NAWM).<sup>35</sup>

Pojedini autori poremećaje pažnje tumače kao dio poremećaja radnoga pamćenja, drugi kao poremećaje složenih procesa spoznaje, a treći samo kao ispade motoričkoga, izvršnoga procesa.

#### Poremećaj izvršnih funkcija

Izvršne funkcije sastoje se od većega broja spoznajnih funkcija – apstraktnoga razmišljanja, rješavanja problema, planiranja i kontrole. Njihov poremećaj češće uočavaju liječnici i članovi obitelji negoli bolesnici koji pokazuju i promjene u

semantičkome slaganju, nabranjanju te vremenskome slijedu događaja i misli.<sup>20,36–39</sup> Poremećaji izvršnih funkcija relativno su česti: u istraživanju Raa i sur. 13%–19% bolesnika.<sup>4</sup> Oštećenja u predčeonim režnjevima mozga odgovorna su za te poremećaje.<sup>37,40</sup> U testovima eksplicitnoga pamćenja njihov je poremećaj poglavito vezan uz poremećaje prisjećanja i prepoznavanja te uz nemogućnost ispitnika da spontano primijene strategiju lakšega učenja i naknadnoga prisjećanja.<sup>20,37,41</sup> MS-bolesnici s ranom pojavom izvršnih disfunkcija imaju lošu prognozu invalidnosti i spoznajnih posebnosti.<sup>42</sup> Pomnijim istraživanjem izvedbenih funkcija može se predvidjeti moguća dobrobit koju MS-bolesnik može imati od medicinske rehabilitacije.

#### *Poremećaji vizualne percepcije*

MS-bolesnici, unatoč učestalom oštećenju vidnog puta, rijetko se žale na teškoće vizualne percepcije. Poremećaj se izražava u približno 16% bolesnika.<sup>4</sup> Teškoće u prepoznavanju osoba i geometrijskih oblika česte su, a vizualna je agnozija rijetka.<sup>16,33</sup> Među tim poremećajima ispadi vizualno-prostorne percepcije su rjeđi, prevladavaju u kronično-progresivnim (KP) oblicima bolesti.<sup>16,26</sup> Pugnetti i sur. zamijetili su da je vizualno-prostorni poremećaj u MS-bolesnika posljedica izrazito velikih demijelinizacijskih oštećenja i atrofije mozga.<sup>43</sup>

#### *Poremećaji govora*

Disartrija i disfonija su uobičajene, a globalna afazija i aleksija rijetko prisutne u MS-bolesnika. Ti poremećaji dio su ukupnoga propadanja spoznajnih funkcija. MS-bolesnici pokazuju veće teškoće u razumijevanju značenja pojmova i shvaćanju složenih gramatičkih sastavaka nego poremećaje u semantičkome znanju. Smetnje u ponavljanju rečenica u prvome su redu rezultat poremećene pažnje, neprimjerena praćenja naredaba ili otežana nabranjanja činjenica. Pojedini autori, međutim, upozoravaju na to da su u MS prisutne tanane promjene senzornoga i ekspresivnoga govora. Govorni izričaj u MS-bolesnika opisuje se kao prazan i škrt, obilježen nepotpunim i gramatički neispravnim rečenicama.<sup>44,45</sup> Objavljen je i slučaj čiste agrafije u lijevoruke MS-bolesnice.<sup>46</sup>

### **Prirodni tijek spoznajnih poremećaja u multiploj sklerozi**

Većina neuropsihologijskih istraživanja o MS poprečnoga je tipa i obuhvaća bolesnike svih faza bolesti. Uzdužne studije traju i nekoliko godina, svrstavaju bolesnike prema oblicima bolesti, koriste se različitim serijama testovima i statističkoga izračunavanja. Različitosti u metodama objašnjavaju prijeponost rezultata. U uzdužnoj trogodišnjoj studiji Kujala i sur. dokazuju da se u bolesnika s blagim spoznajnim poremećajima već u ranoj fazi bolesti razvija progresivni gubitak tih funkcija; a bolesnici bez spoznajnih disfunkcija ostaju stabilni. Jednom prisutan, spoznajni se poremećaj rijetko povlači. Prognoza te regresije je teška.<sup>45</sup> Nakon desetogodišnjega praćenja 44-ju MS-bolesnika, Amato i sur. nabrajaju poremećaje govornoga pamćenja, apstraktnoga razmišljanja, pažnje kratkoročnoga pamćenja i govora, kao bitne poremećaje spoznajnih funkcija u MS-bolesnika, uz uvjet da budu praćeni dovoljno dugo.<sup>47</sup> KP-oblik bolesti, odmakla dob i tjelesna onesposobljenost MS-bolesnika utječu na stupanj spoznajnoga poremećaja. Ti poremećaji sputavaju MS-bolesnika u društvenim i radnim djelatnostima neovisno o stupnju tjelesne onesposobljenosti.

Do danas su klinička zapažanja pokazivala skromnu korelaciju između rezultata neuropsihologijskih testova i trajanja tokova bolesti te stupnja invalidnosti u MS-bolesnika, dok danas tomu suodnosu pridonose slikovne tehnike živčane osi: konvencionalna (cMR), a osobito nekonvencionalna magnetska rezonancija (ne-cMR).

### **Suodnos spoznajnih poremećaja i dopunskih pretraga u multiploj sklerozi**

#### *Konvencionalna magnetska rezonancija i spoznajni poremećaji*

Neujednačena osjetljivost stroja i postupaka analize slika, niska specifičnost za promjene u žarištima demijelinizacije te nesposobnost otkrivanja finih promjena u naizgled normalnoj bijeloj tvari ograničavaju cMR u ocjeni spoznajnih poremećaja. Unatoč tomu, cMR omogućuje točniju ocjenu spoznajnih disfunkcija negoli klinički nalaz u MS-bolesnika. Združenost spoznajnih poremećaja u MS i slikovnih dokaza moždane bolesti dokazuje se neuropsihologijskim ispadima koji koreliraju sa cMR mjerenjima ukupnog T2-područja oštećenja:<sup>34,47–53</sup> ukupnim volumenom mozga (ukupnim volumenom oštećenja, atrofijom mozga),<sup>47,52,54</sup> veličinom korpusa kalozuma, predilekcijskim mjestom za MS-oštećenja<sup>50,52,55</sup> i širinom trećeg ventrikula.<sup>50,56–58</sup>

Standardne T2 mjerene slike u MS-bolesnika istančane su osjetljivosti i izražavaju promjene izazvane i upalom, i edemom, i demijelinizacijom i gubitkom aksona.

Ukupni volumen lezija (UVL), mjereno na T2 i T1-sekvencijama, pogotovo ako je veći od 30 cm<sup>2</sup>, najbolji je pokazatelj globalnih i specifičnih spoznajnih poremećaja u MS.<sup>52,53</sup> Živadinov i sur. mjerenjem tog pokazatelja, među prvima dokazuju da su spoznajni poremećaji u ranoj fazi neliječenih RR MS-bolesnika, kratkog trajanja bolesti i lakšeg invaliditeta, u prvome redu ovisni o razvoju atrofije mozga.<sup>59</sup> Prosječni gubitak volumena moždane supstancije iznosi približno 1% na godinu,<sup>59,60</sup> tako da se atrofija mozga razvije u kratkom roku.<sup>61</sup> Gubitak VMS posebno se očituje u MS progresivno-primarnog i sekundarnog tipa. Zamjetno manji volumen moždane supstancije, s posljedičnim širenjem moždanih komora, bilježe i drugi istraživači.<sup>54,59,60</sup> Neki autori priopćavaju da UVL može biti »jednak u MS-bolesnika s poremećajem ili bez poremećaja spoznajnih funkcija«. <sup>37,50,57,62</sup>

Specifični spoznajni poremećaji, napose izvršnih funkcija i memorije, posljedica su povećanog UVL u čeonim režnjevima.<sup>20,52,63,64</sup> MS-bolesnici s izrazitom demijelinizacijom periventrikularnih područja imaju učestalije i teže spoznajne poremećaje od bolesnika bez lezija takve topografije.<sup>49,63,65–70</sup> Topografija oštećenja usmjeruje, dakle, na posebnosti spoznajnog poremećaja.

Broj (juksta)kortikalnih oštećenja otkrivenih FLAIR sekvencijama u suodnosu je s rezultatima testova: što je veći broj žarišta te lokalizacije, to je teže pogoršanje spoznaja ( $r=0,34$ ;  $p=0,035$ ).<sup>71</sup>

Promjena UVL na T1-sekvenciji s prikazom »crnih rupa (black holes)« – neposredni pokazatelj rasprostranjenog gubitka aksona – neovisan je predznak moždane atrofije.<sup>59,60</sup>

Patologija MS nije prisutna samo u žarištima demijelinizacije i u NAWM, već zahvaća i sivu tvar moždane kore s posljedičnim gubitkom neurona. cMR s upotrebom gadolinija i FLAIR T2 mjerenim sekvencijama to potvrđuju.<sup>72</sup> Patologija neokortikalne sive tvari može se manifestirati rano u tijeku MS i biti osjetljiv pokazatelj spoznajnog poremećaja.<sup>73</sup>

Nalazi cMR obaraju vjerovanje da je neuroaksonalno oštećenje u MS rezultat krajnje faze opetovanja upala, i snažno zagovaraju ranu neuroprotektivnu intervenciju s danas još djelomično učinkovitim lijekovima.<sup>74</sup>

#### *Nekonvencionalna magnetska rezonancija i spoznajni poremećaji*

Posljednjih petnaestak godina razvile su se nove tehnike MR usavršene osjetljivosti i pojačane patološke specifičnosti koje još pomnije omogućuju praćenje aktivnosti bolesti i još suptilnije razotkrivaju temeljna zbivanja spoznajnog poreme-

čaja u MS. Njihova upotreba u klinici i praksi s MS-bolesnicima još uvijek je, međutim, ograničena.<sup>74,75</sup> Magnetisation transfer imaging (MTI), magnetska spektroskopija (1) H-MRS), diffusion-weighted MR (DWI), diffusion tensor MRI (DTI), high-field strength MRI bolje kvantificiraju opseg i patološku ozbiljnost strukturalnih promjena u mozgu unutar i izvan cMR vidljivih oštećenja.<sup>64,76,77</sup> Suodnos neuropsihologijskih testova i MTI važniji je od korelacije spoznajnih poremećaja i UVL mjereno na T2-sekvenciji.<sup>75</sup> Vrijednosti MTR mozga su statistički znakovito smanjene u spoznajno poremećenih MS-bolesnika u odnosu na spoznajno ušćuvane ( $p < 0,001$ ).<sup>64,74,78</sup> MTR-promjene sive tvari moždane kore očite su već u ranoj MS i koreliraju vrlo dobro s procjenom rezultata neuropsihologijskih testova verbalne memorije, pažnje, koncentracije i tečnosti govora.<sup>79</sup> Filippi tvrdi da su promjene u MTR mozga na MTI odgovorne za 68% svih spoznajnih poremećaja u MS.<sup>74</sup> Funkcionalnom MR (fMR) dokazujemo ulogu prilagodljivih promjena moždane kore u ograničavanju kliničkih posljedica, pa i spoznajnih disfunkcija, nepovratnih oštećenja mozga uzrokovanih MS. Te adaptivne promjene u moždanoj kori procesom neuroplastičnosti pridonose ograničenju oštećenja spoznajnih funkcija, poglavito u ranim fazama MS, jer reorganizacijom rada moždane kore, »razotkrivaju« latentne putove koji pridonose funkcionalnom oporavku bolesnika.<sup>80,82</sup> MS-bolesnici su, međutim, sposobni »regutirati« dodatna područja mozga samo do određenog stupnja razaranja tkiva i kompenzirati tako svoje ispade, dok pacijenti s većim volumenom oštećenja i naglašenim pogoršanjem, to nisu.<sup>83</sup>

#### Pozitronska emisijska tomografija i poremećaj spoznaje

Pozitronskom emisijskom tomografijom (PET) dokazujemo smanjen protok krvi i iskorištenost kisika u mozgu MS-bolesnika.<sup>84,85</sup> Paulesu i sur. nalaze bitno smanjenje moždanoga metabolizma u MS-bolesnika s promijenjenim spoznajnim funkcijama. MS-bolesnici urednoga psihičkoga zdravlja i kontrole ne pokazuju negativan odklon. Autori zaključuju da demijelinizacija u MS pokazuje selektivni utjecaj na metabolizam dubokih kortikalnih i supkortikalnih struktura.<sup>86</sup> Derache i sur. dokazuju smanjenje metabolizma moždane kore uglavnom desnoga frontalnog i lijevoga postcentralnog područja te bazalnih ganglija već u ranoj fazi RR MS-bolesnika s umjerenim spoznajnim poremećajima. Korelacija posebnosti metabolizma moždane kore i rezultati psihometrije upućuju na rano stvaranje novih neuralnih mreža i kompenzacijske djelatnosti.<sup>87</sup>

#### Evocirani moždani potencijali i poremećaj spoznaje

Istraživanja EP-a pokazuju da su poremećaj obrade informacija i određivanje pažnje u MS-bolesnika povezani s produljenom latencijom i smanjenim amplitudama vala P300 ne samo na slušnim već i na vidnim potencijalima.<sup>88</sup>

Svježa istraživanja upućuju i na to da se spoznajni poremećaji mogu otkriti upotrebom *event-related potentials* ranije nego klasičnom neuropsihologijskom evaluacijom.

#### Međuvodnost spoznajnih poremećaja i tjelesne onesposobljenosti u multiploj sklerozi

Istraživanja o povezanosti spoznajnih poremećaja i tjelesne onesposobljenosti zbog korištenja neujednačenim postupcima daju oprečne rezultate.<sup>4</sup> Dokazuju da je tjelesna onesposobljenost, mjerena EDSS-om, povezana s trajanjem bolesti, ali ne i govornim sposobnostima ili kvocijentom inteligencije,<sup>8,89,90</sup> iako ima iznimaka.<sup>50</sup> Beatty i Gange ustanovljuju povezanost poremećaja pamćenja i pet različitih testova za procjenu mo-

toričkih ispada.<sup>91</sup> Test Multiple Sclerosis-Functional Composite (MS-FC) kojim se ocjenjuju ispadi motorike i spoznaja u MS-bolesnika, pokazuje se boljim od EDSS u prognostičkoj procjeni tih ispada.<sup>92,93</sup> Poremećaji spoznaje teži su u KP negoli u RR-oblicima MS,<sup>3,94</sup> no ni o tome nema suglasnosti.<sup>61</sup> Beatty i sur. priopćavaju da je tijekom MS nepogrešiv predznak tjelesne onesposobljenosti, ali ne i poremećaja spoznajnih funkcija.<sup>66</sup>

#### Odabir neuropsihologijskih testova za procjenu poremećaja spoznaje u multiploj sklerozi

Tablica 3. uokviruje kliničke algoritme za prepoznavanje MS-bolesnika kojemu je nužno neuropsihologijsko testiranje. To testiranje obuhvaća razgovore s bolesnikom, s članovima obitelji te brižljivo testiranje specifičnih spoznajnih funkcija. Strpljiv razgovor s bolesnikom daje nam ne samo uvid u spoz-

Tablica 3. Najčešće upotrebljavani testovi za spoznajne poremećaje u multiploj sklerozi

Table 3. Frequently used neuropsychological tests for the evaluation of cognitive disorders in multiple sclerosis

Spoznajna funkcija Cognitive function	Test Test
»Screening« za demencije Screening for dementias	Ispitivanje minimalnih umnih funkcija Mini Mental State Examination
Verbalna inteligencija Verbal intelligence	Verbalna inteligencija i podtestovi iz izmijenjene inačice Wechslerova testa inteligencije u odraslih Verbal IQ and subtests from Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised
Pamćenje Memory	Neposredno Short-term
	Raspon brojeva Digit Span
	Brown-Petersonov test interferencije Brown-Peterson Interference Test
	Nedavno Recent
	Buschkeov test verbalnog selektivnoga podsjećanja Buschke Verbal Selective Reminding Test
	Test prisjećanja priče Story Recall Test
	Test prostornoga prizivanja (7/24) Spatial Recall Test (7/24)
	Test kontrolirana usmenog asociiranja riječi Controlled Oral Word Association Test
	Test predsjednika President's Test
Izvršne funkcije Executive functions	Wisconsin test razvrstavanja karata Wisconsin Card Sorting Test
	Test kategorija knjižica Booklet Category Test
	Standardne Ravenove progresivne matrice Standard Raven Progressive Matrices
Pažnja/koncentracija Attention/Concentration	Jednostavno vrijeme reakcije i s dvostrukim izborom Simple versus Two-Choice Reaction Time
	Sternbergov test pretraživanja pamćenja Sternberg Memory Scanning Task
	Test stupnjevita zbrajanja slušnih nizova Paced Auditory Serial Addition Test
	Stroopov test interferencije boje i riječi Stroop Colour/Word Interference Test
Govor Speech	Skraćeni Bostonski test imenovanja Abbreviated Boston Naming Test
	Usmeno razumijevanje Oral Comprehension
	Test žetona / Token Test
Vizualno-prostorna percepcija Visuo-spatial perception	Hooperov test vizualne organizacije Hooper Visual Organization test
	Prosudba orijentacije crta Judgement of Line Orientation
	Prepoznavanje lica Facial Recognition
	Razlikovanje vizualnih oblika Visual Form Discrimination

Tablica 4. *Klinički algoritam za prepoznavanje bolesnika s multiplom sklerozom kojima je nužno neuropsihologijsko testiranje*Table 4. *Clinical algorithm for the evaluation of multiple sclerosis patients with neuropsychological testing*

Jednostavna »screening« pitanja (pitati sve bolesnike) Simple screening questions (ask all patients)
– Imate li teškoća u pamćenju sastanaka ili kada trebate uzeti lijek? Do you have any difficulties with remembering meetings or taking pills?
– Je li vam teško usredotočiti se na ono što govorite ili obavljati dvije radnje istodobno? Is it difficult for you to concentrate upon what you talk about or to do two actions at the same time?
– Je li vam teško slijediti ono što čitate ili ono što vam govore? Is it difficult for you to follow what you read or what others are telling you?
– Imate li teškoća s koncentracijom ili tijekom vožnje? Do you have difficulties with concentration or while driving?
– Osjećate li se neorganiziranim, imate li problema s planiranjem? Do you feel unorganized or have troubles with planning?
– Imate li teškoća u rješavanju problema? Do you have any difficulties with problem solving?
– Ako radite, imate li spoznajnih teškoća tijekom rada, za koje mislite da bi mogle biti povezane s multiplom sklerozom? In case you work, do you have difficulties while working? Do you think those difficulties might be related to multiple sclerosis?
Testiranje je nužno u: / Testing is needed in:
– nedavnome ponavljanju ili napredovanju bolesti recent relapse or progression of illness
– sekundarno-progresivnome tijeku bolesti secondary-progressive course of illness
– cerebelarnome sindromu / presence of the cerebellar syndrome
– sindromu moždanoga debla / presence of the brainstem syndrome
– velikome umoru / significant fatigue
– u ukupnome volumenu oštećenja većem od 30 cm <sup>2</sup> ili težoj atrofiji mozga lesion volume over 30 cm <sup>2</sup> or a significant brain atrophy
Automatsko testiranje potrebno je u: / Automatic testing is needed in:
– planiranju i praćenju terapije / therapy planning and follow-up
– slučaju da se članovi obitelji žale na spoznajne poremećaje ili ako liječnik sumnja na spoznajne poremećaje the case when family members complain of cognitive disturbances or the physician suspects cognitive impairments
– zbog zaposlenja/umirovljenja uzrokovanih onesposobljenošću when getting employed or retired due to invalidity
– određivanju nadležnosti / when determining legal capacity

najne posebnosti već i u druge duševne promjene, poglavito depresije.

Karakterizacija i vrednovanje spoznajnih poremećaja u MS su teški i ovise o bolesnikovoj sposobnosti za testiranje, sposobnosti ispitivača te o spoznajnim poremećajima koji se procjenjuju. Danas se najčešće koristimo različitim standardiziranim, usklađenim serijama testova i grafičkim prikazivanjem rezultata. Ti se rezultati moraju predočiti bolesniku, članovima njegove obitelji i neurologu koji ga prati.

Tradicionalni spoznajni test – Mini Mental State Examination (MMSE) – nije se pokazao specifičnim u MS.<sup>95</sup> Taj test pogodan je za procjenu mentalnoga stanja starijih osoba, otkriva ispade kratkoročna pamćenja i govornih funkcija, dakle poremećaja koji se u MS rijetko pojavljuju.

Rao i sur. primijenili su 31 spoznajni test u 100 MS bolesnika i jednaka broja kontrolnih ispitanika (tablica 4). Vrijeme rješavanja testova iznosilo je 7 sati. Analizom ukupnoga broja ispitanika, pogrešaka na određenoj testu i ukupnoga broja pogrešaka na svim testovima autori su ustanovili da su MS-bolesnici statistički znakovito više griješili nego kontrole: u 4,64 nasuprot 1,13 testova.<sup>53</sup>

Kratka serija testova (screening) obuhvaća 5 najosjetljivijih testova i traje 30-ak minuta. Sastoji se od Selective Reminding Testa, 7/24 Spatial Recall Testa, Paced Auditory Serial Addi-

tion Testa, Controlled Oral Word Association Testa te Symbol Digit Modality Testa. Ta serija testova istražuje verbalno i prostorno pamćenje, pažnju i govor. Patološkim se ocjenjuju pogreške u dva testa i više njih te rezultati ispod 5%. Takav screening spoznajnih funkcija u MS-bolesnika ne može zamijeniti složene neuropsihologijske testove koji su prikladniji za procjenu specifičnih spoznajnih poremećaja.

### Terapijski postupci u spoznajnim poremećajima u multiploj sklerozi

Dokazi o liječenju specifičnih spoznajnih poremećaja su malobrojni.

#### Simptomatsko liječenje

Leo i Rao dokazuju pozitivne učinke parenteralne primjene fizostigmina i lecitina na verbalno učenje u MS-bolesnika s poremećajima pamćenja.<sup>96</sup> Oralno uzimanje fizostigmina ne dovodi do sličnog učinka.<sup>97</sup> U otvorenome, 12-tjednom pokusu donezepil (Aricept), inhibitor acetilkolinesteraze, u dozi od 5 do 10 mg u kohorti od 17 MS-bolesnika pokazao je »poboljšanje spoznajnih funkcija.«<sup>98</sup> Amantadin djeluje povoljno na poremećaje selektivne pažnje/brzine obrade informacija, ali ne i na ostale spoznajne smetnje u MS-bolesnika s dokazanim umorom.<sup>99</sup> U malome, slučajnome uzorku MS-bolesnika, dvostruko slijepom i placebom kontroliranom istraživanju, 4-aminopiridin poboljšao je, ali statistički neznakovito, obradu informacija i vizualno-prostorno pamćenje.<sup>100</sup> Parenteralno davanje metilprednizolona u liječenju pogoršanja MS pokazalo je tek prolazno povoljan utjecaj na eksplicitno pamćenje.<sup>101</sup>

Simptomatska terapija, izgleda, ima prije specifični nego ukupni utjecaj na spoznajne poremećaje MS-bolesnika.

#### Imunosupresivno aspecifično liječenje

Ciklosporin nije učinkovit u brzini obrade informacija u KP-obliku MS.<sup>102</sup> U ispitivanju 60 bolesnika s progresivnom MS i umjerene do ozbiljne nesposobnosti metotreksat je u dozi od 7,5 mg na tjedan tijekom dvije godine doveo, uz smanjenje stope pogoršanja, do privremenog poboljšanja selektivne pažnje/brzine obrade informacija.<sup>103</sup>

#### Imunomodulirajuće aspecifično i specifično liječenje

Istraživanja o nepovratnu presjeku aksona u ranoj fazi MS ističu potrebu i važnost liječenja MS-bolesnika već u najranijim fazama bolesti. Neuropsihologijsko testiranje u toj fazi bolesti sigurno olakšava takvu odluku.

Interferon  $\beta$ -1b (Betaferon »Schering«) poboljšava vizualno pamćenje, a neznatno i složene procese pažnje u MS-bolesnika RR-oblika.<sup>104</sup> Rezultate tog istraživanja valja uzeti s oprezom, jer je broj ispitanika bio malen, a prije istraživanja nisu ispitivane spoznajne funkcije. Fischer i sur. primjenjujući interferon  $\beta$ -1a (Avonex »Biogen«), u velikome uzorku MS-bolesnika, dokazuju povoljan učinak lijeka na procese pažnje i pamćenja s poboljšanjem vizualno-prostornih i izvršnih funkcija.<sup>12</sup> Interferon  $\beta$ -1b usporava progresiju spoznajnih disfunkcija neovisno o tijeku bolesti.<sup>105</sup> Naše desetogodišnje iskustvo s biološkim inačicama interferona  $\beta$  u terapiji MS govori za moguću korisni učinak tog lijeka na spoznajne funkcije u RR MS-bolesnika, te za odsutnosti suodnosa između MR-nalaza i rezultata neuropsihologijskih testova (Sepčić, neobjavljeno priopćenje). Glatiramer acetat (Copaxone »Teva«) nema povoljan utjecaj na spoznajne funkcije u MS-bolesnika.<sup>106</sup>

#### Rehabilitacija spoznajnih poremećaja

Spoznajni poremećaji ograničavaju dobiti rehabilitacijskih postupaka. U literaturi pristupi rehabilitaciji tih poremećaja nisu uvijek dobro potkrijepljeni.<sup>107,108</sup>

Rehabilitacija spoznajnih poremećaja u MS-bolesnika odražava se u prvome redu poboljšanjem pažnje. Skupina od 22 MS-bolesnika podvrgnuta tijekom 18 tjedana vježbama pažnje pokazivala je nepromijenjen pozitivan utjecaj tijekom 9 sljedećih tjedana.<sup>109</sup> U drugome šestotjednom istraživanju rehabilitacija spoznajnih ispada poboljšala je selektivne funkcije u MS-bolesnika. Poboljšanje je trajalo 6 mjeseci.<sup>110</sup> Dugotrajna grupna psihoterapija također pokazuje povoljne učinke na verbalno učenje i apstraktno razmišljanje.<sup>111</sup> Benedict i sur. podupiru neuropsihologijsko savjetovanje za MS-bolesnike sa spoznajnim i behaviorističkim poremećajima.<sup>112</sup> Rehabilitacijski terapijski postupci te razgovor s bolesnikom i njegovom bližom okolinom uz terapiju lijekovima uvelike poboljšavaju kvalitetu života MS-bolesnika, napose onih s progresivnim ispadima spoznajnih funkcija.

*Izradu rada pomogli su:*

Projekt Sveučilišta u Trstu, Italija, MURST R 1996 2/09/01 cod271 i Projekt Ministarstva znanosti Republike Hrvatske broj 062015

#### LITERATURA

1. Sepčić J. Demijelinizacijske bolesti. U: Barac B., ur. Neurologija. 2. izd. Zagreb: Naprijed; 1992, str. 370–83.
2. 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;8:151–64.
3. Heaton RK, Nelson LM, Thompson DS i sur: Neuropsychological findings in relapsing-remitting and chronic progressive multiple sclerosis. J Consult Clin Psychol 1985;53:103–10.
4. Rao SM, Leo GJ, Bernardin L i sur: Cognitive dysfunction in multiple sclerosis: Frequency, patterns and prediction. Neurology 1991;41:686–91.
5. Parsons OA, Hammeke TA, McQuillen MP. Impairment of abstracting ability in multiple sclerosis. J Nerv Ment Dis 1957;125:221–4.
6. Staples D, Lincoln NB. Intellectual impairment in multiple sclerosis and its relation to functional abilities. Rheumatol Rehab 1979;18:153–60.
7. Bertando P, Maffei C, Ghezzi A. A study of neuropsychological alterations in multiple sclerosis. Acta Psychiatrica Belgica 1983;13:13–21.
8. Peyser JM, Edwards RR, Poser CM, Felskov SB. Cognitive function in patients with multiple sclerosis. Arch Neurol 1980;37:577–9.
9. Rao SM, Hammeke TA, McQuillen MP, Khatry BO, Loyd D. Memory disturbance in chronic progressive multiple sclerosis. Arch Neurol 1984;41:624–31.
10. De Smedt L, Severts M, Geutjens J, Medaer R. Intellectual impairment in multiple sclerosis. U: Gonsette RF, Delmotte P, i sur. ur. Immunological and clinical aspects of multiple sclerosis. Lancaster: MTP Press Limited, 1984, str. 342–5.
11. Lyon-Caen O, Jourent R, Hauser S, Chauu MP, Benoit N, Widlocher D. Cognitive functions in recent onset demyelinating diseases. Arch Neurol 1986;43:1138–41.
12. Fischer JS, Priore LD, Jacobs LD i sur. Multiple Sclerosis Collaborative Research Group. Neuropsychological effects of interferon-beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis. Ann Neurol 2000;48:885–92.
13. Cummings JL, Benson DF. Dementia: a clinical approach, 2. izd. Boston: Butterworth-Heinemann, 1992.
14. Amato MP, Ponziani G, Pracucci G i sur: Cognitive impairment in early onset multiple sclerosis. Pattern, predictors, and impact on everyday life in a 4-year follow-up. Arch Neurol 1995;52:168–72.
15. Grant I, McDonald WI, Trimble MR i sur: Deficient learning and memory in early and middle phases of multiple sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1984;47:250–5.
16. Beatty WW, Goodkin DE, Monson N, Beatty PA. Anterograde and retrograde amnesia in patients with chronic-progressive multiple sclerosis. Arch Neurol 1988;45:611–9.
17. Minden SL, Moes EJ, Orav J, Kaplan E, Reich P. Memory impairment in multiple sclerosis. J Clin Exp Neuropsychol 1989;11:566–86.
18. Wishart H, Sharpe D. Neuropsychological aspects of multiple sclerosis: A quantitative review. J Clin Exp Neuropsychol 1997;6:810–24.
19. Rao SM, Grafman J, DiGulio D i sur: Memory dysfunction in multiple sclerosis: Its relation to working memory, semantic, encoding and implicit learning. Neuropsychology 1993;7:364–74.
20. 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;11:535–44.
21. 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.
22. Paul RH, Blanco CR, Hames KA, Beatty WW. Autobiographical memory in multiple sclerosis. J Int Neuropsychol Soc 1997;3:246–51.
23. Chelune G, Stone L, Feisthamel K, Pelo D, Rudick R. Selective memory deficits in multiple sclerosis as a function of gender and disease course. Multiple Sclerosis 2003;9(Suppl 1):S133.
24. 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.
25. Jančuljak D, Mubrin Z, Brinar V, Spilich G. Changes of attention and memory in a group of patients with multiple sclerosis. Neurol Croat 2001;50(Suppl.1):S25.
26. Franklin GM, Heaton RK, Nelson LM, Filley CM, Seibert C. Correlation of neuropsychological and MRI findings in chronic-progressive multiple sclerosis. Neurology 1988;8:1826–9.
27. Kujala P, Portin R, Revonsuo A, Ruutianen J. Automatic and controlled information processing in multiple sclerosis. Brain 1994;117:1115–26.
28. 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;112:361–74.
29. Kail R. Speed of information processing in patients with multiple sclerosis. J Clin Exp Neuropsychol 1998;20:98–106.
30. Litvan I, Grafman J, Venderell P i sur: Multiple memory deficits in patients with multiple sclerosis. Exploring the working memory system. Arch Neurol 1988;45:607–10.
31. Litvan I, Grafman J, Venderell P, Martinez JM. Slowed information processing in multiple sclerosis. Arch Neurol 1988;45:281–5.
32. Rao SM, St. Aubin-Fabert P, Leo GJ. Information processing speed in patients with multiple sclerosis. J Clin Exp Neuropsychol 1989;11:471–7.
33. Beatty WW, Goodkin DE, Monson N, Beatty PA, Hertsgaard D. Cognitive disturbance in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. Arch Neurol 1989;46:1113–9.
34. Foong J, Rozewicz L, Quaghebeur G i sur: Executive functions in multiple sclerosis. The role of frontal lobe pathology. Brain 1997;120:15–26.
35. Deloire M, Salort E, Bounet M, Arese P, Verley Y, Arimone C i sur: Cognitive dysfunction is correlated with diffuse structural brain abnormalities in early relapse-emitting multiple sclerosis. Multiple sclerosis 2003;9(Suppl.1):S134.
36. 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;2:134–40.
37. Kujala P, Portin R, Ruutianen J. Memory deficits and early cognitive deterioration in multiple sclerosis. Acta Neurol Scand 1966;93:329–35.
38. Beatty WW, Monson N. Picture and motor sequencing in multiple sclerosis. J Clin Exp Neuropsychol 1994;16:165–72.
39. 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.
40. Beatty WW. Memory and frontal lobe dysfunction in multiple sclerosis. J Neurol Sci 1993;115(S):38–41.
41. 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;18:211–9.
42. Possa MF, Falantano M, Annovazzi P, Altamura C, Arcari C, Barbieri A i sur: A case control study in MS patients with or without executive dysfunction. Multiple Sclerosis 2003;9(Suppl 1):S133.
43. Pugnetti L, Mendozzi L, Motta A i sur: MRI and cognitive patterns in relapsing-remitting multiple sclerosis. J Neurol Sci 1993;115:S59–65.
44. Achiron A, Ziv I, Djaldetti R, Gosdberg H, Kuritzky A, Melamed E. Aphasia in multiple sclerosis: Clinical and radiologic correlations. Neurology 1992;42:2195–7.
45. Kujala P, Portin R, Ruutianen J. Language functions in incipient cognitive decline in multiple sclerosis. J Neurol Sci 1996;141:79–86.
46. Defer GL, Lambert J. Agraphia in a left handed woman with multiple sclerosis: Neuropsychological and magnetic resonance evaluation. Multiple Sclerosis 2003;9(Suppl 1):S 137.
47. Amato MP, Ponziani G, Siracusa G, Sorbi S. Cognitive dysfunction in early-onset multiple sclerosis: a reappraisal after 10 years. Arch Neurol 2001;58:1602–6.
48. Arnett PA i sur: Relationship between frontal lobe lesions and Wisconsin Card Sorting Test performance in patients with multiple sclerosis. Neurology 1994;44:420–5.
49. 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;122:1341–8.
50. Comi G, Filippi M, Martinelli V i sur: Brain magnetic resonance imaging correlates of cognitive impairment in multiple sclerosis. J Neurol Sci 1993;115:S66–S73.
51. Huber SJ, Borstein RA, Rammohan KV i sur: Magnetic resonance imaging correlates of neuropsychological impairment in multiple sclerosis. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 1992;4:152–8.
52. Patti F i sur: May there exist specific MRI findings predictive of dementia in multiple sclerosis patients? Functional Neurol 1995;10:83–90.
53. Rao SM, Leo GJ, Houghton VM, Aubin-Faubert PST, Bernardin L. Correlation of magnetic resonance imaging with neuropsychological testing in multiple sclerosis. Neurology 1989;39:161–6.

54. *Swirsky-Sacchetti T, Mitchell DR, Seward J i sur.* Neuropsychological and structural brain lesions in multiple sclerosis: A regional analysis. *Neurology* 1992;42:1291–5.
55. *Hohol MJ, Gutmann CRG, Orav J i sur.* Serial neuropsychological assessment and magnetic resonance imaging analysis in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1997;54:1018–25.
56. *Ryan L i sur.* Patterns of cognitive impairment in relapsing-remitting multiple sclerosis and their relationship to neuropathology on magnetic resonance images. *Neuropsychology* 1996;10:176–9.
57. *Rabins PV i sur.* Structural brain correlates of emotional disorders in multiple sclerosis. *Brain* 1986;109:585–97.
58. *Rao SM i sur.* Chronic progressive multiple sclerosis: relationship between cerebral ventricular size and neuropsychological impairment. *Arch Neurol* 1985;42:678–82.
59. *Živadinov R, Sepčić 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.
60. *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.
61. *Fox NC, Jenkins R, Leary SM i sur.* Progressive cerebral atrophy in MS. A serial study using registered, volumetric MRI. *Neurology* 2000;54:807–12.
62. *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.
63. *Mariani C, Farina E.* Neuropsychological assessment in multiple sclerosis: a follow-up study with magnetic resonance imaging. *J Neurol* 1991;238:395–400.
64. *Comi G, Rovaris M, Falautano M i sur.* A multiparametric MRI study of frontal lobe dementia in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 1999;171:135–44.
65. *Rovaris M, Filippi M, Falautano M i sur.* Relation between MR abnormalities and patterns of cognitive impairment in multiple sclerosis. *Neurology* 1998;50:1601–8.
66. *Beatty WW, Goodkin DE, Hertsgaard D, Monson N.* Clinical and demographic predictors of cognitive performance in multiple sclerosis. Do diagnostic type, disease duration and disability matter? *Arch Neurol* 1990;47:305–8.
67. *Anzola GP, Bevilacqua L, Cappa SF i sur.* Neuropsychological assessment in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis and mild functional impairment: correlation with magnetic resonance imaging. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990;53:142–5.
68. *Pozzilli C, Passafiume D, Bernardi S i sur.* SPECT, MRI and cognitive functions in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991;54:110–5.
69. *Damian MS, Schilling G, Bachmann G i sur.* White matter lesions and cognitive deficits: relevance of lesion pattern? *Acta Neurol Scand* 1994;90:430–6.
70. *Rovaris M, Filippi M, Mimicucci L i sur.* Cortical/subcortical disease burden and cognitive impairment in patients with multiple sclerosis. *Am J Neuroradiol* 2000;21:402–8.
71. *Miki Y, Grossman RI, Udupa JK i sur.* Isolated U-fiber involvement in multiple sclerosis. Preliminary observation. *Neurology* 1998;50:1301–6.
72. *Lazeron RHC, Langdon DW, Filippi M i sur.* Neuropsychological impairment in multiple sclerosis patients: the role of (juxta) cortical lesion on FLAIR. *Multiple Sclerosis* 2000;6:280–5.
73. *Kidd D i sur.* Cortical lesions in multiple sclerosis. *Brain* 1999;122:17–26.
74. *Filippi M, Bozzali M, Rovaris M, Gonen O, Kesavadas C, Ghezzi A i sur.* Evidence for widespread axonal damage at the earliest clinical stage of multiple sclerosis. *Brain* 2003;126(Pt2):433–7.
75. *Filippi M, Rocca MA, Rovaris M.* Clinical trials and clinical practice in multiple sclerosis: Conventional and emerging magnetic resonance imaging technologies. *Current Neurology and Neuroscience Reports* 2002;2(3):267–276.
76. *Rovaris M, Rocca MA, Filippi M.* Magnetic resonance – based techniques for the study and management of multiple sclerosis. *British Medical Bulletin* 2003;65:133–144.
77. *Filippi M, Tortorella C, Rovaris SM i sur.* Changes in the normal appearing brain tissue and cognitive impairment in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;68:157–61.
78. *Simone IL, Tortorella C, Federico F, Liguori M, Lucivero V, Giannini P i sur.* Axonal damage in multiple sclerosis plaques: a combination magnetic resonance imaging and 1H-magnetic resonance spectroscopy study. *J Neurol Sci* 2001;182(2):143–50.
79. *Van Buchem MA, Grossman RI, Armstrong C i sur.* Correlation of volumetric magnetization transfer imaging with clinical data in multiple sclerosis. *Neurology* 1998;50:1609–17.
80. *Davies G, Ramió-Torrentà L, Hadjiprocopis A, Chard D, Griffin CM, Rashid W i sur.* Normal appearing gray and white matter MTR abnormality in early relapsing-emitting multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 2003;9(Suppl 1):S108–S109.
81. *Filippi M.* Non-conventional MR techniques to monitor the evaluation of multiple sclerosis. *Neurological Sciences* 2001;22(2):195–200.
82. *Cijelli A, Matthews PM.* Cerebral plasticity in multiple sclerosis: Insights from fMRI. *Multiple Sclerosis* 2002;8(3):193–9.
83. *Ranjewa J-P, Audoin B, Ibarrola D, Malikova I, Confort-Gouny S, Ali-Chérif A i sur.* Compensatory cortical activation observed by fMRI during a high cognitive task in the earliest stage of multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 2003;9 (Suppl 1):S 61.
84. *Brooks DJ, Leenders 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;47:1182–91.
85. *Blikenberg M, Rune K, Jensen CV i sur.* Cortical cerebral metabolism correlates with MRI lesion load and cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Neurology* 2000;54:558–64.
86. *Paulesu E, Perani D, Fazio F i sur.* Functional basis of memory in multiple sclerosis. A (<sup>18</sup>F) FDG PET study. *Neuroimage* 1996;4:87–96.
87. *Derache N, Marié RM, Daniel F, Constans JM, Defer GL.* Cognition in early relapsing-remitting multiple sclerosis: a psychometric MR and PET study. *Multiple Sclerosis* 2003;9(Suppl 1):S131.
88. *Laloux L, Bensa C, Lebrun C, Bertogliatti C, Faure S, Magnié MN.* Early cognitive dysfunctions in multiple sclerosis: a visual and auditory electrophysiological investigation. *Multiple sclerosis* 2003;9 (Suppl 1):S 129.
89. *Marsh GG.* Disability and intellectual function in multiple sclerosis patients. *J Nerv Ment Dis* 1985;168:758–62.
90. *Ron MA, Callanan MM, Warrington EK.* Cognitive abnormalities in multiple sclerosis: a psychometric and MRI study. *Psychol Med* 1991;21:59–68.
91. *Beatty PA, Gange JJ.* Neuropsychological aspects of multiple sclerosis. *J Nerv Ment Dis* 1997;164:42–50.
92. *Cohen JA, Cutter GR, Fisher JS i sur.* Use of the Multiple Sclerosis Functional Composite as an Outcome Measure in a Phase 3 Clinical Trial. *Arch Neurol* 2001;58:961–7.
93. *Rudick RA, Cutter GR, Baier M i sur.* Use of the Multiple Sclerosis Functional Composite to predict disability in relapsing multiple sclerosis. *Neurology* 2001;56:1324–30.
94. *Goodkin DE, Hertsgaard 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;46:1107–12.
95. *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.
96. *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;2:123–9.
97. *Unverzagt FW, Rao SM, Antuono P.* Oral physostigmine in the treatment of memory loss in multiple sclerosis. *J Clin Exp Neuropsychol* 1991;13:74.
98. *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;20:350–6.
99. *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;53:185–8.
100. *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;44:1701–5.
101. *Olivieri RL, Sibilia 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;97:366–9.
102. *Multiple Sclerosis Study 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.
103. *Goodkin DE, Fischer JS.* Treatment of multiple sclerosis with methotrexate. U: Goodkin DE, Rudick RA, ur. *Treatment of Multiple Sclerosis: Advances in Trial Design, Results and Future Perspectives.* London: Springer, 1996; str. 251–287.
104. *Pliskin NH, Hamer DP, Goldstein DS i sur.* Improved delayed visual reproduction test performance in multiple sclerosis patients receiving interferon β-1b. *Neurology* 1996;47:1463–8.
105. *Flechter S, Vardi J, Rabey J.* Cognitive function in Interferon β-1b treated MS patients. *Multiple Sclerosis* 2003;9(Suppl 1):S35.
106. *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;56:319–24.
107. *Rumpf HJ, Wessel K.* Coping pattern and adjustment in multiple sclerosis. *Nervenarzt* 1995;66:624–9.
108. *Jean VM, Paul RH, Beatty WW.* Psychological and neuropsychological predictors of coping patterns by patients with multiple sclerosis. *J Clin Psychol* 1999;55:21–6.
109. *Plohman AM, Kappos L, Ammann W i sur.* Computer assisted retraining of attentional impairments in patients with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;64:445–62.
110. *Jonnsson A, Korfitzen EM, Helberg A, Ravnborg MH, Byskov-Ottosen E.* Effects of neuropsychological treatment in patients with multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 1993;88:394–400.
111. *Rodgers D, Khoo K, MacEachen M, Oven M, Beatty WW.* Cognitive therapy for multiple sclerosis: A preliminary study. *Altern Ther Health Med* 1996;2:70–4.
112. *Benedict RHB, Shapiro A, Priore R, Miller C, Munschauer F, Jacobs L.* Neuropsychological counseling improves social behavior in cognitively-impaired multiple sclerosis patients. *Multiple Sclerosis* 2000;6:391–6.