



УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА

СНЕЖАНА Р ЛАЗАРЕВИЋ

**ПРЕДИКТИВНА ВРЕДНОСТ ЕВОЦИРАНИХ
ПОТЕНЦИЈАЛА НА ДУГОТРАЈНИ ИСХОД
МУЛТИПЛЕ СКЛЕРОЗЕ**

Докторска дисертација

Крагујевац, 2020. године



UNIVERSITY OF KRAGUJEVAC
FACULTY OF MEDICAL SCIENCES

SNEŽANA R LAZAREVIĆ

**PREDICTIVE VALUE OF EVOKED POTENTIALS ON
THE LONG-TERM OUTCOME OF MULTIPLE
SCLEROSIS**

Doctoral dissertation

Kragujevac, Serbia, 2020

ИДЕНТИФИКАЦИОНА СТРАНИЦА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Аутор
Име и презиме: Снежана Лазаревић
Датум и место рођења: 30.09.1985. године, Ужице
Садашње запослење: Асистент за ужу научну област Неурологија, Факултет медицинских наука у Крагујевцу
Докторска дисертација
Наслов: Предиктивна вредност евоцираних потенцијала на дуготрајни исход мултипле склерозе
Број страница: 80
Број слика: 6
Број библиографских података: 6
Установа и место где је рад израђен: Клиника за неурологију, Клинички центар Крагујевац
Научна област (УДК): Медицина, Неурологија
Ментор: проф. др Светлана Милетић Дракулић, ванредни професор за ужу научну област Неурологија, Факултет медицинских наука Универзитета у Крагујевцу
Оцена и одбрана
Датум пријаве теме: 06.12.2017.
Број одлуке и датум прихватања теме докторске дисертације: IV-03-1119/17 од 06.12.2017.године
Комисија за оцену научне заснованости теме и испуњености услова кандидата: 1. Проф. др Гордана Тончев, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Неурологија 2. Проф. др Милан Мијаиловић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Радиологија 3. Проф. др Слободан Војиновић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Нишу за ужу научну област Неурологија
Комисија за оцену и одбрану докторске/уметничке дисертације: 1. Проф. др Тихомир Илић, редовни професор Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Неурологија, председник комисије; 2. Доц. др Иван Срејовић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Физиологија, члан комисије; 3. Доц. др Милица Боровчанин, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Психијатрија, члан комисије.
Датум одбране дисертације:

ЗАХВАЛНИЦА

Захваљујем се мом ментору, проф.др Светлани Милетић Дракулић на великој подршци и драгоцену стручној помоћи током израде докторске дисертације.

Хвала свим колегама и пријатељима на корисним саветима и несебичној професионалној помоћи.

Захвалност дугујем и свим пацијентима који болују од мултипле склерозе, који су прихватили учешће у овом истраживању.

Посебно ХВАЛА мојој породици на безграничној љубави, подршци и разумевању.

САЖЕТАК

Увод: Циљ је био да испитамо предиктивну вредност евоцираних потенцијала (ЕП) на достизање повољног исхода дугогодишњег лечења имуномодулаторном терапијом оболелих од релапсно-ремитентне мултипле склерозе (РРМС), да проценимо значај ЕП као показатеља когнитивног оштећења, и утицај депресије и замора на ЕП и исход лечења.

Методологија: У ретро- и проспективном истраживању оболели су праћени током 2, 5 или 10 година. На почетку праћења су рађени визуелни евоцирани потенцијали (ВЕП) и когнитивни ЕП (ЕРП), такође и након дугогодишњег праћења. Добијени су подаци о оптичком неуритису (ОН), процењени степен онеспособљености, когнитивне функције, степен депресивности и замора, рађена магнетна резонанца (МР) ендокранијума. Повољан исход лечења представља достизање НЕДА-3 (No Evidence of Disease Activity).

Резултати: Учествовало је 112 оболелих од РРМС и 32 здраве контроле. НЕДА-3 је достигло 19 (22,9%), а није достигло 64 (77,1%) лечених од РРМС. Налаз ЕП скорa ($p=0,008$, $OR=0,344$ (0,156–0,757)) и латенце ($p=0,042$, $OR=0,966$ (0,934–0,999)) на почетку болести су предиктивни фактори на достизање НЕДА-3. Депресија утиче на когнитивно оштећење ($p=0,047$, $OR=1,077$ (1,001–1,159)) и повећање онеспособљености ($p=0,002$, $OR=1,143$ (1,051–1,243)). Депресија и замор негативно утичу на когнитивне функције, а не утичу на амплитуде и латенце ЕРП. Реакционо време позитивно корелира са депресијом ($r=0,246$, $p=0,01$) и замором ($r=0,281$, $p=0,01$).

Закључак: Уредан ВЕП на почетку болести увећава шансу за достизање НЕДА-3 око 6 пута. Депресија утиче на повећање онеспособљености и когнитивно оштећење. Депресија и замор негативно утичу на когнитивне функције, а не утичу на амплитуду и латенцу ЕРП. ЕРП не могу учествовати у процени когнитивног оштећења оболелих од РРМС.

Кључне речи: мултипла склероза, евоцирани потенцијали, депресија, замор, когнитивно оштећење, оптички неуритис, НЕДА

ABSTRACT

Objective: The study examined predictive value of evoked potentials (EP) to achieve a outcome of long-term treatment of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS) with first-line immunomodulatory therapy, to assess EP as an indicator of cognitive impairment, and impact of depression and fatigue on EP and the outcome of treatment.

Method: In retrospective and prospective study patients were followed for 2, 5 or 10years. At the diagnosis visual evoked potentials (VEP) and event-related potentials (ERP) were done, also after follow-up period. Each patient was assigned a degree of disability – EDSS (Expanded Disability Status Scale), cognitive functions, degree of depression and fatigue, MRI of the endocranium. Favourable outcome is achieving NEDA-3 (No Evidence of Disease Activity).

Results: A total of 112 patients with RRMS and 32 healthy controls participated. NEDA-3 reached 19 (22,9%) and did not 64 (77,1%) treated patients. We found that the VEP score ($p=0,008$, $OR=0,344$ (0,156–0,757)) and latency ($r=0,042$, $OR=0,966$ (0,934–0,999)) at diagnosis were predictive factors to achieve NEDA-3. Depression affects cognitive impairment ($r=0,047$, $OR=1,077$ (1,001-1,159)) and increases future disability ($r=0,002$, $OR=1,143$ (1,051-1,243)). Depression and fatigue negatively affected cognitive functions, and did not affect the ERP. Reaction time (RT) positively correlated with depression ($r=0,246$, $p=0,01$) and fatigue ($r =0,281$, $p=0,01$).

Conclusions: Normal EP findings at diagnosis are 6 times more likely to achieve NEDA. Depression affects disability and cognitive impairment. Depression and fatigue have a negative impact on cognitive functions, and have no effect on ERP. Amplitude and latency cannot participate in risk assessment for the cognitive impairment in patients with RRMS.

Key words: multiple sclerosis, evoked potentials, depression, fatigue, cognitive impairment, optic neuritis, NEDA

САДРЖАЈ

1. Увод.....	1
1.1. Епидемиологија и етиологија.....	1
1.2. Клиничко испољавање мултипле склерозе.....	3
1.3. Оптички неуритис.....	5
1.4. Депресија, замор и когнитивно оштећење.....	7
1.5. Предиктивни фактори за клинички исход.....	9
1.6. Визуелни евоцирани потенцијали.....	10
1.7. Когнитивни евоцирани потенцијали.....	11
1.8. НЕДА.....	12
2. Циљеви.....	15
3. Материјал и методе.....	16
3.1. Својства испитиваног узорка.....	16
3.2. Ретроспективна клиничка студија.....	16
3.3. Проспективна клиничка студија.....	17
3.4. Извођење визуелних евоцираних потенцијала.....	17
3.5. Извођење когнитивних евоцираних потенцијала.....	18
3.6. Статистичка обрада података.....	19
4. Резултати.....	20
5. Дискусија.....	45
6. Закључци.....	51
7. Литература.....	53

СКРАЋЕНИЦЕ

ЕП- евоцирани потенцијали

РРМС- релапсно-ремитентна мултипла склероза

ОН- оптички неуритис

ВЕП- визуелни евоцирани потенцијали

ЕДСС (engl. EDSS - Expanded Disability Status Scale)

ПАСАТ (engl. PASAT - Paced Auditory Serial Addition Test)

СДМТ (engl. SDMT - Symbol Digit Modalities Test)

ФСС- скала јачине замора

ФИС- скала утицаја замора

МР- магнетна резонанца

НМОСД (engl. NMOSD - neuromyelitis optica spectrum disorder)

НЕДА (engl. NEDA - no evidence of disease activity)

ОР- odds ratio

МС- мултипла склероза

ЦНС- централни нервни систем

ДНК- дезоксирибонуклеинска киселина

СПМС- секундарно прогресивна мултипла склероза

ППМС- примарно прогресивна мултипла склероза

КИС- клинички изоловани синдром

ОЦТ- оптичка кохерентна томографија (engl. OCT - Optical Coherence Tomography)

ЕРП- Когнитивни потенцијали касних латенци (engl. ERP - event related potentials)

1. УВОД

Мултипла склероза (МС) је хронична, аутоимунска болест централног нервног система (ЦНС) код које се инфламација, демиелинизација и губитак аксона дешавају од почетка болести (1). Обзиром да захвата више од два милиона људи широм света, сматра се водећим узроком нетрауматске неуролошке онеспособљености код младих (2,3,4).

Код већине пацијената, клиничке манифестације укључују симптоме од стране моторног и сензитивног нервног система, видног пута и аутономног нервног система, али су такође присутни нелокализујући знаци, од којих је замор најзаступљенији. Дијагноза релапсно ремитентне мултипле склерозе се поставља на основу клиничког налаза, код пацијената који су имали два или више неуролошких погоршања (2,5).

1.1 Епидемиологија и етиологија

МС је распрострањена широм света. Објављене разлике у преваленци и инциденци значајно варирају између различитих региона и популација (6). Глобална преваленца МС износи 33 на 100.000. Северна Америка и Европа имају највишу преваленцу (140 и 180 на 100.000) док Азија и Африка имају најнижу преваленцу (2.2 и 2.1 на 100.000) (1). Резултати мета анализа показују да инциденца МС расте током времена, као и да је овај пораст примарно узрокован порастом инциденце код жена (7,8,9). До пораста преваленце долази са једне стране због могућности ранијег постављања дијагнозе, а са друге стране продуженог преживљавања због бољих терапијских могућности (10, 11).

МС се преодминантно јавља између двадесете и четрдесете године старости. Карактеристична је демиелинизација и последична неуродегенерација која води до оштећења неурона и губитка аксона. Иако је тачна етиологија непозната, досадашње схватање тока и имунопатогенезе болести указује на имунолошку дисрегулацију. Она произилази из интеракције између генетских фактора и фактора животне средине (12, 13).

Генетски фактори и фактори средине одређују ризик да појединац оболи од МС. Њихова сложена интеракција још увек није разјашњена. Генетски подложним појединцима, који су углавном предодређени главним комплексом хистокompatбилности, фактори средине ће допринети томе да оболе од МС (1). Ризик да неко ко има сродника оболелог од МС такође оболи, се повећава сразмерно њиховој међусобној генетској сличности (12). Појава обољевања код сродника оболелих од МС указала је на генетску компоненту ове болести. У поређењу са општом популацијом где је ризик од обољевања 0,2%, браћа и сестре оболелих имају десет до двадесет пута већи ризик да током живота оболе (2–4%), док монозиготни близанци имају знатно већи ризик – чак 30% (14, 15). Са друге стране, чињеница да релативни ризик од обољевања не достиже 100% чак ни код идентичних близанаца, указује да други фактори, поред саме секвенце дезоксирибонуклеинске киселине (ДНК) морају да буду присутни како

би се створили услови који омогућавају или узрокују поремећај регулације имунског одговора. Осим фактора средине, важну улогу имају и епигенетски чиниоци – метилација ДНК, модификације хистона, некодирајућа рибонуклеинска киселина (16). Свеукупни ризик за обољевање од МС је резултат доприноса мултиплих полиморфних гена и њихових алела, где сваки од њих носи одређени део ризика (17, 18). Овај не-Менделов модел наслеђивања није ексклузиван за МС, већ се среће и код других обољења, као што је дијабетес мелитус тип 2. Спадају у комплексна генетска обољења, која се примарно карактеришу генетским ризиком, и вишеструким интеракцијама између гена и фактора средине (19).

Наша сазнања о генетици код МС су значајно напредовала последње деценије. Гени у оквиру HLA комплекса (engl. human leukocyte antigen) су најјачи генетски фактор ризика за МС. Производи гена HLA класе I представљају антигене CD8+ лимфоцитима, док производи гена класе II представљају антигене CD4+ лимфоцитима. Повишен ризик од обољевања имају носиоци алела гена HLA DRB1*15:01, док снижен ризик од обољевања имају носиоци HLA A*02 (20, 21).

Међу факторима средине, најјачи докази говоре у прилог улоге инфекције Epstein-Barr вирусом, пушења цигарета, недостатка излагања сунцу и ниског нивоа витамина D, рад у ноћним сменама, излагање органским растварачима, гојазност у адолесценцији (1, 16, 22). У досадашњим истраживањима је показано да је код МС најнижа инциденца и преваленца болести повезана са почетком болести у старијој животной доби, и нижим географским ширинама око екватора, а већа инциденца и преваленца са млађом животном доби на почетку болести и поларницима (23, 24). Претпоставља се да су ове разлике повезане са различитом учесталости обољевања у појединим етничким групама, генетској подложности, вирусним инфекцијама или изложености ултравиолетном зрачењу- независно или обзиром на његову улогу у метаболизму витамина D (25, 26).

Студије које су се бавиле утицајем ултравиолетног зрачења на инциденцу МС су показале да излагање сунцу у периоду детињства и адолесценције смањује ризик од обољевања (27). Новија истраживања показују да су кумулативне повишене температуре током јула месеца за сваки пораст интерквантлног ранга од 3.91° биле повезане са смањењем ризика од обољевања од МС и сугеришу да је потребно размотрити температуру као фактор ризика за обољевање од МС (28).

Пушење цигарета има утицај на имунски систем. Механизам оштећења имунског система није потпуно разјашњен. Оксидативни стрес који настаје деловањем слободних радикала узрокује оштећење на генском нивоу и повећава ризик од аутоимунских обољења, као што је МС (29).

Код пушача је повишен ниво проинфламаторних цитокина (IL-6), фибриногена, С-реактивног протеина и других маркера запаљења (30), као и повишен ниво азот-моноксида (NO). Митохондријално оштећење, некроза олигодендроцита и аксонална дегенерација доводе до оштећења аксоналне спроводљивости (31). Изложеност угљен-моноксиду (CO) смањује оксигенацију ткива процесима липидне пероксидације, инфламације и доводи до демјелинизације (32). Азот-моноксид и угљен моноксид оштећују имунски одговор што резултује већој подложношћу инфекцијама које су уствари окидач релапса МС (30, 33).

Оболели од МС који конзумирају цигарете су у већем ризику од тежег клиничког тока са значајним дефицитима у свим доменима. Престанак пушења може да одложи прогресију онеспособљености, као и да смањи број и учесталост релапса и компликација болести (34).

1.2 Клиничко испољавање мултипле склерозе

Код већине оболелих од МС, болест почиње око тридесете године живота акутним епизодама неуролошке дисфункције које су праћене делимичним или комплетним ремисијама, са клиничком стабилношћу између релапса. Овакав ток има релапсно-ремитентна форма болести – релапсно-ремитентна мултипла склероза (РРМС). Ова форма на почетку болести постоји код 80-90% болесника (35, 36).

Релапс се дефинише као нови или поновљени неуролошки симптом који траје дуже од 24 часа, а којима не претходи инфекција и који се јавио након 30 дана клиничке стабилности (побољшања). Релапс је такође промена у ЕДСС (engl. Expanded Disability Status Scale) скору- повећање скорa за два поена у једном или више функционалних система, или по један поен у два или више функционална система (не рачунајући сфинктере), а коме не претходи инфекција и који се јавио након 30 дана клиничке стабилности (побољшања) (37).

Након оваквог тока болести, следи фаза болести која је обично праћена прогресивном клиничком онеспособљеношћу, са или без присутних релапса и ремисија, што чини секундарно прогресивну форму болести – секундарно прогресивну мултиплу склерозу (СПМС) и јавља се код 40-80% болесника који су у почетку имали ремитентан ток. Код мањег броја пацијената, болест је прогресивна од самог почетка, што представља примарно прогресивну мултиплу склерозу (ППМС) (26). Овакву форму болести има 10-20% болесника (38). Карактерише се прогресивном акумулацијом неуролошког дефицита од самог почетка болести, при чему могу постојати периоди стабилног стања или повремених побољшања, а такође могу бити присутни и релапси на терену ППМС (39).

Како болест напредује, опоравак након релапса постаје инкомплетнији, ниво онеспособљености постепено расте чак и у одсуству релапса. Медијана транзиције из РРМС у СПМС износи 20 година (13). Студија природног тока болести је показала да је потребно 11,4 године да би се постигао скор 4 на Kurtzke-ове скале онеспособљености, EDSS (Expanded Disability Status Scale); 23,1 година да би се постигао скор 6, а 33,1 година да би се постигао скор 7 (13, 35).

Најновији McDonald-ови критеријуми за постављање дијагнозе МС из 2017. године (40) дефинишу потребу за доказивање присуства дисеминације лезија у централном нервном систему у простору и времену.

Дисеминација у простору се доказује присуством једне или више T2 хиперинтензних лезија које су карактеристичне за МС, у две или више локализација у ЦНС-у- перивентрикуларној регији, кортикалној или јукстакортикалној регији, инфратенторијалној регији или у кичменој мождини. Симптоматске и асимптоматске лезије на МР се узимају у обзир за доказивање ширења лезија у времену и простору. Лезије на оптичком нерву код пацијената који имају оптички неуритис представљају изузетак и не узимају се у обзир у испуњавању критеријума за постављање дијагнозе. Кортикалне и јукстакортикалне лезије се узимају у обзир за доказивање дисеминације лезија у простору, док се према претходним McDonald- овим критеријумима из 2010.године (41) нису узимале у обзир.

Дисеминација у времену се односи на појаву неуролошких симптома у два временски одвојена интервала. Време од почетка првих неуролошких тегоба до почетка нових мора бити дуже од тридесет дана (41). Дисеминација у времену се доказује и истовременим присуством лезија које се пребојавају и које се не пребојавају

гадолинијумским контрастом, или присуством нових T2 хиперинтензних лезија или лезија које се пребојавају гадолинијумским контрастом на МР које нису биле присутне на претходном снимку МР. Према најновијим критеријумима, код пацијената са испуњеним критеријумима за дисеминацију лезија у простору, налаз олигоклоналних трака у ликвору омогућава постављање дијагнозе МС (40).

Ревидирана класификација клиничких фенотипа и клиничког тока из 2013.године нагласила је разлику између МС која се манифестује релапсима од МС која од почетка има прогресиван ток. Даља класификација се врши на основу активности болести- као активна или не, а на основу клиничких релапса или активности лезија на МР; и као прогресивна или не, а на основу клиничке процене онеспособљености (42). Циљ је да се током праћења пацијенти класификују на самом почетку болести, и рекласификују према току болести у наредном периоду. Ове препоруке су дате као додатак критеријумима из 2010.године (41).

Фенотип МС може бити сврстан у две категорије- релапсни или прогресивни, што се врши према трнутном стању пацијента или историји болести. Међутим, ове категорије не обезбеђују информацију о току болести. Активност болести, која се мери постојањем клиничких релапса или налазом лезија на МР (налаз нових лезија у односу на претходну МР или присуство лезија које се пребојавају гадолинијумским контрастом), као и прогресијом онеспособљености, доприноси опису тока болести као релапсне форме, или прогресивне форме болести. Процена активности болести и клиничке прогресије утиче на прогнозу болести и адекватно доношење одлуке о терапији. Евалуација активности болести код оболелих од МС на основу клиничког тока и налаза на МР се саветује на годишњем нивоу. Код пацијентата који имају нову лезију на МР, сматраћемо да се ради о релапсно ремитентно – активној болести, насупрот пацијентима код којих постоји релапсни ток болести, али без нових релапса и нових лезија на МР који се сматрају – неактивном болешћу. Процена прогресије болести се врши утврђивањем доказа о напредовању болести независно од релапса, и такође се саветује да се врши на годишњем нивоу. Код оболелих од прогресивних форми болести, болест не напредује уједначено и ови пацијенти могу остати стабилни током дужег временског периода. Код пацијената који имају прогресивну форму болести која није напредовала током временског оквира ток болести класификује се као – непрогресивни, док код пацијената који су се постепено погоршавали и имали лезију на МР се класификује се као – активни и прогресивни (42).

Активна болест подразумева постојање релапса, акутне или субакутне епизоде нове или повећања постојеће неуролошке дисфункције која је праћена потпуним или делимичним опоравком у одсуству инфекције; постојање хиперинтензне лезије која се боји гадолинијумским контрастом, или повећање броја лезија.

Прогресивна болест се карактерише сталним повећањем објективно документоване неуролошке онеспособљености без опоравка, мада се могу јавити флукуације и фазе стабилности; на магнетној резонанци повећање броја и обима лезија, губитак запремине мозга.

Оболели од МС који имају тешку форму болести имају релапсе, активност болести на МР и прогресију болести. Оболели од МС који имају високо активну форму болести су под већим ризиком од лошије прогнозе због неуспеха лечења, присуства честих тешких онеспособљавајућих релапса и МР активности. Код оболелих од МС који имају агресивну форму болести присутни су чести онеспособљавајући релапси и МР активност са повећањем броја лезија и присуством лезија које се пребојавају гадолинијумом, уз неуспех лечења једном или више терапијских опција током једне године. Дефинише се поновљеним тешким атацима болести са брзом прогресијом

онеспособљености, и другачије се назива рапидно прогресивна МС или малигна МС (43).

Клинички изоловани синдром (КИС) је прва клиничка манифестација релапсно ремитентне мултипле склерозе или првог клиничког демиелинизационог догађаја (44). Конзистентан је са налазом једне или више лезија беле масе ЦНС-а (45). Иако је КИС високо сугестиван за МС, не испуњава прихваћене дијагностичке критеријуме за ову болест, примарно због недостатка доказа о дисеминацији болести у времену (46). Традиционално, дијагноза МС је захтевала клиничку потврду лезија дисеминованих у времену и простору (47). Међутим, након увођења налаза на МР присуство лезија је постало индикативно за активност болести. Напредак у МР техникама, као и анализа цереброспиналне течности су довели до постављања сензитивнијих критеријума за постављање дијагнозе (48). McDonald- ови критеријуми за постављање дијагнозе РРМС су постављени 2001.године (49) и ревидирани 2005.године (50), 2010.године (41), и 2017.године (40). Показали су да дијагноза МС може бити постављена и ако МР показује присуство старих и нових лезија, јер овакав налаз задовољава критеријум „дисеминације у времену“. Од 2017.године, ако је задовољен критеријум дисеминације у простору, присуство специфичних олигоклоналних трака задовољава критеријуме за постављање дијагнозе и пре него што се наредни клинички атак болести догоди (40, 45).

1.3 Оптички неуритис

Оптички неуритис (ОН) се јавља као први симптом код 20% до 40% оболелих од МС, а око 50% до 70% пацијената има епизоду ОН у оквиру каснијих релапса (2, 4, 51, 52). ОН представља инфламациону лезију оптичког нерва која може да доведе до делимичног или потпуног губитка вида (53). Типичан симптом је замагљен вид на једном оку који се погоршава током неколико часова до неколико дана. Бол се јавља, посебно при покретима ока. Прегледом се уочава редукована оштрина вида, оштећење колорног вида и присуство скотома, најчешће централног. Оптички диск може бити нормалан или се јавља едем оптичког диска (ретробулбарни неуритис) (51).

Болесници са ОН показују брз опоравак после кратког времена, од неколико недеља. Постоји слагање да је акутни губитак вида резултат дејства инфламаторних медијатора и да је брз опоравак резултат њиховог отклањања (54).

Неслагање постоји о могућим механизмима који су укључени у дугогодишњи опоравак. Улогу може имати пластичност јонских канала натријума дуж демиелинизираног дела аксона (55), реорганизација кортикалних оптичких поља (56) или ремиелинизација. Током опоравка после епизоде оптичког неуритиса присутна су два супротна процеса у прве три године – с једне стране, доминира репаративни процес ремиелинизације (јонска канална реорганизација остаје као могућа алтернатива) који води ка опоравку и има важну улогу у заштити аксона од дегенерације, и с друге стране, даља демиелинизација и/или аксонална дегенерација (57).

Постоје мишљења да је демиелинизација аксона ЦНС-а која се јавља у МС иреверзибилна, али све је више неуропатолошких потврда да се ремиелинизација јавља после извесног периода након епизоде демиелинизације (58). После иницијалне епизоде деструкције олигодендроцита и мијелина започиње током неколико недеља и месеци преживљавање олигодендроцита и њихово диференцирање од миграторних прогенитора, који почињу да пролиферишу и формирају нов мијелин. Демиелинизација и ремиелинизација могу се одвијати истовремено или у различито

време у истим лезијама, тако да манифестовање дефицита може бити одређено равнотежом између ових процеса. На тај начин, фактори који стимулишу или инхибирају степен пролиферације олигодендроцита и њихову диференцијацију могу да утичу на ремиелинизацију. Хистопатолошке студије показују да лезије МС могу да имају различиту патогенезу код различитих пацијената и у различитим фазама болести (59). Док се раније веровало да је аксонална дегенерација присутна само у каснијем току болести и да је одговорна за прогресију болести недавно је показано да је присутна и у акутним лезијама. Ово указује на то да ремиелинизација може бити важна јер уједно и спречава дегенерацију демиелинизованих аксона.

Клиничка слика свих болесника са ОН представљена је брзим развојем оштећења вида на једном или ређе на оба ока за време напада. Дисхроматопсија (промена у перцепцији боја) на захваћеном оку може бити доминантна. У скоро свим случајевима визуелне промене су удружене са ретробулбарним или окуларним болом који се потенцира покретима ока. Бол може да претходи губитку вида. Губитак вида се потенцира повишеном температуром (Uhthoff-ов феномен). Болесници са МС могу имати рекурентне нападе ОН на истом или другом оку. Историја других неуролошких тегоба сугерише дијагнозу МС (52).

Мерењем визуелне активности запажамо различите степене смањења визуелне активности: од комплетног губитка до благог дефекта у видном пољу. Већина болесника са смањењем визуелне активности има абнормалну контрастну сензитивност и колорни вид. Испитивање видног поља показује типично централни скотом. У акутном ОН очно дно има уредан налаз јер је у две трећине случајева ОН ретробулбарни. Временом фундус може постати блеђи темпорално. Једна трећина болесника са ОН има оток диска (Papilitis), најчешће дифузан. При испитивању ликвора постојање олигоклоналних трака и повишење IgG индекса иде у прилог дијагнозе МС, чак и у одсуству других неуролошких знакова (60).

Оптичка кохерентна томографија (engl. Optical Coherence Tomography – OCT) је допринела бољем увиду у патофизиологију МС. Губитак слоја нервних влакана ретине и дебљине ганглијских ћелија мрежњаче корелира са клиничким и параклиничким параметрима - функцијом вида, клиничком онеспособљености и налазом на МР (61). Потенцијално могу бити предиктори исхода болести (62). Ганглијске ћелије мрежњаче и слој нервних влакана ретине се снимају оптичком кохерентном томографијом, техником која користи инфрацрвено светло за добијање слике слојева мрежњаче. она је брза метода, неинвазивна, доступна и лака за употребу. Процена дебљине ових слојева нам је корисна у процени аксонске и неуронске дегенерације (61).

Смањење дебљине ганглијских ћелија мрежњаче се може наћи код оболелих од МС без претходног ОН, што сугерише на субклиничко структурно оштећење. Овакав налаз би могао помоћи у идентификовању пацијената са ОН који су у ризику од развоја МС са сензитивношћу од 70% и специфичности од 97% у разликовању оболелих од МС од здравих контрола (63). Код оболелих од МС који нису имали ОН нађено је значајно смањење дебљине слоја нервних влакана ретине у поређењу са здравим контролама, што сугерише на то да се губитак аксона дешава одвојено од ОН (64).

Губитак слоја нервних влакана ретине и смањење дебљине ганглијских ћелија мрежњаче је у корелацији са оштрином вида, а нарочито видне контрастне сензитивности (65). Неке студије су показале инверзну корелацију дебљине ганглијских ћелија мрежњаче са налазом ЕДСС (66) док друге то нису потврдиле (67). Прогресивно смањење дебљине ганглијских ћелија мрежњаче је у корелацији са повећањем ЕДСС скорa (68). Неке студије су показале корелацију између атрофије слоја нервних влакана ретине и степена атрофије мозга мерене МР код оболелих од МС (69).

Дебљина слоја нервних влакана ретине приказана оптичком кохерентном томографијом је значајно смањена код оболелих од МС упоређењу са здравим контролама, и то нарочито на оку које је захваћено ОН-ом. Представља брзо и неинвазивно средство којим се директно процењује стање аксона централног нервног система. Комбиновање информација добијених оптичком кохерентном томографијом и виуелним евоцираним потенцијалима омогућава процену и праћење захваћености оптичког нерва код оболелих од МС (64). Налаз латенци ВЕП се ипак сматра најкарактеристичнијим електрофизиолошким показатељем захваћености ОН код оболелих од МС (70) и остају преферирани тест за детекцију клиничког или субклиничког ОН (71).

1.4 Депресија, замор и когнитивно оштећење

Неуропсихијатријски симптоми су чести у МС, и обухватају поремећаје когнитивних функција, и поремећаје расположења и понашања (72). Појава когнитивних и психолошких измена код оболелих од МС ремети њихов квалитет живота, професионалне компетенције и социјалне интеракције (72, 73). Депресија има негативан утицај на когнитивне функције. Истовремено присуство замора и депресије код пацијената са МС може учинити да когнитивно оштећење изгледа озбиљније него што заиста јесте (74).

Појава депресије се може очекивати код сваког четвртог оболелог од МС, док је њена учесталост у општој популацији око 5% (75). Такође, опште је прихваћено да је учесталост суицида код депресивних пацијената оболелих од МС је већа него у општој популацији (76, 77).

Депресија, дисфорија и когнитивно оштећење су део симптоматологије код МС али се такође могу јавити у виду коморбидитета. Депресија и МС имају заједничке симптоме, међу којима су замор, лоша концентрација и проблеми са спавањем што отежава постављање дијагнозе депресије код МС (78).

Депресија код оболелих од МС се јавља без обзира на активност болести, трајање болести и ток МС (79). Benedict, Carone и Bakshi (80) су објавили да мождана атрофија и присуство лезија у МС корелирају са поремећајима расположења, когнитивном дисфункцијом и изменама личности. Присуство атрофије могу да прате еуфорија и дезинхибиција у понашању, уз егзекутивну дисфункцију, док се са друге стране могу јавити већа когнитивна и фиичка онеспособљеност које доводе до емоционалних проблема и депресије (80). Редукција перфузије у дорзолатералном префронталном кортексу, уз структурне промене у смислу атрофије префронталног кортекса, хипокампуса и стриатума је повезана са присуством симптома депресије, психомоторне успорености и когнитивног оштећења (81).

Интерферон бета се користи у терапији релапсно ремитентне МС. Рано је запажено да примена ове терапије може да погорша симптоме депресије код оболелих од МС. Када дође до погоршања депресивности, потребно је пажљиво размотрити наставак примене терапије (75). Објављени су прикази случајева везани за појаву депресије код оболелих од МС лечених интерфероном бета (82), такође су и објављени резултати клиничких истраживања, базираних на невалидираним упитницима, који су забележили присуство депресије као нежељено дејство примене терапије (83). Ипак, подаци о депресивности прикупљени током клиничких испитивања код оболелих од

МС на терапији интерфероном употребом валидираних упитника није успела да документује било какву повезаност депресије са употребом терапије (84).

Замор се јавља код 60 до 90% оболелих од МС. Утиче на друштвени живот, занимање, општи квалитет живота и расположење (85). Замор је чест симптом код оболелих од МС, и може се разликовати субјективни замор од објективног, односно „когнитивног“ замора, код ког је забележен пад когнитивних функција током замора (86). Други истраживачи нису утврдили постојање когнитивног замора (87). Сматра се да механизми који посредују у појави замора укључују имунску дисрегулацију (88), такође и редукција метаболизма глукозе у фронталном кортексу и базалним ганглијама (89). Раније студије су показале постојање оштећених интеракција између префронталне регије и моторних путева (90), а каснија истраживања су показала да се сматра да је више региона ЦНС-а (премоторни кортекс, лимбички систем, базалне ганглије и мождано стабло) укључено у патофизиолошку основу замора код МС (91). Према налазима на функционалној МР замор настаје услед нарушених интеракција између кортикалних и супкортикалних ареа (92).

Когнитивно оштећење може бити присутно код скоро 70% оболелих од МС (93, 94). Описано је код оболелих од свих подтипова болести (95) мада се најчешће јавља код оболелих од секундарно прогресивне МС (96). Најчешћи је узрок неуролошке онеспособљености код млађих пацијената (97). Интензитет и врста когнитивног оштећења се разликује међу појединцима и може бити опсервирана у ранијем или каснијем стадијуму болести (98, 99). Најчешће су захваћени домени брзина процесуирања информација, епизодично памћење, сложена пажња и егзекутивне функције (96, 100).

Код оболелих од МС који имају когнитивно оштећење промене се уочавају како у белој, тако и у сивој маси мозга (101, 102). Међутим, етиологија остаје неразјашњена, јер се мало зна о њиховом релативном доприносу когнитивном оштећењу обзиром на слабу корелацију између симптома когнитивног оштећења и структурног оштећења приказаног на магнетној резонанци (103).

Фактори ризика који доприносе когнитивном оштећењу су старост оболелих, пол, особине личности и здравствено понашање, генетски фактори, као и налаз на МР (104). Међуим, показало се да је најважнија когнитивна резерва, јер има утицај као прогностички фактор код оболелих од МС. Когнитивни статус парадоксално одступа од физичке онеспособљености, присуства Т2 лезија, и објашњава се управо когнитивном резервом. Пацијенти који имају виши степен едукације, богатији речник, више хобија и више се баве активностима које захтевају више когнитивних перформанси имају већу когнитивну резерву (105).

Когнитивна дисфункција се може проценити батеријом различитих неуропсихолошких тестова. Главно ограничење при примени ових тестова код болесника са МС је физичка онеспособљеност, смањена визуелна активност и моторно ограничење. Показано је да је брзи Мини ментал тест (ММСЕ) врло несензитиван за благе когнитивне дисфункције (106). Током последњих тридесет година, развијале су се различите батерије тестова за откривање когнитивног оштећења у МС. Рао и колеге су осмислили Раову Кратку Поновљиву батерију неуропсихолошких тестова (engl. Brief Repeatable Battery (BRB)) (107), за чије је извођење потребно око 45 минута. Састоји се од неколико тестова: Тест Селективног Присећања (Selective Reminding Test - SRT - тест вербалне меморије), 10/36 Тест просторног присећања (10/36 Spatial Recall Test – тест визуелног памћења), Генерисање листе речи (Word List Generation – WLG – тест вербалне флуентности), Тест Замена Симбола Бројевима (engl. Symbol Digit Modalities Test (SDMT)) (108) и PASAT (engl. PASAT - Paced Auditory Serial Addition Test) који

представља тест брзине процесуирања информација). PASAT се показао као тест на чији скор утиче увежбавање, едукација, анксиозност и физичка способност која је оштећена код МС (109). До скора, Раова батерија је била у најширој употреби за процену когнитивног оштећења код оболелих од МС, валидирана је у многим земљама. У циљу да се развије што обухватнија батерија за процену когниције код оболелих од МС, сазвана је препоручена група експерата за Минималну Оцену Когнитивних Функција у МС (енгл. Minimal Assessment of Cognitive Function in MS (MACFIMS). Осмишљена је Кратка Интернационална Когнитивна Процена у МС (engl. Brief International Cognitive Assessment for MS - BICAMS) (110) која је данас у најширој употреби (111, 112).

1.5 Предиктивни фактори за клинички исход

Кључно питање у процени пацијената са КИС је утврдити ризик од конверзије у МС. Велики број студија је спроведен, и показало се да је ризик од развоја клинички дефинитивне МС процењен од 42 – 82 % у зависности од трајања праћења (44, 113, 114, 115).

У факторе који су повезани са лошијом прогнозом МС, убрајамо демографске карактеристике- мушки пол, старост преко 40 година на почетку болести, афричког/америчког порекла; карактеристике релапса- умерен/јак, са повећањем ЕДССа за 1, примена пулсне терапије, хоспитализација; тип напада- мултифокални, са парцијалним или непотпуним опоравком, захватање моторног система, церебелума, сфинктера или когнитивних функција; учесталост релапса- чести реапси у првих 2 до 5 година, кратак интервал између релапса; ток болести- брза прогресија онеспособљености са повећањем ЕДССа за 3.0 унутар првих 5 година са присутним релапсима, или је болест прогресивна од почетка; карактеристике МР на почетку болоести- високо оптерећење лезијама, више од две лезије које се пребојавају контрастом, присуство Т1 хипоинтензних лезија (црне рупе), рана атрофија мозга, инфратенторијалне лезије поред супратенторијалних; карактеристике МР током праћења и лечења- присуство нових Т2 лезија, више од једне лезије која се пребојава гадолинијумским контрастом (43).

Позитиван налаз МР-а може имати и предиктивну улогу за развој МС код болесника који имају први атак ОН. Лонгитудиналне студије које су пратиле болеснике са оптичким неуритисом током 15 година показују да 50% њих развија дефинитивну МС. При томе, 25% болесника који нису имали лезије на иницијалној МР главе после првог напада ОН развили су дефинитивни МС у поређењу са 72% болесника који су имали једну или више демјелинизационих лезија мозга приказану на МР (115).

Сматра се да је почетак болести у млађој животној доби повезан са повишеним ризиком од конверзије у МС (116, 117). Иако су неке студије показале да је присуство ОН повезано са нижим ризиком од МС (118), у већини студија је показано да је ризик од развоја МС сличан без обира на почетну манифестацију болести (113, 116, 117). Међутим, одређене клиничке карактеристике носе нижи ризик од развоја МС као што су папилитис, одсуство бола и ретиналних хеморагија или ексудата код пацијената са ОН, комплетна трансверзална лезија код мијелитиса (119). Когнитивно оштећење је чест проблем код оболелих од МС и присутно је од почетка болести. Половина пацијената са КИС има когнитивно оштећење у најмање два когнитивна домена (вербално и невербално памћење, брзина обраде информација, пажња и егзекутивне функције) (120). Присуство когнитивног оштећења код пацијената са КИС узроковано

је широм дистрибуцијом лезија на почетку болести што сугерише на повећан ризика од конверзије у МС (121).

Прогноза тока болести на индивидуалном нивоу представља изазов због варијабилности у клиничком току болести и у топографији лезија. ЕП откривају супклиничке лезије и представљају потенцијално прогностичко средство за откривање напредовања онеспособљености. За мерење патолошког налаза користи се ЕП скор који је описан у литератури (122, 123). Низак скор на почетку болести и клиничка стабилност која траје дуже од три године показала се као предиктор за бенигну форму болести (123).

ВЕП су важно средство за евалуацију болесника са клиничким и супклиничким оптичким неуритисом (124). Постојање абнормалних ЕП током прве епизоде ОН представља предикторни фактор за клиничку конверзију у МС који је сензитивнији него иницијални налаз МР (125).

1.6 Визуелни евоцирани потенцијали

ВЕП су врло осетљив показатељ абнормалне проводљивости у видном путу. Продужено време проводљивости које је узроковано патолошким процесом, као што је демиелинизација, може бити откривено мерењем латенце кортикалног одговора. Абнормалности у амплитуди и облику ВЕП таласа могу бити узроковане оштећењем аксона у овом путу. ВЕП су зато у широкој употреби у истраживању демиелинизационих обољења, оптичког неуритиса или оптичких неуропатија.

Историјски гледано, ВЕП су примарно коришћени као супортивни чинилац за постављање дијагнозе МС (47) пружајући доказ присуства демиелинизације у ЦНС-у. Као дијагностичко средство, ВЕП су били потиснути са применом магнетне резонанце, која је сензитивнија у детекцији церебралних лезија (126).

Док је напредак у магнетној резонанци узео удео у дијагностици МС, ВЕП доприносе побољшању сензитивности савремених дијагностичких критеријума потврђивањем додатне локације, лезије оптичког нерва, критеријуму дисеминације у простору (127).

ВЕП нису придружени дијагностичким критеријумима из 2017.године јер би њихова инкузија слабила специфичност критеријума за МС (40). На пример, у дијагностичким критеријумима за друге болести, као што су неуросаркоидоза (128), неуромијелитис оптика спектар болести НМОСД (NMOSD - engl. neuromyelitis optica spectrum disorder) (129, 130), церебрална аутозомно доминантна артериопатија са супкортикалним инфарктима и леукоенцефалопатијом (CADASIL) (131), Бехчетова болест (132), адренолеукодистрофија (133, 134) и неуросифилис (135) су такође повезани са продуженим ВЕП латенцама. Због тога, продужење ВЕП латенце у појединачном случају, пружа мало додатних информација које могу помоћи у одговору на клиничко питање: „Да ли овај пацијент заиста има мултиплу склерозу?“

Продужене ВЕП латенце могу помоћи у диференцијацији демиелинизационих лезија од микроваскуларних обољења код пацијената са неспецифичним Т2 хиперинтензним лезијама. Насупрот описаном налазу који одговара демиелинизационим лезијама, у случају хемиагнопсије узроковане инфарктом мозга, ВЕП из захваћене хемисфере ће показати знатно снижену амплитуду, без продужене латенце (136).

ВЕР показују већу сензитивност у детекцији оштећења на оптичким нервима у односу на магнетну резонанцу. Пацијенти са историјом болести оптичког неуритиса чешће имају одложене или одсутне ВЕР таласе него уочљиве лезије оптичког нерва на магнетној резонанци (137). Значај у клиничкој пракси је умањен и због мањка специфичности промена ВЕР налаза, односно немогућности да се разликује активна инфламација од раније потврђене инфламације (138).

Лонгитудиналне студије су показале да абнормалности ВЕР могу да се умање након што се и клинички знаци болести повуку, мада се врло ретко у потпуности повуку. Код већине пацијената оболелих од МС без оштећења оптичког нерва, ВЕР имају тенденцију да се временом погоршавају, паралелно са прогресијом болести која се дешава и ван видног пута. Најчешће се може уочити продужена латенца Р100 таласа, са очуваном амплитудом. Продужена латенца може бити унилатерална или билатерална, али најчешће је асиметрична (139).

ВЕР се користе како би потврдили оптички неуритис, такође и да детектују супклиничку асимптоматску захваћеност видног пута (4). Присуство продужених латенци уз очувану морфологију таласа се сматра знаком демиелинизационог процеса (140). Почетна истраживања су указивала на преваленцу продужених ВЕР латенци чак код више од 80% асимптоматских пацијената (141, 142). Нешто касније је показано да је патолошки налаз присутан код 90% пацијената са ОН током шест месеци од почетка симптома, а одржава се код 70% оболелих након две године (143). Даља истраживања су показала сензитивност патолошког налаза око 80% код ОН (144, 145) са тим да је налаз ВЕР патолошки код 77% акутних ОН и 89% накнадним праћењем (140). Општа сензитивност патолошког налаза ВЕР износи до 85%, са разликама у односу на трајање болести и ток- достиже до 90% код прогресивних форми (146) а креће се од 25 до 50% код КИС без обзира на почетне симптоме и знаке (147,148).

Прогностичка вредност ВЕР се може процењивати на више начина- предвиђање степена оштећења самог оптичког нерва и дуготрајног исхода у смислу оштећења вида; предвиђање развоја МС код пацијената са КИС; и предвиђање будуће онеспособљености код пацијената који су већ оболели од МС (4).

Исход у смислу дуготрајног оштећења вида, није могуће предвидети помоћу ВЕР добијених у акутној фази, док перзистирање патолошког налаза током наредна четири месеца говори у прилог каснијег трајног оштећења вида (4). Иако се у одређеном степену догађа ремијелинизација оптичког нерва, могуће је да улогу у опоравку има и пластичност мозга (149, 150). Студије спроведене осамдесетих и деведесетих година претходног века су указивале на значајну повезаност промена у ВЕР и каснијег развоја МС, уз повишен ризик од развоја болести 2,5 до 9 пута (151, 152, 153). Касније спроведене студије су показале да се учесталост патолошких вредности ВЕР није значајно разликовала у групи пацијената који су развили МС као и код оних који нису (147), док је ризик од развоја болести повишен код пацијената код којих је у ВЕР налазу осим продужених латенци нађена и редукција амплитуде (154, 155).

1.7 Когнитивни евоцирани потенцијали

ЕР су корисни за процену функционалног стања ЦНС-а код болесника са МС. Најчешће су коришћени визуелни, аудитивни и соматосензорни потенцијали, а знатно ређе се примењују когнитивни Р300 евоцирани потенцијали.

Когнитивни потенцијали касних латенци – ЕРП (engl. event related potentials (ERP)) су много објективније средство за евалуирање когнитивног функционисања, посебно Р300 компонента која је позната као објективна мера индивидуалног когнитивног функционисања (156).

Неуропсихолошке студије демонстрирају да је успоравање брзине процесуирања информација карактеристика когнитивног оштећења код мултипле склерозе. Нађено је да продужење латенце Р300 таласа значајно корелира са тежином когнитивног функционисања у МС (157). Показано је да продужена латенца Р300 корелира са постојањем екстензивних лезија беле масе мозга виђених на МР, као и да је оштећење у когнитивном функционисању удружено са повећаним волуменом лезија и појавом нових лезија. Продужене латенце Р300 боље корелирају са променама на МР него са ЕДСС скором. Корелација није нађена ни између когнитивних тестова и трајања болести. Неки аутори указују да је латенца Р300 и реакционо време значајно дуже код болесника са секундарно прогресивном болешћу у односу на РРМС (158).

Ово може довести до претпоставке да лезија беле масе може бити одговорна за когнитивни дефицит, абнормалности ЕРП, што се објашњава функционалним блокирањем влакана који повезују различите кортикалне регионе. Неколико студија извештава о продуженим латенцама ЕРП, посебно Р300 латенце у МС болесника и налаз је у корелацији са неуропсихолошким тестирањем.

Различите врсте имуномодулаторне терапије, интерферон бета, натализумаб, које се примењују код ових болесника могу имати утицај на резултате ЕРП (159). Аутори износе да примена високих доза кортикостероида који се примењује у релапсима ових болесника може значајно смањити латенцу Р300. Ово указује да примена пулсне терапије не само да утиче на ниво моторне и сензитивне функције, већ такође на висок ниво когнитивног функционисања. Исти аутори сматрају да се латенца Р300 таласа може користити у детекцији промена изазваним терапијом и на тај начин мониторисати ефекат терапије (160).

1.8 No Evidence of Disease Activity (NEDA)

Последњих година је постигнут напредак у лечењу МС употребом терапије која модификује ток болести, мада ниједан од доступних лекова не може да заустави болест или доведе до потпуног излечења. Неуролошке функције су оштећене, укључујући вид, ход, моторне функције, координацију и равнотежу, контролу сфинктера и сексуалне и когнитивне функције. Због онеспособљености и превремене смртности која прати болест неопходно је што пре започети терапију (161).

Тренутна пракса је да се лечење започиње терапијом прве линије, а затим се уводе ефикаснији лекови ако одговор није адекватан. Последњих година се појавила нова стратегија - "treating to target", чији је циљ да се постигне одсуство активности болести- НЕДА (engl. NEDA - no evidence of disease activity) (162, 163). Три компоненте које чине НЕДА-3 су одсуство релапса, одсуство прогресије онеспособљености, и одсуство активности болести на магнетној резонанци ендокранијума (163). Критеријум активности на МР ендокранијума представља појава нових Т2W лезија или присуство лезија које се пребојавају гадолинијумом (164, 165). Половина пацијената достигне НЕДА након једногодишњег праћења (162) а трећина пацијената након двогодишњег праћења. Достижање НЕДА захтева додатна истраживања, јер још увек није добро познато да ли одсуство онеспособљености и МР активности подразумева мању

акумулацију кортикалних лезија које би могло утицати на когнитивну онеспособљеност. Двогодишњим праћењем, 30,8% пацијената који су достигли НЕДА, показало је да 58,3% њих још увек има когнитивни дефицит (163).

НЕДА је првобитно дефинисана као одсуство активности болести на магнетној резонанци, одсуство клиничких релапса и прогресије онеспособљености које би се огледало у повећању ЕДСС скора, што све заједно обухвата "НЕДА-3" (166, 167). Актуелно, постоје и "НЕДА-4" и „НЕДА-5" критеријуми, који осим наведених, подразумевају присуство мождане атрофије и когнитивног оштећења. О њима се још увек дискутује, и нису у рутнској употреби (164, 168).

Прва компонента НЕДА-3 је одсуство релапса (атака болести, односно егзацербације). У прилог релапса болести нам говоре објективни налази активности болести, који укључују абнормалност у неуролошком налазу, налазу на имицинг прегледима - МР или оптичкој кохерентној томографији, као и електрофизиолошком прегледу визуелних евоцираних потенцијала. Налаз визуелних евоцираних потенцијала кореспондира анатомској локализацији лезија која одговара постојању актуелних или претходних симптома (40, 169). Радиолошки образац лезија код мултипле склерозе је описан као врло хетероген због оптерећења и дистрибуције лезија, броја активних лезија, као и захваћености мозга и кичмене мождине (170, 171).

Друга компонента НЕДА је одсуство прогресије онеспособљености, која је дефинисана физичком онеспособљеношћу и њеним погоршавањем током болести. Процењује се коришћењем ЕДСС скале, чије вредности такође могу бити прогностички фактор код мултипле склерозе (172). Прогресија онеспособљености се дефинише повећањем скора на ЕДСС скали за 1.5 или више, ако је бејзлајн скор био 0, за 1 ако је бејзлајн скор био мањи од 5.5, или повећање за 0,5 ако је бејзлајн скор био 5.5 или више. Поменуто повећање скора би требало да се одржи и евидентира након 6 месеци праћења (162, 173).

Трећа компонента НЕДА је одсуство радиолошке активности. Сензитивност налаза МР активности је већа у односу на клиничке показатеље (174). Радиолошка активност се дефинише као појава лезија које се пребојавају контрастом на T1 секвенци, или нових, увећаних хиперинтензних лезија на T2 секвенци, на снимцима мозга или кичмене мождине (166).

НЕДА-4, осим одсуства активности болести на магнетној резонанци, одсуства клиничких релапса и прогресије онеспособљености укључује смањење запремине мозга и тиме доприноси бољој процени активности болести. Број и обим лезија на T2 секвенци магнетне резонанце слабо корелирају са клиничким манифестацијама болести и са прогресијом болести (175). Међутим, показано је да смањење запремине мозга може да буде предиктор онеспособљености (176). Процена атрофије мозга није инвазивна и једноставна је метода, али осим што продужава трајање самог снимања недостатак је што квантификацију отежавају недостатак оптималне процене постојања патолошког губитка запремине мозга, као и физиолошке варијације у запремини мозга (177).

Лаки ланац серумског неурофиламента (engl. sNfL - Serum neurofilament light chain) представља биомаркер неуроаксоналног оштећења. Низак ниво на почетку болести је показатељ успореног губитка мождане масе. Пацијенти који су достигли НЕДА имали су нижи ниво овог биомаркера у поређењу са болесницима са активном формом болести. Ниво лаког ланца серумског неурофиламента на почетку болести је у корелацији са следственом неуроинфламацијом и предиктор је будуће неуродегенерације (178). Лонгитудиналним праћењем показано је да је ниво лаког ланца серумског неурофиламента био константно низак код пацијената који су

достигли НЕДА, док је пораст нивоа уочен код клинички и/или радиолошки активног статуса болести. Ниво лаког ланца серумског неурофиламента на почетку праћења се показао као предиктор ЕДССа након петогодишњег праћења, показатељ физичке спретности и брзине процесуирања информација. Пацијенти са когнитивним оштећењем имају виши ниво овог биомаркера у поређењу са оболелима без когнитивног оштећења, што указује на то да је његов виши ниво повезан са лошијим актуелним и будућим клиничким и когнитивним статусом (179).

2. ЦИЉЕВИ СТУДИЈЕ

1. Одредити прогностичку вредност ЕП код болесника са РРМС и њихову предиктивну вредност у постизању НЕДА-3 током више година примене имуномодулаторне терапије прве линије.
2. Одредити да ли постоје разлике између група пацијената са имуномодулаторном терапијом и пацијената без терапије у ЕП, физичкој онеспособљености, учесталости релапса, налаза на МР ендокранијума и неуропсихолошким тестовима, замору и депресивности.
3. Одредити да ли промене у налазу ЕП у одређеним групама пацијената корелирају са променама у физичкој онеспособљености, степену тежине замора и депресије, налазу МР ендокранијума током дугогодишњег праћења.
4. Утврдити разлику патолошких налаза ЕП на почетку болести код пацијената који су на имуномодулаторној терапији прве линије или нису на имуномодулаторној терапији са актуелним налазима ЕП.
5. Утврдити постојање патолошких налаза ВЕП код оболелих од МС који су имали и који нису имали ОН, и њихову корелацију са дужином трајања болести, физичком онеспособљеношћу, учесталости релапса и налаза на МР ендокранијума.

3. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ

Ово истраживање је дизајнирано као обједињена ретроспективна и проспективна клиничка студија. У ретроспективном делу студије је учествовало укупно 113 испитаника, 81 оболелих од РРМС 32 здравих контрола. У проспективном делу студије учествовао је 31 испитаник оболео од РРМС.

Истраживање је спроведено у Клиници за неурологију у периоду од марта 2016.године до децембра 2019.године. Испитаници су пре спровођења било које студијске процедуре потписали сагласност за учешће у студији у складу са важећом регулативом Добре клиничке праксе (Good Clinical Practice-GCP). Информисаним пристанком су, као и усменим путем, обавештени о природи истраживања и разлогу обављања дијагностичких прегледа и неуропсихолошког тестирања, као и о апсолутној тајности добијених података и употребе искључиво у научне сврхе. Спровођење студије је претходно одобрено од стране Етичког комитета Клиничког центра Крагујевац.

3.1 Својства испитиваног узорка

Студијску групу су чинили испитаници оболели од клинички дефинитивне и дијагностички потврђене релапсно ремитетне форме мултипле склерозе код којих је дијагноза болести постављена на основу McDonald-ових критеријума из 2010.године (41), и здрави испитаници који су мечовани са групом оболелих према старости и полу.

У истраживање су укључени сви пацијенти који испуњавају укључујуће критеријуме и не подлежу искључујућим критеријумима, који су били на прегледу код неуролога на Клиници за неурологију.

Укључујући критеријум је: клинички и дијагностички потврђена релапсно-ремитетна мултипла склероза.

Искључујући критеријуми су:

1. Примена антихолинергичне терапије, антидепресивне терапије и неуролептичке терапије у времену истраживања;
2. Историја примене кортикостероидне, друге имуномодулаторне терапије и имуносупресивне терапије у последњих 6 месеци;
3. Постојање других болести ЦНС-а;
4. Постојање оштећења слуха демонстрирано на налазу адиометрије;
5. Постојање емоционалних и промена понашања који би угрозили кооперативност болесника.

Од пацијената оболелих од РРМС су прикупљени демографски подаци. На основу анамнезе и медицинске документације сакупљени су подаци о трајању болести, току болести, броју и учесталости релапса болести, терапији коју користе, дужини лечења.

3.2 Ретроспективна клиничка студија

Болесници су подељени у групе у зависности од тога да ли примају имуномодулаторну терапију или нису на имуномодулаторној терапији. Увидом у медицинску документацију добијени су налази визуелних и когнитивних ЕП, вредности

амплитуде и латенце таласа п100 и п300 на почетку болести. Такође, добијени су подаци о ранијем ОН, једностраном или обостраном код пацијената који су га имали.

Сваког болесника је прегледао независни неуролог и при томе је одређен степен клиничке онеспособљености применом Kurtzke-ове скале онеспособљености ЕДСС (180). Одређен је индекс прогресије болести (Progression Index - PI) који се добија поделом ЕДСС скорa са дужином трајања болести израженим у годинама (181). На основу неуропсихолошког тестирања сваком пацијенту је процењена когниција применом теста замене симбола бројевима СДМТ (engl. SDMT - Symbol Digit Modalities Test) (108) и ПАСАТ (engl. PASAT - Paced Auditory Serial Addition Test) (109). Присуство когнитивног оштећења је процењено на основу скорa постигнутог на СДМТ. Вредности 40 и ниже од 40 су показатељ присуства когнитивног оштећења (182). За процену депресивности је примењена Бекова скала депресије (183). Сваком болеснику је процењена и тежина замора применом модификоване скала замора (Modified Fatigue Impact Scale – MFIS) скале (184) и скале тежине замора (Fatigue Severity Scale - FSS) (185). Свим пацијентима су урађени визуелни ЕП (п100) и когнитивни ЕП (п300) и у налазу измерена амплитуда и латенца таласа. Налази визуелних евоцираних потенцијала су скоровани од 0 до 4 када се узму у обзир оба ока, тако да 0 представља нормалан налаз, 1 налаз продужених латенци а 2 налаз продужених латенци и снижених амплитуда на сваком оку посебно (186). Урађена им је МР ендокранијума. Праћен је број гадолинијум позитивних лезија (187). Пацијенти код којих је утврђено одсуство релапса, одсуство прогресије онеспособљености, и одсуство активности болести на магнетној резонанци ендокранијума су постигли циљ лечења имуномодулаторном терапијом - НЕДА-3, односно код њих је утврђено одсуство активности болести (162,163).

3.3 Проспективна клиничка студија:

У проспективном делу студије учествовали су оболели код којих је започета примена терапије прве линије. Свима су одрађени визуелни и когнитивни ЕП на почетку праћења.

На почетку праћења сваког пацијента је прегледао независни неуролог да би се одредио степен клиничке онеспособљености - ЕДСС, одређен му је индекс прогресије болести (PI). Свим пацијентима су урађени визуелни и когнитивни ЕП и у налазу измерена амплитуда и латенца, који ће бити скорирани на исти начин као у ретроспективном делу истраживања, урађена МР ендокранијума, урађено неуропсихолошко тестирање које обухвата ПАСАТ и СДМТ. Према протоколу клиничке студије било је предвиђено да се код пацијената примени кратка скала за когнитивну процену BICAMS (Brief International Cognitive Assessment for MS) (188). Скала није примењена јер валидација исте на српском језику још увек није реализована. На исти начин као у ретроспективном делу истраживања код оболелих од МС који су лечени имуномодулаторном терапијом прве иницијале утврђено је да ли су постигли НЕДА-3 као повољан исход лечења, односно показатељ одсуства активности болести.

Сви болесници су праћени клинички и неурорадиолошки током времена, а сви наведени прегледи су реализовани у две временске тачке- пре започињања терапије и две године након увођења терапије. Пацијенти који су током праћења развили секундарно прогресивни ток болести, искључени су из истраживања.

3.4 Извођење визуелних евоцираних потенцијала

Стандардно клиничко тестирање укључује снимање визуелних потенцијала у коме је визуелни стимулус црно-бела шаховска табла. Током снимања црна и бела поља

повремено мењају места. ВЕП представљају просечан одговор на ове промене. Одговори се снимају помоћу три електроде које покривају окципитални регион, уз једну фронталну электроду која служи за поређење. Сигнал из средње окципиталне електроде нормално садржи проминентну позитивну компоненту која се јавља приближно 100 ms након стимулуса и назива се P100. Њој претходи мања негативна компонента са латенцом од око 75 ms и она се назива N75. Облици таласа на бочним електродама су прилично променљиви, па се латенца P100 добијена на средњој електроди узима као мерило ретино-стријатне проводљивости.

P100 се генерише у стријатном кортексу као одговор на стимулус у централном делу видног поља. Продужена латенца P100 која је присутна на оба ока се налази код демиелинизационих обољења. Абнормалности које су ограничене на једно око означавају проблем који се односи на то око или његов оптички нерв и посебно су честе код оптичког неуритиса. Оне могу да се односе на одложено формирање таласа, редукују амплитуду P100 или његово потпуно одсуство, као и абнормалан облик таласа. Облик таласа може бити неуобичајено продужен (диспергован), или може имати абнормалан број флексија. Ови ефекти доприносе губитку или оштећењу спровођења дуж аксона унутар видног пута. Пример абнормаланог таласа је “W” талас и често је резултат губитка информације из централних делова видног пута, због макулопатије или другог оштећења видног пута (189).

3.5 Извођење когнитивних евоцираних потенцијала

При извођењу, задатак испитаника је да броји високофреквентни, аритмични тон. P300 је неурофизиолошки корелат когниције и може се сматрати интерним меморијским моделом. Настаје 300ms после стимулације. За изазивање P300 таласа стандардно се користи акустични “oddball” дискриминациони тест који подразумева два тона: високофреквентни аритмични и нискофреквентни ритмични. Максимална амплитуда се региструје изнад центропаријеталних регија, симетрично. Овај начин процене когнитивног функционисања код МС болесника је врло подесан јер је релативно независан од њиховог визуелног и моторног оштећења које се често јавља код ових болесника.

Још увек се поуздано не зна генератор настанка ових таласа али доста података сугерише да медијални део темпоралног режња и темпоро-паријетални асоцијативни кортекс може имати главну улогу у генерацији ових таласа. Неки аутори наводе да се ови таласи односе на перцептивну одлуку на информативни догађај. Претпоставља се да је пик латенце овог таласа индикатор брзине процесуирања информација. С обзиром да је то потпуно независно од моторне активности и процес је прављења избора, P300 латенца је бољи индикатор брзине процесуирања информација него реакционо време или друго мерено понашање болесника. Продужена латенца P300 таласа представља продужење времена процесуирања док смањење амплитуде и абнормална топографска дистрибуција рефлектује или слабију активацију генератора (фронталног, паријеталног кортекса, таламуса и темпоро-мезијални кортекса) или хронодисперзију процесуирања информација. Ипак нема довољно података да ли је продужена латенца P300 у болести удружена са генералним когнитивним падом посебно ако је карактерише успоравање интелектуалних процеса.

Когнитивни евоцирани потенцијали (когнитивни потенцијали касних латенци) – ЕРП се мере са скалпа испитаника, у просторији која је звучно изолована, у јутарњим часовима. Звучни стимулуси се презентују путем слушалица испитанику који одговара притиском тастера својом доминантном руком на одговарајући стимулус.

Биоелектрична моздана активност се региструје помоћу апарата "Keypoint ® Software ver. 3.00. Користе се три електроде које се постављају дуж централне линије поглавине, изнад фронталног (Fz), централног (Cz) и паријеталног региона (Pz). Електрода за уземљење се поставља на подлактицу испиталика, а инактивна електрода се поставља на мастоидни део темпоралне кости. Импеданца се одржава испод 5Ω адекватном припремом места где се електроде постављају. Сигнали се филтрирају, амплификују и бележе у временском оквиру од 1000 ms.

Користи се "oddball paradigm" са два тона, „стандардни“ тон јачине 90 dB and 1000 Hz, и „очекивани“ тон од 90 dB и 2000 Hz који се испитанику презентују бинаурално специјалним слушалицама у неправилним интервалима и неправилним редоследом. Испитаник има задатак да што је брже могуће притиска тастер доминантном руком сваки пут кад чује „очекивани“, високи тон, а да занемари ниске, "стандардне" тонове. Бележи се укупно 260 звучних сигнала у односу "стандардни" 80% - "очекивани" 20%. За сваку электроду се индивидуално одређује највиши позитивни талас у оквиру прозора од 220 до 450 ms (P300) и бележи његова амплитуда и латенца. Такође се мери и реакционо време, а то је време које прође од задатог звучног стимулуса до одговора притиском тастера.

3.6 Статистичка обрада података

Прикупљени подаци су обрађени мерама дескриптивне статистике - аритметичка средина, стандардна девијација, медијана, кватили, фреквенце и проценти. Нормалност расподеле нумеричких променљивих проверавана је помоћу теста Шапиро-Вилк и теста Колмогоров-Смирнов. Повезаност категоријских променљивих испитивана је помоћу Хи-квадрат теста за табеле контингенције. Повезаност нумеричких променљивих испитивана је помоћу Спирмановог коефицијента корелације. За поређење средњих вредности променљивих две популације коришћен је Студентов t тест за независне узорке и Ман-Витнијев тест, а за поређење средњих вредности променљивих више популација коришћени су анализа варијанси и Краскал-Волисов тест. Зависност бинарне променљиве од других променљивих проверавана је помоћу униваријантне и мултиваријантне бинарне логистичке регресије. Статистичка анализа је обављена у статистичком програму *SPSS*.

1. РЕЗУЛТАТИ

У студијије учествовало укупно 112 болесника којима је дијагноза дефинитивне релапсно ремитетне мултипле склерозе постављена према ревидираним McDonald-овим критеријумима (41). Од укупног броја оболелих 71 (63,4%) су чиниле жене, а 41 (36,6%) мушкарци.

Табела 1. Дистрибуција оболелих према полу у ретроспективном и проспективном делу студије

	Мушки пол N (%)	Женски пол N (%)
ретроспективни део	30 (26,8)	51 (45,5)
проспективни део	11 (9,8)	20 (17,8)
укупно	41 (36,6)	71 (63,4)

Није показана статистички значајна разлика броја оболелих према полу у ретроспективном и проспективном праћењу ($p=0,420$).

Табела 2. Дистрибуција оболелих према временском периоду праћења

	Мушки пол N (%)	Женски пол N (%)	укупно N
десетогодишње праћење	11 (13,2)	22 (26,5)	33 (39,7)
петогодишње праћење	8 (9,6)	11 (13,2)	19 (22,9)
двогодишње праћење	11 (13,2)	20 (24,1)	31 (37,3)

Није показана статистички значајна разлика броја оболелих према полу у одговарајућим временским периодима праћења ($p=0,385$).

Табела 3. Демографске и клиничке карактеристике оболелих

	$X \pm SD$	Min - Max
старост пацијената	38,31±9,01	22 – 58
године едукације (године)	13,32±3,09	8 – 24
трајање болести (месеци)	104,81±78,67	18 – 408
ЕДСС	2,11±1,37	0 – 7,0
PI	0,03±0,27	0 – 0,135

Табела 4. Демографске и клиничке карактеристике оболелих у групама десетогодишњег, петогодишњег и двогодишњег праћења

	десетогодишње праћење	петогодишње праћење	двогодишње праћење	p*
старост	44,67± 8,35	35,32 ± 7,67	33,9 ± 6,11	p<0,0005
године едукације	12,81±3,57	13,37±3,17	13,86±2,41	p = 0,432
дужина лечења у месецима	89,72±43,09	52,57 ± 25,75	24,35± 6,13	p< 0,0005
трајање болести у месецима	180,75 ± 72,06	72,53 ± 23,96	44,27±18,08	p< 0,0005
EDSS	2,50 ±0,75	2,0 ± 0,5	2,0 ±1,0	p = 0,555
PI	0,032±0,005	0,024±0,009	0,011 ± 0,007	p< 0,0005

*Краскал-Волисов тест

Разлике средњих вредности година старости, трајања болести, дужине лечења и индекса прогресије болести између различитих временских интервала праћења су статистички значајне ($p < 0,0005$). Разлике средњих вредности година едукације између дужина праћења нису статистички значајне ($p = 0,432$), такође и разлике средњих вредности ЕДСС ($p = 0,555$).

Табела 5. Демографске, клиничке и неуропсихолошке карактеристике оболелих у терапијским групама,

	интерферон бета 1б	интерферон бета 1а	глатирамер ацетат	без терапије	p*
N (%)	30 (36,1)	25 (30,1)	18 (21,7)	10 (12)	
старост	41,23±9,66	36,28 ± 8,31	33,44 ± 5,01	43,40 ± 9,61	p = 0,004
године едукације	12,9±2,7	13,3±3,84	14,39±2,61	12,56±3,01	p = 0,363
дужина лечења у месецима	68,37 ± 47,73	55,27 ± 35,27	25,94 ± 7,20	53,34 ± 40,55	p = 0,001
трајање болести у месецима	124,50 ± 91,19	97,36 ± 64,22	49,71 ± 15,39	164,00±82,92	p = 0,001
EDSS	1,50 (1,50 – 2,00)	2,00 (1,00 - 2,00)	2,00 (1,75 – 2,50)	5,50 (3,00 – 6,50)	p = 0,003
прогресија у налазу МР N (%)	9 (50)	4 (66.6)	9 (64,4)	6 (100)	p = 0,055
PI	0,012 (0,008–0,021)	0,015 (0,009-0,022)	0,031 (0,026-0,061)	0,026 (0,019-0,034)	p = 0,001
Пасат А	42.0±11.1	42.0±11.8	39.6±9.6	37.2±11.6	p=0.003
Пасат Б	46.7±9.9	44.2±11.9	44.5±10.8	40.5±11.9	p=0.001
СДМТ	37.8±10.9	38.8±13.0	34.8±13.4	32.8±16.7	p<0.0005

*Краскал-Волисов тест

Разлике средњих вредности година едукације између пацијената на различитим врстама имуномодулаторне терапије прве линије нису статистички значајне (p = 0,363), док су разлике средњих вредности старости између терапија статистички значајне (p = 0,004), такође и дужине лечења и трајања болести, индекса прогресије болести (p = 0,001), и степена онеспособљености (p = 0,003). Разлике средњих вредности добијених на неуропсихолошким тестовима се значајно разликују код пацијената који су на различитим врстама имуномодулаторне терапије (Пасат А p = 0,003, Пасат Б p = 0,001, и СДМТ p<0.0005).

Достизање НЕДА-3

У укупном узорку НЕДА-3 је достигло 19 (22,9%), а није достигло 64 (77,1%). Скор на левом оку добијен при постављању дијагнозе је повезан са повољним исходом лечења болести (достизањем НЕДА-3) ($p = 0,024$).

Код пацијената који имају уредан налаз (скор 0) 37,5% (15 од 40) је достигло НЕДА-3; 11,1% (2 од 18) пацијената који имају продужену латенцу (скор1) је достигло НЕДА-3; 8,71% (2 од 23) пацијената који имају налаз продужене латенце уз снижену амплитуду (скор2) је достигло НЕДА-3. Два пацијента која су имала неформиран талас (скор 3) нису достигли НЕДА-3.

Табела 6. Дистрибуција достизања НЕДА-3 након двогодишњег, петогодишњег и десетогодишњег праћења

праћење	достигли НЕДА-3 N (%)	нису достигли НЕДА-3 N (%)
десетогодишње	6 (18,2)	27 (81,8)
петогодишње	4 (21,1)	15 (78,9)
двогодишње	9 (29)	22 (71)

Разлика средњих вредности латенце добијене на оку захваћеном ретробулбарним неуритисом између пацијената код којих је достигнута НЕДА-3 и пацијената код којих није достигнута НЕДА-3 није статистички значајна ($p = 0,694$).

Разлика средњих вредности амплитуда добијених на оку захваћеном ретробулбарним неуритисом између пацијената код којих је достигнута НЕДА-3 и пацијената код којих није достигнута НЕДА-3 није статистички значајна ($p = 0,681$).

Предиктивни фактори за достигање НЕДА-3

Табела 7. Испитивани фактори на достигање НЕДА-3

Варијабла	Odds ratio (95% CI)	p
ретробулбарни неуритис	1,542 (0,536 – 4,437)	0,422
уредан налаз на левом оку	5,850 (1,741 – 19,655)	0,004
укупан скор на оба ока	0,698 (0,473 – 1,030)	0,07
скор на левом оку	0,344 (0,156 – 0,757)	0,008
вредност латенце на левом оку	0,966 (0,934 – 0,999)	0,042
вредност амплитуде на левом оку	1,135 (0,959 – 1,343)	0,142
скор на десном оку	1,012 (0,538 – 1,903)	0,971
вредност латенце на десном оку	1,002 (0,981 – 1,02)	0,848
вредност амплитуде на десном оку	1,143 (0,968 – 1,350)	0,114
дужина лечења	0,996 (0,984 – 1,009)	0,551
трајање болести	1,004 (0,996 – 1,012)	0,305
ЕДСС	1,520 (0,873 – 2,647)	0,139
депресивност	1,121 (0,985 – 1,275)	0,084
визуелна скала замора	1,137 (0,865 – 1,495)	0,358
замор (скала јачине замора)	1,022 (0,98 – 1,065)	0,308
замор (ФИС укупан)	1,008 (0,991 – 1,024)	0,376
когнитивни замор	1,026 (0,971 – 1,085)	0,359
психосоцијални замор	1,028 (0,978 – 1,081)	0,279
физички замор	1,018 (0,974 – 1,065)	0,422

*Бинарна логистичка регресија $p < 0,05$

Скор на левом оку добијен при постављању дијагнозе утиче на достизање НЕДА-3 ($p = 0,008$, $OR = 0,344$ ($0,156 - 0,757$)). Што је већи скор на левом оку мања је шанса за достизање НЕДА-3. Скор већи за 1 смањује шансу за достизање НЕДА-3 око три пута. Вредност латенце на левом оку утиче на достизање НЕДА-3 ($p = 0,042$, $OR = 0,966$ ($0,934 - 0,999$)). Што је већа вредност латенце на левом оку мања је шанса за достизање НЕДА-3. Вредност латенце већа за 1 смањује шансу за око 3,4%.

Униваријантном бинарном логистичком регресијом показало се да су вредности скора и латенце левог ока добијени при постављању дијагнозе једина два од испитиваних фактора који утичу на достизање НЕДА-3. Мултиваријантном бинарном логистичком регресијом се показало да само скор на левом оку утиче на достизање повољног исхода лечења.

Уредан налаз код левог ока утиче на достизање НЕДА-3 ($p = 0,004$, $OR = 5,850$ ($1,741 - 19,655$)). Пацијенти који имају уредан налаз, имају око шест пута већу шансу за достизање побољшања.

Когнитивно оштећење

Од укупно 56 испитаника, њих 32 (57,1%) има когнитивно оштећење. НЕДА-3 је достигло њих 10, од којих је 7 (70%) когнитивно оштећено.

Табела 8. Когнитивно оштећење у испитиваном узорку и присуство когнитивног оштећења упркос достизању НЕДА-3

		достигли НЕДА-3	нису достигли НЕДА-3
когнитивно оштећени	32 (57,1%)	25 (54,3%)	7 (70%)
когнитивно неоштећени	24 (42,9%)	21 (45,7%)	3 (30%)

Табела 9. Фактори који утичу на когнитивно оштећење код оболелих

Варијабла	Odds ratio (95% CI)	p
пол	1,2 (0,395 – 3,642)	0,748
Године старости	0,98 (0,924 – 1,04)	0,514
Године едукације	0,861 (0,712 – 1,042)	0,125
Дужина лечења	1,005 (0,989 – 1,021)	0,542
Трајање болести	0,999 (0,991 – 1,007)	0,851
Ниво депресивности	1,077 (1,001 – 1,159)	0,047
визуелна скала замора	0,953 (0,770 – 1,180)	0,660
замор (скала јачине замора)	1,015 (0,985 – 1,047)	0,330
замор (ФИС укупан)	1,011 (0,999 – 1,024)	0,084
когнитивни замор	1,037 (0,995 – 1,081)	0,082
психосоцијални замор	1,033 (0,996 – 1,071)	0,083
физички замор	1,03 (0,995 – 1,066)	0,093

*Бинарна логистичка регресија $p < 0,05$

Ниво депресивности на Бековој скали утиче на когнитивно оштећење ($p = 0,047$, OR = 1,077 (1,001 – 1,159)). Скор на скали депресивности већи за 1 повећава ризик од когнитивног оштећења за 7,7%. Замор не утиче на когнитивно оштећење, иако је вредност p близу статистичке значајности.

Повећање ЕДСС скора током праћења као последица присуства већег броја онеспособљавајућих релапса

Степен депресивности је повезан са повећањем ЕДСС ($p = 0,004$).

Табела 10. Степен депресивности и повећање ЕДСС

	има повећање скорa N (%)	нема повећање скорa N (%)
без депресије	6 (17,1)	29 (82,9)
блага депресија	4 (44,4)	5 (55,6)
умерена депресија	3 (50)	3 (50)
умерена до изражена депресија	3 (100)	0
изражена депресија	2 (100)	0

Код оболелих од МС који немају депресију уочава се мања учесталост повећања ЕДСС (17,1%).

Табела 11. Дистрибуција повећања ЕДСС код пацијената на различитој имуномодулаторној терапији прве линије

	има повећање скорa N (%)	нема повећање скорa N (%)
интерферон бета 1б	2 (6,9)	27 (93,1)
интерферон бета 1а	7 (31,8)	15 (68,2)
глатирамер ацетат	5 (29,4)	12 (70,6)
без терапије	7 (70)	3 (30)

Врста терапије и ЕДСС су повезани ($p = 0,001$). Највећи проценат повећања скорa је код пацијената на терапији интерфероном бета 1а (31,8%) а најмањи код пацијената на терапији интерфероном бета 1б (6,9%).

Табела 12. Фактори који утичу на повећање ЕДСС

Варијабла	Odds ratio (95% CI)	p
левострани латенца	1,026 (1,001 – 1,053)	0,041
депресивност	1,143 (1,051 – 1,243)	0,002
замор (визуелна скала)	1,320 (1,026 – 1,700)	0,031
замор (скала јачине)	1,054 (1,016 – 1,094)	0,001
имуномодулаторна терапија	0,111 (0,025 – 0,486)	0,002
почетна вредност ЕДСС	1,966 (1,271 – 3,039)	0,002
уредан левострани ВЕП скор	1,966 (1,271 – 3,039)	0,020

*Бинарна логистичка регресија $p < 0,05$

Левострани латенца утиче на повећање скорa ЕДСС ($p = 0,041$, OR = 1,026 (1,001 – 1,053)). Веће вредности латенце указују на већи ризик од повећања ЕДССа у даљем току болести. Депресивност утиче на повећање ЕДСС ($p = 0,002$, OR = 1,143 (1,051 – 1,243)). Већи скор на Бековој скали указује већи ризик од повећања ЕДССа у даљем току болести. Замор на визуелној скали указује на ризик од повећања ЕДСС ($p = 0,031$, OR = 1,320 (1,026 – 1,700)). Јачина замора указује на ризик од повећања ЕДСС ($p = 0,001$, OR = 1,054 (1,016 – 1,094)). Примена имуномодулаторне терапије указује на ризик од повећања ЕДСС ($p = 0,002$, OR = 0,111 (0,025 – 0,486)). Примена терапије смањује ризик од повећања ЕДСС, односно пацијенти без терапије имају девет пута већи ризик од повећања ЕДСС у току болести. Почетна вредност ЕДСС утиче на повећање ЕДСС ($p = 0,002$, OR = 1,966 (1,271 – 3,039)). Што је почетна вредност ЕДСС већа, већи је ризик од каснијег повећања ЕДСС скорa.

Уредан левострани ВЕП скор указује на мањи ризик од повећања ЕДСС око четири пута. ($p = 0,020$, OR = 0,262 (0,085 – 0,812)).

Униваријантна бинарна логистичка регресија показује да депресивност, непримењена имуномодулаторна терапија, скор на скали јачине замора и визуелној скали замора и левострани скор утичу на повећање ЕДСС.

Мултиваријантна бинарна логистичка регресија показује да само депресивност утиче на повећање ЕДСС, при томе је скор на Бековој скали овде „потиснуо“ чак и почетну вредност ЕДСС.

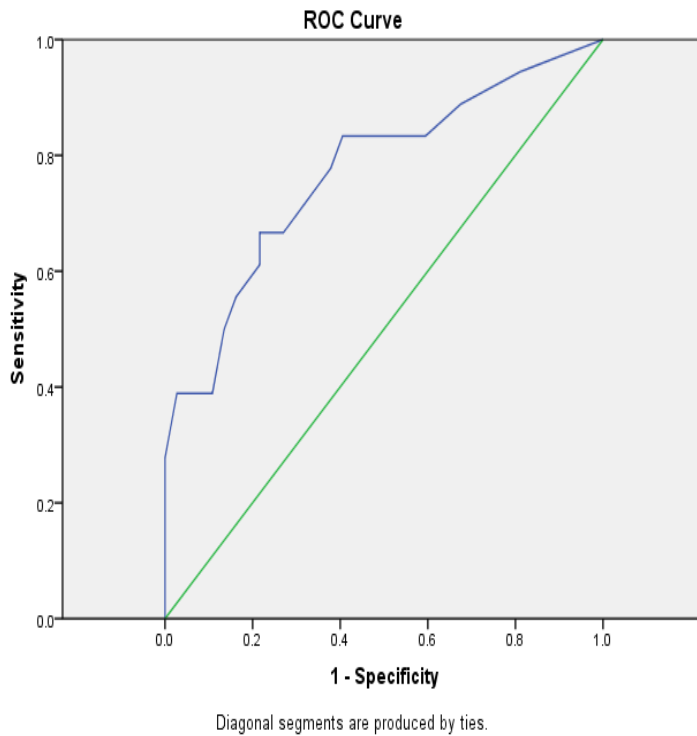
Присуство депресивности је повезано са повећањем вредности ЕДССа ($p = 0,003$).

Табела 13. Дистрибуција депресивности и повећања вредности ЕДССа

	има повећања скорa	нема повећања скорa
депресивни	12 (60)	8 (40)
недепресивни	6 (17,1)	29 (82,9)

До повећања скорa ЕДСС је дошло код 60% депресивних, и код 17,1% недепресивних пацијената.

Бинарна логистичка регресија показује да депресивни пацијенти имају око седам пута већи ризик од повећања ЕДСС ($OR = 7,250 (2,068 - 25,411)$) од недепресивних.



Графикон 1. Повезаност депресије са повећањем ЕДСС скорa

ROC крива показује да скор на Бековој скали може да буде маркер за повећање вредности скорa ЕДСС.

Депресија

У групи оболелих, депресија је била присуна код 24 (29,6%) болесника.

Табела 14. Учесталост депресије код оболелих од МС и поређење средњих вредности на скали депресивности између терапијских група, и са контролном групом.

	MS (N=81)	интерферон бета 1б	интерферон бета 1а	глацирамер ацетат	без терапије	здраве контроле
N (%) депресивних	24 (39,6)	7 (24,11)	8 (28,6)	6 (33,3)	9 (37,5)	2 (6,3)
BDI	9,09 ± 10,02	7,46±9,46	8,52±7,64	11,44±6,58	11,63±12,62	4,53±5,89

Разлика средњих вредности на скали депресивности код оболелих од МС у поређењу са контролном групом је статистички значајна ($p < 0,01$), а такође је статистички значајна код оболелих на терапији интерфероном бета 1а и код оболелих који нису на имуномодулаторној терапији када се пореде са контролном групом ($p < 0,05$). Разлика средњих вредности на скали депресивности није статистички значајна када се пореде пацијенти који су на терапији интерфероном са контролном групом ($p = 0,123$), када се пореде пацијенти на терапији интерфероном бета 1б са контролном групом ($p = 0,163$), када се пореде пацијенти на интерфероном бета 1б и интерфероном бета 1а међусобно ($p = 0,652$) и када се пореде пацијенти на интерферону са пацијентима без терапије ($p = 0,138$).

Табела 15. Корелација депресије са неуропсихолошким тестовима и вредностима реакционог времена код оболелих од мултипле склерозе

	Коефицијент корелације (r)	p
Пасат А	- 0,101	0,381
Пасат Б	- 0,185	0,249
СДМТ	- 0,135	0,025
RT	0,246	0,01

*Спирманов коефицијент корелације

Депресивност статистички значајно, негативно корелира са скором на СДМТ код оболелих од МС ($r = -0,135$, $p = 0,025$), док депресивност није у корелацији са PASAT А ($r = -0,101$, $p = 0,381$) и PASAT В ($r = -0,185$, $p = 0,249$). Депресивност позитивно корелира са реакционим временом ($r = 0,246$, $p = 0,01$), док нема статистички значајних корелација са фронталним, централним и паријеталним латенцама и амплитудама.

Униваријантна бинарна логистичка регресија показује да на појаву депресије утиче присуство болести ($p = 0,029$), вредност на скали тежине замора ($p < 0,0005$) и скор на ФИС социјалној субскали ($p < 0,0005$).

Утврђено је да оболели од мултипле склерозе имају око 5 пута већи ризик од појаве депресије (OR 5,431 (1,193 – 24,730)). Вредност на скали тежине замора већа за 1 повећава ризик од депресије за 76,4% (OR 1,764 (1,334 – 2,331)). Вредност ФИС на социјалној субскали већа за 1 повећава ризик од депресије за 10,4% (OR 1,104 (1,063 – 1,148)).

Применом мултиваријантне бинарне логистичке регресије утврђено је да на појаву депресије утиче само скор на ФИС социјалној субскали ($p < 0,0005$), који представља доминантан фактор и потискује остале.

Замор

У групи оболелих замор је присутан код 27 пацијената, што чини 33,3%. На терапији интерфероном бета 1б 5 пацијената има замор (17,2%), на терапији интерфероном бета 1а 10 пацијената (35,7%), а у групи пацијената без терапије 12 пацијената (50%). Замор је присутан код 5 здравих добровољаца (15,6%).

Процент броја пацијената са замором није повезан са групом оболелих (интерферон бета 1б, интерферон бета 1а, глатирамер ацетат, без терапије, здраве контроле) ($p = 0,063$). Нема статистички значајне разлике броја пацијената са замором у групи оболелих у односу на здраве ($p = 0,301$), у групи пацијената са интерфероном бета 1б у односу на здраве ($p = 0,738$), у групи са интерфероном бета 1а у односу на здраве ($p = 0,284$), као ни између пацијената са интерфероном бета 1б и интерфероном бета 1а ($p = 0,066$).

Табела 16. Средње вредности добијене на скалама и субскалама замора, и статистички значајне разлике добијене поређењем различитих терапијских група

	интерферон бета 1б	интерферон бета 1а	глатирамер ацетат	без терапије	p
скала јачине замора	22,62 ± 14,23	32,05 ± 14,42	34,67 ± 18,15	53,20 ± 10,81	p < 0,0005
ФИС укупно	24,05 ± 31,46	40,35 ± 34,47	63,44 ± 55,23	98,50 ± 50,51	p < 0,0005
когнитивни замор	7,95 ± 10,70	12,15 ± 11,17	18,00 ± 18,01	27,70 ± 15,56	p = 0,002
психосоцијални замор	5,95 ± 10,44	13,85 ± 13,37	20,00 ± 18,34	32,10 ± 16,35	p < 0,0005
физички замор	9,67 ± 10,33	14,35 ± 11,71	25,44 ± 19,35	37,90 ± 19,92	p < 0,0005

*Краскал-Волисов тест

Поређењем средњих вредности добијених на скали јачине замора (ФСС) и скали интензитета замора као и на три субскале које су из скале интензитета замора изведене (субскала когнитивног замора, субскала психосоцијалног замора и субскала физикалног замора) показано је постоје статистички значајне разлике у терапијским групама. Најниже вредности на скалама замора измерене су код пацијената који су на терапији интерфероном бета 1б, затим нешто више вредности замора код пацијената на терапији интерфероном бета 1а, још више вредности на терапији глатирамер ацетатом и највише вредности замора су измерене код пацијената који нису на имуномодулаторној терапији.

Табела 17. Средње вредности на скалама замора, и статистички значајне разлике добијене поређењем свих оболелих, оболелих на имуномодулаторној терапији са контролном групом

	MS	прва линија терапије	здраве контроле	p (MS – контрола)	p (прва линија – контрола)
скала јачине замора	33,22±18,24	31,33±17,03	25,5±18,79	p < 0,05	p < 0,05
ФИС укупно	47,37±45,75	38,85±38,14	23,06±29,22	p < 0,01	p < 0,01
когнитивни замор	13,69±13,68	11,07±11,52	8,22±10,22	p < 0,05	p < 0,01
психосоцијални замор	14,27±15,64	11,15±12,86	5,84±9,53	p < 0,01	p < 0,01
физички замор	19,07±17,56	16,33±15,32	9,56±11,41	p < 0,01	p < 0,01

* Студентов т- тест

Поређењем средњих вредности добијених на скалама и субскалама замора између оболелих и здраве контроле, као и поређењем пацијената на имуномодулаторној терапији прве линије са здравим контролама, показано је да су разлике статистички значајне, што је приказано у табели.

Табела 18. Статистички значајне разлике средњих вредности на скалама замора код пацијената на терапији интерфероном бета 1а и интерфероном бета 1б у поређењу са контролном групом

	скала јачине замора	ФИС укупно	когнитивни замор	психосоцијални замор	физички замор
интерферон бета 1б	p = 0,971	p = 0,338	p = 0,75	p = 0,448	p = 0,220
интерферон бета 1а	p < 0,05	p < 0,05	p = 0,104	p < 0,01	p < 0,05

Вредности добијене на скалама и субскалама замора код пацијената на терапији бетафероном не показују статистички значајну разлику средњих вредности у поређењу са здравима, док пацијенти на терапији ребифом имају статистички значајно више средње вредности у односу на здраве на свим скалама и субскалама осим на субскали когнитивног замора.

Корелације замора са неуропсихолошким тестовима и објективним показатељима когнитивних функција код оболелих од мултипле склерозе.

Табела 19. Корелације замора са неуропсихолошким тестовима

	Пасат А		Пасат Б		СДМТ	
	r	p	r	p	r	p
скала јачине замора	0,022	0,849	- 0,129	0,265	0,013	0,910
ФИС укупно	- 0,175	0,124	- 0,342	0,002	- 0,171	0,141
когнитивни замор	- 0,225	0,047	- 0,358	0,001	- 0,103	0,378
психосоцијални замор	- 0,166	0,146	- 0,351	0,002	- 0,181	0,121
физички замор	- 0,110	0,338	- 0,264	0,02	- 0,202	0,082

*Спирманов коефицијент корелације

Замор негативно корелира са резултатима постигнутим на Пасат А и Пасат Б док нема значајне корелације са СДМТ.

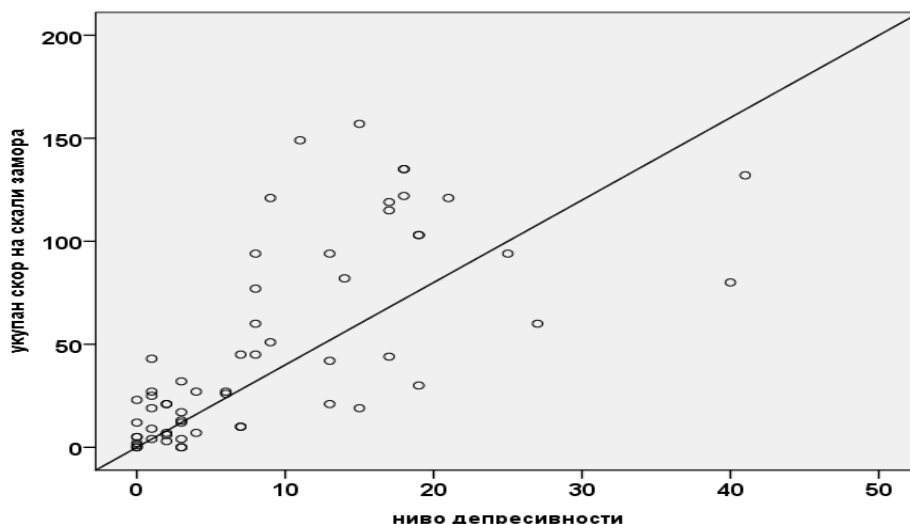
Табела 20. Корелација замора са когнитивним евоцираним потенцијалима

		скала јачине замора	ФИС укупно	когнитивни замор	психосоцијални замор	физички замор
Фронтална латенца	r	0,029	0,165	0,149	0,163	0,201
	p	0,805	0,150	0,192	0,153	0,077
Фронтална амплитуда	r	- 0,066	-0,028	-0,010	-0,024	-0,094

	p	0,567	0,808	0,928	0,838	0,415
Центгална латенца	r	0,128	0,135	0,079	0,171	0,175
	p	0,266	0,238	0,493	0,133	0,125
Централна амплитуда	r	-0,033	-0,058	-0,076	-0,064	-0,033
	p	0,774	0,613	0,507	0,580	0,771
Паријетална латенца	r	0,075	0,143	0,078	0,160	0,191
	p	0,514	0,210	0,498	0,162	0,095
Паријетална амплитуда	r	- 0,117	-0,207	-0,154	- 0,208	-0,217
	p	0,312	0,069	0,178	0,068	0,057
реакционо време	r	0,254	0,281	0,226	0,274	0,316
	p	0,612	0,035	0,032	0,041	0,008

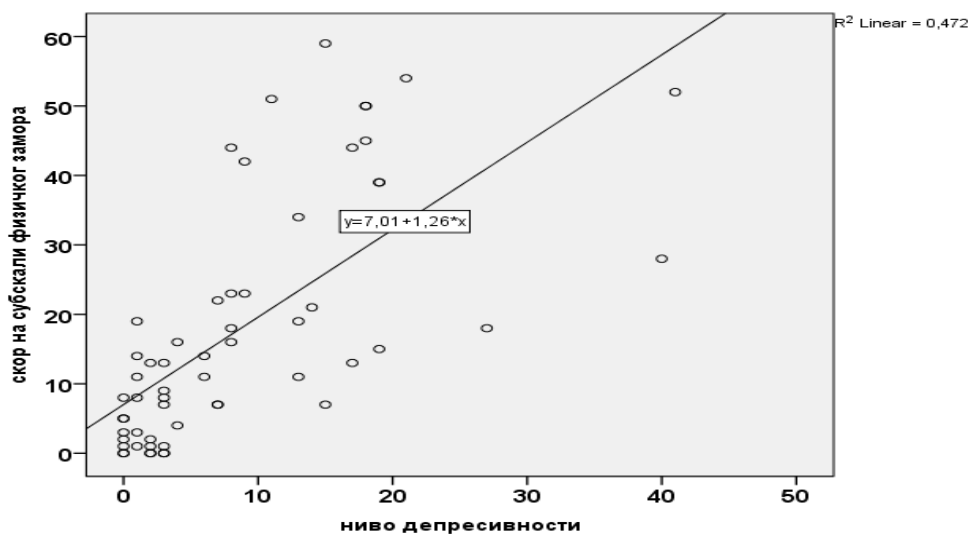
*Спирманов коефицијент корелације

Замор позитивно корелира са реакционим временом, док нема значајне корелације са фронталним, централним и паријеталним амплитудама и латенцама. Мултиваријантна бинарна логистичка регресија показује да на појаву замора утиче ниво депресивности на Бековој скали ($p = 0,020$), OR 1,117 (1,018 – 1,227). Степен депресивности повећан за 1 повећава шансу од замора за 11,7%.



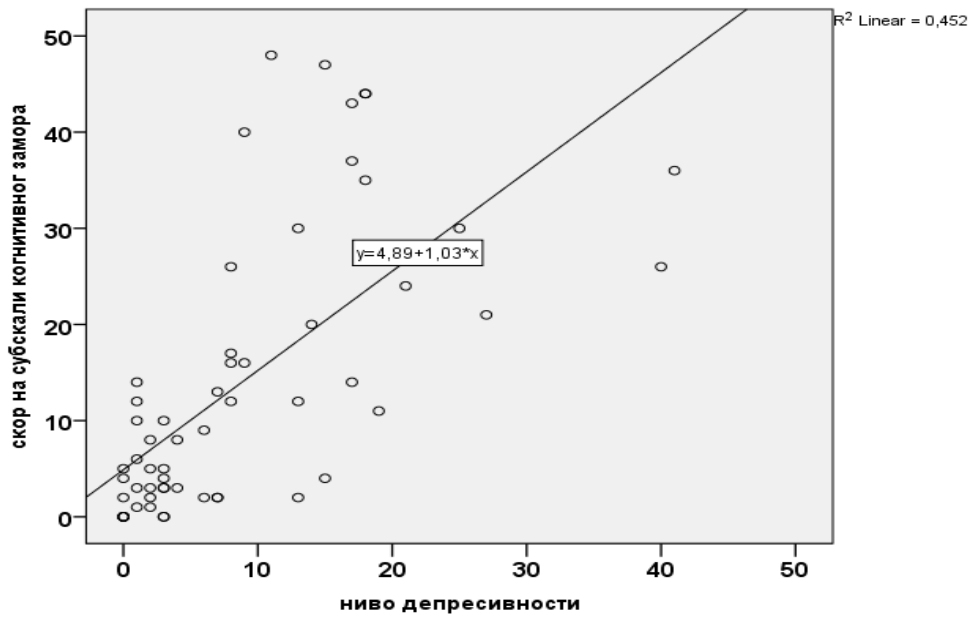
Графикон 2. Корелација депресије са замором

Укупан скор на скали интензитета замора је у позитивној статистички значајној корелацији са скором на Бековој скали депресивности код оболелих од МС ($r = 0.797$, $p < 0.0005$).



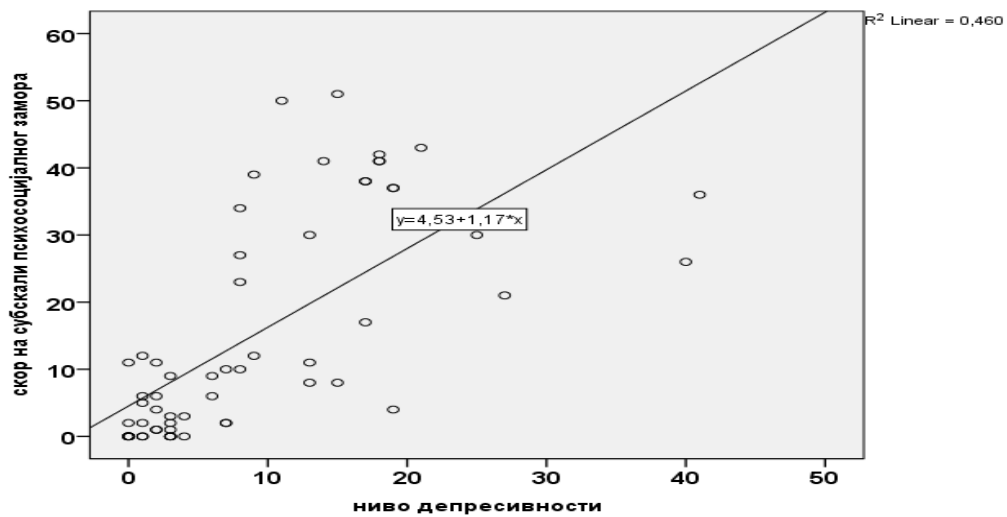
Графикон 3. Корелација депресије са физичким замором

Скор на субскали физичког замора је у позитивној статистички значајној корелацији са скором на Бековој скали депресивности код оболелих од МС ($r = 0.797$, $p < 0.0005$).



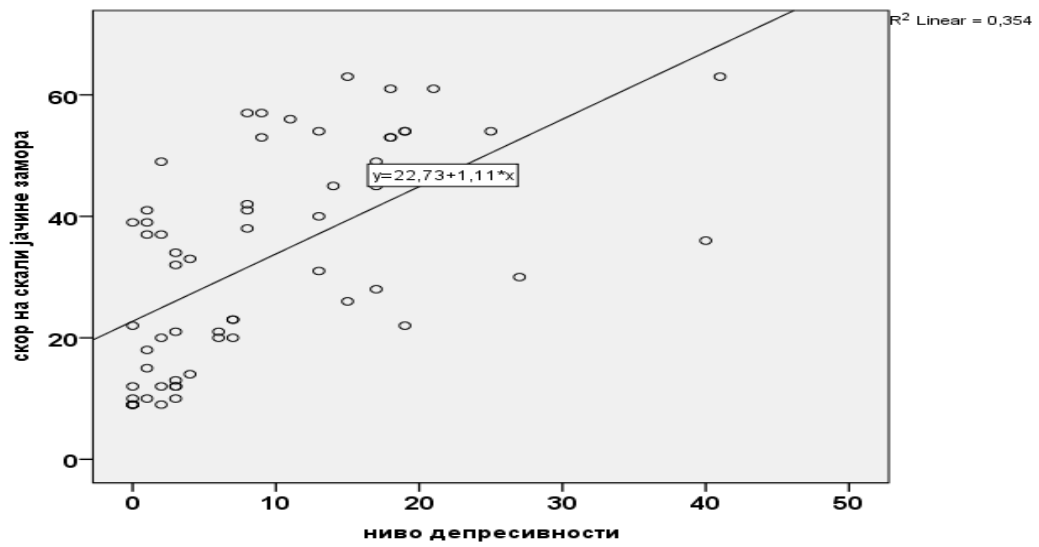
Графикон 4. Корелација депресије са когнитивним замором

Скор на субскали когнитивног замора је у позитивној статистички значајној корелацији са скором на Бековој скали депресивности код оболелих од МС ($r = 0.765$, $p < 0.0005$).



Графикон 5. Корелација депресије са психосоцијалним замором

Скор на субскали психосоцијалног замора је у позитивној статистички значајној корелацији са скором на Бековој скали депресивности код оболелих од МС ($r = 0.777$, $p < 0.0005$).



Графикон 6. Корелација депресије са јачином замора

Скор на скали јачине замора је у позитивној статистички значајној корелацији са скором на Бековој скали депресивности код оболелих од МС ($r = 0.642$, $p < 0.0005$).

Когнитивне функције

Табела 21. Утицај испитиваних фактора на когнитивне тестове

	Фактор	B	SE	β	T	p	R ²
Пасат А	ЕДСС	-2,606	1,008	-,344	-2,584	0,012	0,214
	интензитет замора	0,286	0,100	1,105	2,867	0,005	
	когнитивни замор	-1,057	0,310	-1,222	-3,412	0,001	
Пасат Б	интензитет замора	0,529	0,209	2,087	2,535	0,013	0,271
	когнитивни замор	-0,926	0,309	-1,089	-2,992	0,004	
	психосоцијални замор	-0,978	0,466	-1,322	-2,097	0,040	
СДМТ	ЕДСС	-3,484	0,971	-0,394	-3,588	0,001	0,155

*Мултипла регресиона анализа, $p < 0,05$

На резултат на Пасат А утичу ЕДСС ($p = 0,012$), ФИС укупан скор ($p = 0,005$) и ФИС когнитивни скор ($p = 0,001$, $R^2 = 0,214$). На резултат на Пасат Б утичу ФИС укупан скор ($p = 0,013$), ФИС когнитивни скор ($p = 0,004$) и ФИС психосоцијални скор ($p = 0,040$, $R^2 = 0,271$), док на резултат на СДМТ утиче само ЕДСС ($p = 0,001$, $R^2 = 0,155$).

Табела 22. Утицај фактора на когнитивне евоциране потенцијале

	Фактор	B	SE	β	T	p	R ²
Фронтална латенца	ЕДСС	13,379	4,588	0,323	2,916	0,005	0,104
Фронтална амплитуда	интензитет замора	0,184	0,079	0,997	2,330	0,023	0,102
	физички замор	0,550	0,205	-1,147	-2,681	0,009	
Централна латенца	ЕДСС	12,294	3,645	0,390	3,373	0,001	0,141
реакционо време	физички замор	3,229	1,078	0,481	2,995	0,005	0,182

*Мултипла регресиона анализа, $p < 0,05$

На вредност фронталне латенце утиче ЕДСС ($p = 0,005$, $R^2 = 0,104$). На вредност фронталне амплитуде утиче укупан скор на ФИС скали ($p = 0,023$) као и скор на физичкој субскали ($p = 0,009$, $R^2 = 0,102$).

На вредност централне латенце утиче ЕДСС ($p = 0,001$, $R^2 = 0,141$). На вредности централне амплитуде, паријенталне латенце и амплитуде, није утврђен значајан утицај ни једног од испитиваних фактора.

На вредност реакционог времена утиче скор на физичкој субскали ($p = 0,005$), при чему је $R^2 = 0,182$.

Оптички неуритис

Оптички неуритис у испитиваној групи оболелих од мултипле склерозе имало је 46 (58,2%) оболелих, док 33 (41,8%) никада није имало ретробулбарни неуритис. На левом оку ретробулбарни неуритис је имало 24 (52,2%) оболелих, на десном оку 15 (32,6%) а на оба ока њих 7 (15,2%).

Табела 23. Вредности ВЕП скор на левом и десном оку на почетку болести и актуелни ВЕП скор

	укупан скор на почетку болести		актуелни скор	
	лево	десно	лево	десно
уредан налаз	40 (48,2%)	36 (44,4%)	29 (44,6%)	22 (34,4%)
продужена латенца	18 (21,7%)	23 (28,4%)	15 (23,1%)	18 (28,1%)
продужена латенца и снижена амплитуда	23 (27,7%)	22 (27,2%)	21 (32,3%)	23 (35,9%)
неформиран талас	2 (2,4%)	0	0	1 (1,6%)

ВЕП скор на левом оку на почетку болести показује уредан налаз код 40 (48,2%) испитаника, продужену латенцу код 18 (21,7%), продужену латенцу уз снижену амплитуду код 23 (27,7%) и неформиран талас код 2 (2,4%). ВЕП скор на десном оку показује уредан налаз код 36 (44,4%) испитаника, продужену латенцу код 23 (28,4%), продужену латенцу уз снижену амплитуду код 22 (27,2%) испитаника.

Табела 24. Разлике средњих вредности латенци и амплитуда на оку захваћеном ретробулбарним неуритисом код пацијената који су на имуномодулаторној терапији прве линије и пацијената који нису на терапији

	на терапији	без терапије	p
латенца	121,30 (107,05 – 140,50)	147,00 (139,50 – 148,50)	0,035
амплитуда	5,68 (4,58 – 7,00)	2,65 (2,53 – 3,57)	0,035

* Студентов т- тест

Разлика средњих вредности латенце и амплитуда на оку захваћеном ретробулбарним неуритисом између пацијената на имуномодулаторној терапији прве линије и пацијената без терапије је статистички значајна ($p = 0,035$).

Табела 25. Корелација ЕДСС са вредностима латенци и амплитуда и укупним ВЕП скором добијеним на почетку болести

	r	p
латенца на оку захваћеном РН	0,261	0,087
амплитуда на оку захваћеном РН	- 0,186	0,227
укупан ВЕП скор на оба ока	0,308	0,006
ВЕП скор на левом оку	0,269	0,016
ВЕП скор на десном оку	0,253	0,025
вредност латенце на левом оку	0,246	0,030
вредност латенце на десном оку	0,302	0,007
вредност амплитуде на левом оку	-0,133	0,245
вредност амплитуде на десном оку	-0,184	0,107

*Спирманов коефицијент корелације

Актуелни ЕДСС није у корелацији са вредности латенце на оку захваћеном ретробулбарним неуритисом на почетку болести ($r = 0,261$, $p = 0,087$), као ни са вредностима амплитуда на оку захваћеном ретробулбарним неуритисом на почетку болести ($r = - 0,186$, $p = 0,227$).

ЕДСС је у позитивној корелацији са укупним ВЕП скором на оба ока на почетку болести ($r = 0,308$, $p = 0,006$), ВЕП скором на левом оку ($r = 0,269$, $p = 0,016$), ВЕП скором на десном оку ($r = 0,253$, $p = 0,025$), вредностима латенце на левом оку ($r = 0,246$, $p = 0,030$) и вредностима латенце на десном оку ($r = 0,302$, $p = 0,007$).

Вредности ЕДСС нису у корелацији са вредностима амплитуде на левом оку ($r = -0,133$, $p = 0,245$), као и на десном оку ($r = -0,184$, $p = 0,107$).

Табела 26. Корелација оштрине вида са укупним ВЕП скором добијеним на почетку болести

	r	p
оштрина вида пун контраст	- 0,262	0,043
оштрина вида, мања контрастна сензитивност	- 0,426	0,001
оштрина вида, најмања контрастна сензитивност	- 0,475	< 0,0005

*Спирманов коефицијент корелације

Вредности оштрине вида су у негативној корелацији са укупним ВЕП скором добијеним на почетку праћења. Више вредности скора негативно корелирају са оштрином вида.

2. ДИСКУСИЈА

Појава ефикаснијих лекова који модификују ток болести проширила је избор код лечења пацијената оболелих од МС, и представља велики изазов неуролозима да одлуче о најприкладнијој терапији за сваког оболелог појединца. Сви се слажу да је рано започињање примене терапије која модификује природни ток болести услов за бољи исход ове болести, са циљем да се постигну потпуне ремисије. Највећи изазов је да се предвиди одговор на примењену терапију. Трага се за показатељима (маркерима) за повољне терапијске ефекте, како би се у случају њиховог изостанка лек заменио другим, ефикаснијим леком (169).

НЕДА-3, као очекивани повољан исход лечења оболелих, се постиже уколико код пацијента нису присутна погоршања болести, није евидентирана прогресија физичке онеспособљености, нити је документована активност болести на МР ендокранијума.

Обзиром да се повећава потреба за мерилом исхода лечења болести, проценат пацијената који успевају да достигну и одрже НЕДА-3 се користи у процени ефикасности терапије која модификује природни ток болести (169). Према нашим резултатима, НЕДА-3 је достигло 18,2% пацијената након десетогодишњег праћења, 21,1% пацијената након петогодишњег праћења и 29% пацијената након двогодишњег праћења. У скорије спроведеном истраживању, Rotstein и сарадници (162) су показали да око трећина пацијената достигне НЕДА-3 након двогодишњег праћења, а око половина пацијената достигне НЕДА-3 након једногодишњег праћења.

Досадашња истраживања су показала да код оболелих од МС може бити присутно когнитивно оштећење и поред тога што су достигли НЕДА-3 (163,190). Одсуство мождане атрофије, заједно са одсуством релапса, одсуством прогресије физичке онеспособљености, и одсуства активности болести документоване на МР ендокранијума, чини критеријуме за „НЕДА-4“. Поред наведених критеријума, „НЕДА-5“ критеријумима је додато одсуство когнитивног оштећења. Присуство хиперинтензних Т2 лезија позитивно корелира са когнитивним статусом оболелих од МС, и когнитивно оштећење је више повезано са локализацијом лезија, него са њиховим бројем. Истраживање је показало да је присуство лезија у регији корпуса калозума повезано са присуством когнитивног оштећења. Микроструктурне промене у белој можданој маси се сматрају одговорним за испољавање когнитивног оштећења, а различити неуропсихолошки дефицити који се у овој болести могу јавити су последица „синдрома мултипле дисконекције“ (191).

У нашем узорку од укупно 56 испитаника, њих 32 има когнитивно оштећење (57,1%). НЕДА-3 је достигло десет испитаника, од којих је код седам потврђено когнитивно оштећење. Утврдили смо да на појаву когнитивног оштећења утиче ниво депресивности, док је ниво замора близу статистичке значајности, што је у складу са резултатима досадашњих истраживања (192, 193). Такође смо показали да ниво депресивности повећава ризик од когнитивног оштећења. Скор на Бековој скали већи за један повећава ризик од когнитивног оштећења за 7,7%.

Према резултатима нашег истраживања, актуелни степен онеспособљености није у корелацији са вредностима латенци и амплитуда на оку захваћеном ретробулбарним неуритисом на почетку болести, као ни са амплитудама на левом и десном оку. Међутим, актуелни степен онеспособљености јесте у позитивној корелацији са укупним ВЕП скором на оба ока на почетку болести, ВЕП скором на левом и десном оку, вредностима латенци на левом и десном оку без обзира на то да ли су пацијенти имали ОН или га нису имали. Вредности ВЕП скор на левом оку као и вредности латенце на

левом оку на почетку праћења пацијената су утицале на достизање НЕДА. Према нашим резултатима, ако је ВЕП скор био већи за 1, то је умањило шансу за достизање НЕДА три пута; ако су вредности латенце биле продужене за 1, то је умањило шансу за достизање НЕДА за око 3,4%. Осим тога, показали смо да уредан налаз ВЕП повећава шансу за достизање НЕДА шест пута. Уредан левострани ВЕП скор указује на мањи ризик од повећања онеспособљености око четири пута. Досадашња истраживања се нису бавила истраживањем варијабилности у налазима лаевостраних или десностраних налаза ВЕП. Међутим, у студији Gabilondo и сарадника, испитивањем функционалног интегритета постериорних видних путева и брзине визуелног процесуирања, утврђено је оштећење код оболелих од МС у три региона- леви gyrus lingualis, леви кунеус и медијални део Бродманове арее 18, као и десни gyrus lingualis и десни gyrus perocalcarinus (194).

Према нашим резултатима, продужене вредности левостране латенце могу указивати на већи ризик од повећања ЕДССа у даљем току болести, као и више вредности на скалама депресивности, на визуелној скали замора и скали јачине замора. Према мишљењу Leosani и сарадника (4), исход у смислу дуготрајног исхода болести, није могуће предвидети само помоћу ВЕП добијених у акутној фази болести. Перзистирање патолошког налаза током наредних месеци говори у прилог лошијег исхода (4). У кохорти од 28 пацијената утврђено је да се медијана степен онеспособљености мереног ЕДСС скором значајно разликује код оболелих од МС који су имали и који нису имали уредан налаз ВЕП (195). Неколико студија које су се бавиле предиктивном улогом ВЕП на исход у смислу физичке онеспособљености, је утврдило умерену корелацију између ВЕП и каснијих скорова физичке онеспособљености (186, 196).

Присуство релапса болести са непотпуним опоравком доприноси онеспособљености која се временом погоршава (197). Некомплетан опоравак након релапса је у директној вези са иреверзибилном деструкцијом можданог ткива (198, 199). Резидуална онеспособљеност је последица некомплетне ремиелинизације, редукованог пластицитета централног нервног система, аксоналног оштећења, и на крају губитка неурона (200).

У нашем истраживању смо показали да примена имуномодулаторне терапије смањује ризик од повећања онеспособљености. Пацијенти који нису користили имуномодулаторну терапију имају девет пута већи ризик од повећања ЕДСС у току болести. Почетна вредност ЕДСС утиче на ризик од повећања онеспособљености. Што је почетна вредност ЕДСС скорa већа, већи је ризик од повећања онеспособљености у даљем току болести. Због тога је врло је важно што пре по постављању дијагнозе започети терапију, како би се спречило повећање физичке онеспособљености и превремене смртности (161).

Оболели од МС који имају депресију као коморбидитет имају значајно повишен ризик од погоршавања онеспособљености током болести, што је показано и у другим истраживањима (201). Овакав налаз указује на потребу раног препознавања и започињања одговарајућег лечења депресије код оболелих од МС. Наше истраживање је показало да пацијенти који су оболели од депресије имају око седам пута већи ризик од прогресије онеспособљености током болести. Такође, у нашем узорку, до повећања ЕДСС скорa је дошло код 60% депресивних пацијената, и код свега 17,1% недепресивних пацијената.

Повећању ЕДСС скорa током болести доприноси степен депресивности. Код оболелих од МС који немају депресију, повећање онеспособљености је мање учестало (17,1%). Пацијенти који су на терапији интерфероном бета 1а су имали највећу учесталост повећања ЕДСС скорa (31,8%), а пацијенти на терапији интерфероном бета 1б најмању (6,9%).

Ризик од настанка депресије је повишен код оболелих од МС, чак и пре него што се развију први симптоми МС (202, 203). Скорије је спроведена мета-анализа која је показала средњу преваленцу депресије код оболелих од МС од 30,5% (204). У студији спроведеној у Канади показано је да је инциденца депресије била за 71% виша код оболелих од МС у односу на општу популацију (205). Наше истраживање је показало да оболели од мултипле склерозе имају око пет пута већи ризик од појаве депресије у односу на здраве испитанике, као и да вредност на скали тежине замора већа за 1 повећава ризик од депресије за 76,4%. Показали смо да на појаву депресије утиче присуство саме болести, вредност на скали тежине замора и вредност на социјалној субскали замора.

Психијатријска преморбидна стања значајно повећавају ризик од суицида код оболелих од МС (206), и допринесе социјалном и економском оптерећењу (207, 208). Неколико лонгитудиналних студија је испитивало повезаност депресије и погоршавања онеспособљености током болести. Студија спроведена у Канади је показала да оболели од МС и придружених поремећаја расположења имају више вредности ЕДСС скорa у односу на пацијенте без психијатријског коморбидитета (209). Међутим, студија спроведена у Немачкој је показала да ниво депресивности на почетку праћења није био повезан са прогресијом онеспособљености која је мерена након десет година праћења (210).

Према нашим резултатима, депресија је била присутна код 29,6% пацијената, а замор у 33,3%. Процент пацијената са замором и депресијом је био нешто нижи у подгрупи која је била на терапији интерфероном бета 1б. Учесталост депресије и замора је била нешто виша међу пацијентима на терапији интерфероном бета 1а, али већина депресивних (37,5%) и пацијената са замором (50%) била је у групи без имуномодулаторне терапије. Ти нежељени догађаји код пацијената који су примали интерферон бета 1а и интерферон бета 1б су потврђени у претходним истраживањима (74, 79, 211, 212, 213). Резултати нашег истраживања показали су учесталост депресије и замора сличну приказаним у истраживању Дурелија и сарадника, који су показали да су депресија и замор били су чешћи код пацијената лечених интерфероном бета 1а (22% и 59%) него код пацијената лечених интерфероном бета 1б (19% и 48%) (214).

Нижа стопа депресије и замора код наших пацијената лечених интерфероном него код нелечених пацијената потврђују раније налазе. Дакле, пацијенти лечени интерфероном бета 1а током 3 године показали су пад на скали депресије, док су се вредности на ФИС скали одржавале током времена (212). Током лечења интерфероном бета 1б такође је дошло до постепеног смањења скорa на скали депресивности (75). Једногодишње лечење интерфероном довело је до смањења замора и когнитивног оштећења (215). Овај налаз би се могао објаснити мањом учесталосту појаве тих штетних ефеката током лечења интерфероном, али и услед тога што су сами пацијенти веровали да ће доћи до побољшања симптома болести због употребе лека.

Открили смо да је замор значајно позитивно повезан са депресијом код пацијената са РРМС-ом, што одговара и налазима са сада спроведених студија (210, 211, 212, 214). Чињеница да замор и депресија обично међусобно доприносе један другом може сугерисати да имају заједничке патофизиолошке механизме. Већина аутора указује на централне механизме у патофизиологији замора, док други сугеришу

улогу циркулишућих цитокина, а има и мишљења да су депресија и замор код МС-а последица механизма независног од прогресивне аксонске дегенерације.

Код наших пацијената депресија је негативно корелирала са резултатима постигнутим на СДМТ, док је замор негативно корелирао са резултатима постигнутим на ПАСАТ Б. Набави и његови сарадници показали су негативну корелацију између депресије и резултата на ПАСАТ-А, али не и између депресије и резултата на СДМТ. Замор, мерен на скали ФСС и МФИС, такође је показао негативну повезаност са резултатима постигнутим на ПАСАТ, али не и на СДМТ (208). У другој студији резултати на СДМТ и ПАСАТ повезани су са замором, али у вишеструкој регресионој анализи само је ПАСАТ био независно повезан са ФСС-ом и МФИС-ом (216). Други аутори су показали да је депресија предиктивни фактор когнитивних оштећења, сама или у вези са физичком онеспособљеношћу. Иако је замор код пацијената са МС био учесталији од депресије, когнитивна дисфункција је била ближе повезана са симптомима депресије него са замором (217). Тренутни налази подржавају теорију да инфламација и имунска дисрегулација могу утицати на метаболизам неуротрансмитера, неуроендокрине функције, производњу фактора раста и синаптичку пластичност, мењајући тако неуронске кругове и доприносећи депресивној симптоматологији. На основу тога, присуство значајне корелације између различитих фактора, укључујући депресију, замор и когнитивни статус, подржава универзалну природу неурокогнитивне укључености у МС.

Када су у питању параметри ЕРП, код наших пацијената нисмо пронашли значајну повезаност латенци и амплитуда са замором и депресијом. Депресија је била позитивно повезана са реакционим временом. Познато је да је реакционо време код депресивних пацијената продужено у односу на здраве контроле, а метаанализа је показала да и когнитивни и сензо-моторички процеси опадају у истој мери код депресије (218). Реакционо време представља интервал између почетка циљаног подражаја и притиска на дугме цојстика. Продужено реакционо време је последица губитака у вези између кортикално-субкортикалних и кортикално-кортикалних структура, неуспеха у инхибиционој модулацији у раним фазама обраде информација и недостатка когнитивне обраде ових информација (219). Обрада информација је спорија код депресивних у поређењу са пацијентима који нису депресивни (79).

Према истраживању спроведеном код оболелих од депресије, централна латенца је знатно продужена док је средња амплитуда значајно нижа у поређењу са здравим добровољцима (220). Sundgren и његови сарадници нису утврдили повезаност између депресије и амплитуде ЕРП или реакционог времена, иако се депресија сматра најјачим предиктивним фактором за когнитивно оштећење (221, 222). Показано је да код пацијената који имају смањене когнитивне функције није био присутан пад амплитуда ЕРП и није било продужења реакционог времена. Закључили су да реакционо време и амплитуде ЕРП нису повезане са падом когнитивних функција. Пацијенти са РРМС користе алтернативну неуронску мрежу током дискриминације задатака и то је у складу са резултатима испитивања функционалне МР. Појачана компензаторна активност код пацијената са РРМС је описана у фронталном региону (223, 224) као и у другим регионима мозга (222, 225).

У неурорадиолошкој студији, лезије фронталног режња значајно су повезане са резултатима тестова меморије и ЕРП налазима. Лезије би могле бити лоциране на основу когнитивног дефицита (158). Користећи дифузионо тензионо снимање у циљу процене конективности код пацијената са депресијом, Dilon и његови сарадници приметили су смањену фракциону анизотропију у регионима који спајају фронталне режњеве међусобно, са предњим темпоралним регијама и амигдалама, и са супкортикалним структурама. Ове везе су важне за когницију, регулацију емоција и

мотивацију, а њихов поремећај може допринети појави депресије (226). Nabavi и сарадници подржавају теорију да инфламација и имунска дисрегулација могу утицати на метаболизам неуротрансмитера, неуроендокрину функцију, синаптичку пластичност и производњу фактора раста, мењајући тако неуронске кругове и доприносећи депресивној симптоматологији (211). Механизам повезаности депресије са МС није у потпуности схваћен. Главна објашњења сугеришу да су депресија и поремећај памћења повезани са демиелинизацијом лимбичког система коју изазива МС (227). Испитивање дифузионом тензионом методом показало је патолошку конективност унутар лимбичко-фронтно-темпоралних кругова код оболелих од МС са депресијом у односу на оболеле од МС без депресије (228, 229).

Код наших пацијената укупан замор на ФИС скали и на физичкој подскали позитивно су повезани са реакционим временом, док други аутори нису открили утицај замора на реакционо време (230). Повезаност латенце ЕРП и замора била је статистички значајна са физичког, али не и са когнитивног аспекта. Субјективно погоршање когнитивног функционисања услед замора и објективног когнитивног оштећења треба сматрати независним, али обоје је важно за квалитет живота (216).

Коришћењем функционалне магнетне резонанце, показано је да замор може бити повезан са оштећеним интеракцијама између функционално повезаних кортикалних и супкортикалних подручја (208), док су функционална и структурна МР испитивања показала абнормалности у можданим мрежама у фронталном и паријеталном режњевима и базалним ганглијима (92, 231, 232, 233). Могући механизми који посредују код замора укључују смањени метаболизам глукозе у фронталном кортексу и базалним ганглијама с претпостављеним поремећајем интеракције између дорзолатерално-префронталног и моторног круга (79). Leosani и сарадници открили су да су пацијенти са МС-ом који се жале на замор имали смањену синхронизацију сензоримоторних евоцираних потенцијала након покрета, што је негативно повезано са повећањем замора. Тиме су сугерисали да инхибиторни кругови који делују на моторни кортекс након прекида покрета такође могу бити укључени у патофизиолошки механизам замора код МС. Постоји могућа неравнотежа између кортикалне ексцитације и инхибиције. Кортико-кортикалне и кортико-субкортикалне везе укључене у програмирање вољног кретања су нарушене патолошким процесима везаним за МС (234).

Према резултатима нашег истраживања, ОН је имало 46 (58,2%) оболелих. ОН на левом оку је имало 24 (52,2%) оболелих, на десном оку 15 (32,6%) а на оба ока њих 7 (15,2%). Знак демиелинизационог процеса представља налаз продужених латенци ВЕП уз очувану амплитуду таласа (140). Када смо поредили средње вредности евоцираних потенцијала на оку захваћеном ОН, утврдили смо значајну разлику у латенцама и амплитудама између пацијената који су на имуномодулаторној терапији прве линије и пацијената који су без терапије. Пацијенти који нису на имуномодулаторној терапији прве линије имају значајно више вредности латенце и снижене вредности амплитуде ЕП.

Налаз ВЕП показује већу сензитивност када је у питању откривање лезија на оптичким нервима, у односу на МР. Пацијенти који су у току болести имали ОН, чешће имају патолошки налаз ВЕП у односу на присуство уочљивих лезија на оптичким нервима на МР (137). Међутим, значај ВЕП у клиничкој пракси је умањен, због мањка сензитивности – продужене латенце су присутне код неуросаркоидозе, НМОСД, аденолеукодистрофије, неуросфилиса (138).

ВЕП су били укључени у дијагностичке критеријуме примарно прогресивне МС у McDonald-овим критеријумима из 2001.године (49) као и у њиховој првој ревизији

(50), али не и у наредним ревизијама (40, 41). Према најновијим критеријумима за постављање дијагнозе МС, и поред тога што је захваћеност оптичког нерва важна карактеристика МС, дијагностичке методе за детекцију лезије оптичког нерва (МР, ОЦТ, ВЕП) немају довољну сензитивност и специфичност код пацијената без јасне историје болести и клиничких карактеристика оптичког неуритиса. У овом тренутку нису били довољни за укључивање у најновије критеријуме. Будућа истраживања која би се бавила могућностима да се МР, ОЦТ или ВЕП могу користити у доказивању дисеминације у простору и времену, које би доприносиле раном постављању дијагнозе МС, имају висок приоритет (40).

ЗАКЉУЧЦИ

На основу добијених резултата и дискусије изводимо следеће закључке:

1. Налаз ВЕП може имати значајну предиктивну вредност на достизање повољног исхода лечења оболелих од РРМС. Вредност ВЕП скорa на левом оку, као и латенце на левом оку на почетку болести код оболелих који су примали имуномодулаторну терапију прве линије су имале предиктивну вредност на достизање НЕДА-3 током више година.

Уредан налаз ВЕП повећава шансу за достизање НЕДА-3 шест пута.

Продужена левострана латенца за 1 смањује шансу за достизање НЕДА-3 за око 3,4%.

Продужена левострана латенца за 1 повећава шансу за повећање физичке онеспособљености за око 1%. На повећање физичке онеспособљености може утицати виши степен депресивности који се издваја као најважнији фактор, а такође и виши скорови на скалама замора.

Уредан налаз ВЕП смањује ризик од повећања онеспособљености око четири пута.

Примена имуномодулаторне терапије смањује ризик од повећања онеспособљености. Пацијенти без имуномодулаторне терапије имају девет пута већи ризик од повећања онеспособљености у току болести.

Почетна вредност ЕДСС има предиктивну вредност на повећање онеспособљености. Што је степен онеспособљености на почетку болести виши, већи је ризик од каснијег повећања онеспособљености.

Највећи проценат повећања степена онеспособљености је код пацијената на терапији интерфероном бета 1а (31,8%) а најмањи код пацијената на терапији интерфероном бета 1б (6,9%).

Пацијенти који су оболели од депресије имају око седам пута већи ризик од повећања онеспособљености током болести.

2. Налаз визуелних евоцираних потенцијала се разликује код пацијената који су лечени имуномодулаторном терапијом у односу на пацијенте без терапије. Пацијенти који су користили имуномодулаторну терапију прве линије имају значајно ниже вредности латенце и више вредности амплитуде ЕП.

Пацијенти који нису били на имуномодулаторној терапији имају виши степен онеспособљености, као и прогресију у налазу МР ендокранијума.

Депресија и замор су учесталији код пацијената који нису на имуномодулаторној терапији. Постоји значајна повезаност замора и депресије код оболелих од МС.

Депресија и замор не утичу на налаз латенци и амплитуда когнитивних евоцираних потенцијала. Пацијенти који имају депресију и замор имају продужено реакционо време.

Пацијенти који нису користили имуномодулаторну терапију постижу ниже резултате на неуропсихолошким тестовима (Пасат А, Пасат Б и СДМТ). Ниво депресивности утиче на појаву когнитивног оштећења.

Оболели од мултипле склерозе имају пет пута већи ризик од појаве депресије у односу на општу популацију.

Депресија и замор међусобно позитивно корелирају, и имају негативан утицај на когнитивне функције испитане неуропсихолошким тестовима. Амплитуда и латенца ЕПР-а не могу учествовати у процени ризика за развој когнитивних оштећења код пацијената са РРМС.

3. Промене у налазима амплитуда и латенци евоцираних потенцијала не корелирају са променама физичке онеспособљености, променама у степену замора и депресије праћене током пет година.

4. Разлика средњих вредности промене левостране латенце између пацијената са терапијом и пацијената без терапије је статистички значајна. Код пацијената без терапије дошло је до је повећања левостране латенце а код пацијената са терапијом до незнатног смањења.

5. Латенце су значајно продужене а амплитуде снижене на оку захваћеном ретробулбарним неуритисом код пацијената који нису користили имуномодулаорну терапију прве линије у односу на пацијенте који су имали имуномодулаторну терапију.

Вредности латенци и амплитуда визуелних евоцираних потенцијала на оку захваћеном ретробулбарним неуритисом на почетку болести нису повезане са каснијим вишим степеном онеспособљености код оболелих од МС, учесталости релапса и прогресије у налазу МР ендокранијума.

Вредности ВЕП скора на оба ока и вредности ВЕП латенце код оболелих од МС на почетку болести су у позитивној корелацији са каснијим вишим степеном онеспособљености.

ЛИТЕРАТУРА

1. Oh J, Vidal-Jordana A, Montalban X. Multiple sclerosis: clinical aspects. *Curr Opin Neurol*. 2018 Dec;31(6):752-759.
2. Costello F. The afferent visual pathway: designing a structural-functional paradigm of multiple sclerosis. *ISRN Neurol*. 2013:134858.
3. Racke MK. The potassium channel KIR4.1 a potential autoantigen in MS. *Nature Reviews Neurology*, 2012.
4. Leocani L, Guerrieri S, Comi G. Visual evoked potentials as a biomarker in multiple sclerosis and associated optic neuritis. *Journal of neuro-ophthalmology* 2018;38:350-357.
5. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *The Lancet*, vol. 372, no. 9648, pp. 1502–1517, 2008.
6. Elaine Kingwell et al. Incidence and prevalence of multiple sclerosis in Europe: a systematic review. *BMC Neurol*. 2013; 13: 128.
7. Koch-Henriksen N, Sørensen PS. The changing demographic pattern of multiple sclerosis epidemiology. *Lancet Neurol*. 2010;9:520–532.
8. Ramagopalan SV, Byrnes JK, Orton SM, Dymont DA, Guimond C, Yee IM, Ebers GC, Sadovnick AD. Sex ratio of multiple sclerosis and clinical phenotype. *Eur J Neurol*. 2010;17(4):634–637.
9. Trojano M, Lucchese G, Graziano G, Taylor BV, Simpson SJ, Lepore V, Grand'maison F, Duquette P, Izquierdo G, Grammond P. et al. Geographical variations in sex ratio trends over time in multiple sclerosis. *PLoS One*. 2012;7(10):348078.
10. Yamout BI, Alroughani R. Multiple Sclerosis. *Semin Neurol*. 2018;38(2):212–225.
11. Federation MSI. Atlas of MS 2013: Mapping Multiple Sclerosis around the world; 2013. Available at: <http://www.atlasofms.org>. Accessed April 10, 2017.
12. Goodin DS. The epidemiology of multiple sclerosis: insights to disease pathogenesis. *Handb Clin Neurol* 2014;122:231–266.
13. Trojano M, Paolicelli D, Tortorella C, et al. Natural history of multiple sclerosis: have available therapies impacted long-term prognosis? *Neurol Clin* 2011;29(02):309–321.
14. Sadovnick AD, Baird PA. The familial nature of multiple sclerosis: Age-corrected empiric recurrence risks for children and siblings of patients. *Neurology*. 1988;38(6):990–1.
15. Willer CJ, Dymont DA, Risch NJ, Sadovnick AD, Ebers GC, Canadian Collaborative Study G. Twin concordance and sibling recurrence rates in multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100(22):12877–82.
16. Olsson T, Barcellos LF, Alfredsson L. Interactions between genetic, lifestyle and environmental risk factors for multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*. 2017 Jan;13(1):25–36.
17. Sawcer S, Franklin RJ, Ban M. Multiple sclerosis genetics. *Lancet Neurol*. 2014;13(7):700–9.

18. Didonna A, Oksenberg JR. Genetic determinants of risk and progression in multiple sclerosis. *Clin Chim Acta*. 2015;449:16–22
19. Zagon IS, McLaughlin PJ, editors. *Multiple Sclerosis: Perspectives in Treatment and Pathogenesis* [Internet]. Brisbane (AU): Codon Publications; 2017 Nov 27. PMID: 29261258.
20. Moutsianas L. et al. (2015) Class II HLA interactions modulate genetic risk for multiple sclerosis. *Nat. Genet.* 47, 1107–1113.
21. Sawcer S. et al. (2011) Genetic risk and a primary role for cell-mediated immune mechanisms in multiple sclerosis. *Nature* 476, 214–219.
22. Amato MP, Derfuss T, Hemmer B, Liblau R, Montalban X, Soelberg Sørensen P, Miller DH; 2016ECTRIMS Focused Workshop Group. Environmental modifiable risk factors for multiple sclerosis: Report from the 2016ECTRIMS focused workshop. *Mult Scler*. 2018 Apr 1;24(5):590-603.
23. Tao C, Simpson S, Jr, van der Mei I, et al. ; MSBase Study Group. Higher latitude is significantly associated with an earlier age of disease onset in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016; 87:1343–1349.
24. Dalla Costa G, Giordano A, Romeo M, Sangalli F, Comi G, Martinelli V. Digital epidemiology confirms a latitude gradient of MS in France. *Mult Scler Relat Disord*. 2018; 20:129–131.
25. Lucas RM, Byrne SN, Correale J, Ilschner S, Hart PH. Ultraviolet radiation, vitamin D and multiple sclerosis. *Neurodegener Dis Manag*. 2015; 5:413–424.
26. Dobson R, Giovannoni G, Ramagopalan S. The month of birth effect in multiple sclerosis: systematic review, meta-analysis and effect of latitude. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013; 84:427–432.
27. Belbasis L, Bellou V, Evangelou E, Ioannidis JP, Tzoulaki I. Environmental risk factors and multiple sclerosis: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *Lancet Neurol*. 2015; 14:263–273.
28. Lam T, VoPham T, Munger KL, Laden F, Hart JE. Long-term effects of latitude, ambient temperature, and ultraviolet radiation on the incidence of multiple sclerosis in two cohorts of US women. *Environ Epidemiol*. 2020 Jul 6;4(4):e0105.
29. Baskara I, Kerbrat S, Dagouassat M, Nguyen HQ, Guillot-Delost M, Surenaud M, Baillou C, Lemoine FM, Morin D, Boczkowski J, Le Gouvello S. Cigarette smoking induces human CCR6+Th17 lymphocytes senescence and VEGF-A secretion. *Sci Rep*. 2020 Apr 16;10(1):6488.
30. O’Gorman C, Lucas R, Taylor B. Environmental risk factors for multiple sclerosis: a review with a focus on molecular mechanisms. *Int J Mol Sci*. 2012;13:11718–11752.
31. Smith KJ, Lassmann H. The role of nitric oxide in multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2002;1:232–241.
32. Shirani A, Tremlett H. The effect of smoking on the symptoms and progression of multiple sclerosis: a review. *J Inflamm Res*. 2010;3:115–126.
33. Alrouji M, Manouchehrinia A, Gran B, Constantinescu CS. Effects of cigarette smoke on immunity, neuroinflammation, and multiple sclerosis. *J Neuroimmunol*. 2019;329:24–34.

34. Nishanth K, Tariq E, Nzvere FP, Miqdad M, Cancarevic I. Role of Smoking in the Pathogenesis of Multiple Sclerosis: A Review Article. *Cureus*. 2020 Aug 5;12(8):e9564.
35. Confavreux C, Vukusic S, Moreau T, et al. Relapses and progression of disability in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2000;343(20):1430–8.
36. Kesslerling J. Clinical patterns of multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 1998;5 Suppl 2:11-2.
37. Giovannoni G, Cook S, Rammohan K, Rieckmann P, Sørensen PS, Vermersch P, et al. Sustained disease-activity-free status in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis treated with cladribine tablets in the CLARITY study: A posthoc and subgroup analysis. *Lancet Neurol* 2011;10:329-37.
38. Dujmović I, Mesaros S, Pekmezović T, Lević Y, Drulović J. Primary progressive multiple sclerosis: clinical and paraclinical characteristics with application of the new diagnostic criteria. *Eur J Neurol*. 2004 Jul;11(7):439-44.
39. Ebers GC. Disease evolution in multiple sclerosis. *J Neurol* 2006;253 Suppl 6:3-8.
40. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, Correale J, Fazekas F, Filippi M, Freedman MS, Fujihara K, Galetta SL, Hartung HP, Kappos L, Lublin FD, Marrie RA, Miller AE, Miller DH, Montalban X, Mowry EM, Sorensen PS, Tintoré M, Traboulsee AL, Trojano M, Uitdehaag BMJ, Vukusic S, Waubant E, Weinshenker BG, Reingold SC, Cohen JA. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*. 2018 Feb;17(2):162-173.
41. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, Fujihara K, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Lublin FD, Montalban X, O'Connor P, Sandberg-Wollheim M, Thompson AJ, Waubant E, Weinshenker B, Wolinsky JS. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol*. 2011 Feb;69(2):292-302.
42. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology* 2014; 83: 278–86.
43. Freedman MS, Rush CA. Severe, Highly Active, or Aggressive Multiple Sclerosis. *Continuum (Minneapolis, Minn)*. 2016 Jun;22(3):761-84.
44. Eriksson M, Andersen O, Runmarker B. Long-term follow up of patients with clinically isolated syndromes, relapsing-remitting and secondary progressive multiple sclerosis. *Mult Scl* 2003;9:260–74
45. Freedman MS, Comi G, Coyle PK, Aldridge J, Chen L, Marhardt K, Kappos L. No evidence of disease activity status in patients treated with early vs. delayed subcutaneous interferon β -1a. *Mult Scler Relat Disord*. 2019 Dec 9;39:101891
46. Miller D, Barkhof F, Montalban X, Thompson A, Filippi M. Clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis, part I: natural history, pathogenesis, diagnosis, and prognosis. *Lancet Neurol*. 2005 May;4(5):281-8.
47. Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, McDonald WI, Davis FA, Ebers GC, Johnson KP, Sibley WA, Silberberg DH, Tourtellotte WW. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol*. 1983 Mar;13(3):227-31.
48. Mahajan KR, Ontaneda D. The Role of Advanced Magnetic Resonance Imaging Techniques in Multiple Sclerosis Clinical Trials. *Neurotherapeutics*. 2017 Oct;14(4):905-923.

49. McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD, McFarland HF, Paty DW, Polman CH, Reingold SC, Sandberg-Wollheim M, Sibley W, Thompson A, van den Noort S, Weinshenker BY, Wolinsky JS. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2001 Jul;50(1):121-7.
50. Polman CH, Reingold SC, Edan G, Filippi M, Hartung HP, Kappos L, Lublin FD, Metz LM, McFarland HF, O'Connor PW, Sandberg-Wollheim M, Thompson AJ, Weinshenker BG, Wolinsky JS. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". *Ann Neurol*. 2005 Dec;58(6):840-6.
51. Balcer LJ. Optic neuritis. *N Engl J Med* 2006;354:1273–80
52. Swanson JW. Multiple sclerosis: update in diagnosis and review of prognostic factors. *Mayo Clin Proc* 1989; 64: 577–86
53. Yang EB, Hood DC, Rodarte C, Zhang X, Odel JG, Behrens MM. Improvement in conduction velocity after optic neuritis measured with the multifocal VEP. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007; 48: 692–8.
54. Compston A. Mechanisms of axonal-glia injury of the optic nerve. *Eye* 2004; 18: 1182–7.
55. Felts PA, Deerinck TJ, Ellisman MH et al. Sodium and potassium channel immunolocalization in demyelinated and remyelinated central axon. *Neuropathol appl neurobiol* 1998; 24: 154–5.
56. Werring D, Bullmore ET, Toosy AT et al. Recovery from optic neuritis is associated with a change in the distribution of cerebral response to visual stimulation: a functional magnetic resonance imaging study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 68: 441–9.
57. Brusa A, Jones SJ, Plant GT. Long term remyelination after optic neuritis: a 2-year visual evoked potential and psychophysical serial study. *Brain* 2001; 124: 468–79.
58. Lucchinetti CF, Rodriguez M. The controversy surrounding the pathogenesis of the multiple sclerosis lesions. *Mayo Clin Proc* 1997; 31: 665–78.
59. Lassmann H, Suchanek G, Ozawa K. Histopathology and the blood-cerebrospinal fluid barrier in multiple sclerosis. *Ann neurol* 1994; 36 (Suppl): 42–6.
60. Skov AG, Skov T, Frederiksen JI. Oligoclonal bands predict multiple sclerosis after optic neuritis: a literature survey. *Mult Scler* 2011; 17: 404–10.
61. Britze J, Frederiksen JL. Optical coherence tomography in multiple sclerosis. *Eye (Lond)*. 2018 May;32(5):884-888.
62. Fisher JB, Jacobs DA, Markowitz CE, Galetta SL, Volpe NJ, Nano-Schiavi ML, et al. Relation of visual function to retinal nerve fiber layer thickness in multiple sclerosis. *Ophthalmology* 2006;113:324-32.
63. Coric D, Balk LJ, Uitdehaag BMJ, Petzold A. Diagnostic accuracy of optical coherence tomography inter-eye percentage difference for optic neuritis in multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2017;24:1479–1484.
64. Sakai RE, Feller DJ, Galletta KM, Galetta SL, Balcer LJ. Vision in Multiple Sclerosis (MS): The Story, Structure- Function Correlations, and Models for Neuroprotection. *J.Neuroophthalmol*. 2011; 31(4):362-373.
65. Saidha S, Syc SB, Durbin MK, Eckstein C, Oakley JD, Meyer SA, et al. Visual dysfunction in multiple sclerosis correlates better with optical coherence tomography

- derived estimates of macular ganglion cell layer thickness than peripapillary retinal nerve fiber layer thickness. *Mult Scler*. 2011;17:1449–63.
66. Tátrai E, Simó M, Iljicsov A, Németh J, Debuc DC, Somfai GM. In vivo evaluation of retinal neurodegeneration in patients with multiple sclerosis. *PLoS One*. 2012;7:e30922.
 67. Albrecht P, Ringelstein M, Müller AK, Keser N, Dietlein T, Lappas A, et al. Degeneration of retinal layers in multiple sclerosis subtypes quantified by optical coherence tomography. *Mult Scler*. 2012;18:1422–9.
 68. Ratchford JN, Saidha S, Sotirchos ES, Oh JA, Seigo MA, Eckstein C, et al. Active MS is associated with accelerated retinal ganglion cell/inner plexiform layer thinning. *Neurology*. 2013;80:47–54.
 69. Sepulcre J, Murie-Fernandez M, Salinas-Alaman A, Garcia-Layana A, Bejarano B, Villoslada P, et al. Diagnostic accuracy of retinal abnormalities in predicting disease activity in MS. *Neurology* 2007;68:1488-94.
 70. Sisto D, Trojano M, Vetrugno M, Trabucco T, Iliceto G, Sborgia C. Subclinical Visual Involvement in Multiple Sclerosis: A Study by MRI, VEPs, Frequency-Doubling Perimetry, Standard Perimetry, and Contrast Sensitivity. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. April 2005; 46, 4:1264-1268.
 71. Naismith RT, Tutlam NT, Xu J, Shepherd JB, Klawiter EC, Song SK, Cross AH. Optical coherence tomography is less sensitive than visual evoked potentials in optic neuritis. *Neurology*. 2009; 73, 1, 46-52.
 72. Paparrigopoulos et al. The neuropsychiatry of multiple sclerosis: focus on disorders of mood, affect and behaviour. *Int Rev Psychiatry*. 2010;22(1):14-21
 73. Chwastiak LA, Ehde DM. Psychiatric issues in multiple sclerosis. *Psychiatr Clin North Am*. 2007 Dec;30(4):803-17. Pierson S, Griffith N. Treatment of cognitive impairment in multiple sclerosis. *Behavioural Neurology* 2006;17: 53–67.
 74. Pierson S, Griffith N. Treatment of cognitive impairment in multiple sclerosis. *Behavioural Neurology* 2006;17: 53–67
 75. Schippling S, O Connor P et al. Incidence and course of depression in multiple sclerosis in multinational BEYOND trial. *J Neurol* 2016;263:1418-1426
 76. Scalfari A, Knappertz V, Cutter G, Goodin DS, Ashton R, Ebers GC. Mortality in patients with multiple sclerosis. *Neurology*. 2013 Jul 9;81(2):184-92.
 77. Feinstein A. Neuropsychiatric syndromes associated with multiple sclerosis. *J Neurol*. 2007 May;254 Suppl 2:II73-6.
 78. Magyari M, Sorensen PS. Comorbidity in Multiple Sclerosis. *Front Neurol*. 2020 Aug 21;11:851.
 79. Diamond BJ, Johnson SK, Kaufman M, Graves L. Relationships between information processing, depression, fatigue and cognition in multiple sclerosis. *Arch Clin Neuropsychol*. 2008 Mar;23(2):189-99.
 80. Benedict RH, Carone DA, Bakshi R. Correlating brain atrophy with cognitive dysfunction, mood disturbances, and personality disorder in multiple sclerosis. *J Neuroimaging*. 2004 Jul;14(3 Suppl):36S-45S.
 81. Fossati P, Radtchenko A, Boyer P. Neuroplasticity: from MRI to depressive symptoms. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2004 Dec;14 Suppl 5:S503-10.

82. Lana-Peixoto MA, Teixeira AL Jr, Haase VG. Interferon beta-1a-induced depression and suicidal ideation in multiple sclerosis. *Arq Neuropsiquiatr.* 2002 Sep;60(3-B):721-4.
83. Mohr DC, Hart SL, Fonareva I, Tasch ES. Treatment of depression for patients with multiple sclerosis in neurology clinics. *Mult Scler.* 2006 Apr;12(2):204-8.
84. Patten SB, Francis G, Metz LM, Lopez-Bresnahan M, Chang P, Curtin F. The relationship between depression and interferon beta-1a therapy in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2005;11(2):175–181
85. Krupp LB, Alvarez LA, LaRocca NG, Scheinberg LC. Fatigue in multiple sclerosis. *Arch Neurol.* 1988 Apr;45(4):435-7.
86. Krupp LB, Elkins LE. Fatigue and declines in cognitive functioning in multiple sclerosis. *Neurology.* 2000 Oct 10;55(7):934-9.
87. Beatty WW, Goretti B, Siracusa G, Zipoli V, Portaccio E, Amato MP. Changes in neuropsychological test performance over the workday in multiple sclerosis. *Clin Neuropsychol.* 2003 Nov;17(4):551-60.
88. Krupp L, Christodoulou C, Schombert H. Multiple sclerosis and fatigue. In J. DeLuca (Ed.), *Fatigue: A window to the brain* (2005.pp. 62–71). Cambridge, MA: MIT Press.
89. Roelcke U, Kappos L, Lechner-Scott J, Brunnschweiler H, Huber S, Ammann W, Plohm A, Dellas S, Maguire RP, Missimer J, Radü EW, Steck A, Leenders KL. Reduced glucose metabolism in the frontal cortex and basal ganglia of multiple sclerosis patients with fatigue: a 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography study. *Neurology.* 1997 Jun;48(6):1566-71.
90. Alexander GE, Crutcher MD, DeLong MR. Basal ganglia-thalamocortical circuits: parallel substrates for motor, oculomotor, "prefrontal" and "limbic" functions. *Prog Brain Res.* 1990;85:119-46.
91. Greim B, Engel C, Apel A, Zettl UK. Fatigue in neuroimmunological diseases. *J Neurol.* 2007 May;254 Suppl 2:II102-6. Erratum in: *J Neurol.* 2008 Feb;255(2):309-10.
92. Filippi M, Rocca MA, Colombo B, Falini A, Codella M, Scotti G, Comi G. Functional magnetic resonance imaging correlates of fatigue in multiple sclerosis. *Neuroimage.* 2002 Mar;15(3):559-67.
93. Oreja-Guevara I, Ayuso Blanco T, Brieva Ruiz L, Hernández Pérez MÁ, Meca-Lallana V, Ramió-Torrentà L. Cognitive Dysfunctions and Assessments in Multiple Sclerosis. *Front Neurol.* 2019;10:581.
94. Julian LJ. Cognitive functioning in multiple sclerosis. *Neurol Clin.* 2011;29:507–25.
95. Ruet A, Deloire M, Charré-Morin J, Hamel D, Brochet B. Cognitive impairment differs between primary progressive and relapsing-remitting MS. *Neurology.* 2013;80:1501–8 .
96. DeLuca J, Chelune GJ, Tulskey DS, Lengenfelder J, Chiaravalloti ND. Is speed of processing or working memory the primary information processing deficit in multiple sclerosis? *J Clin Exp Neuropsychol.* 2004;26:550– 62.
97. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet.* 2002;359:1221- 31.

98. Feinstein A. Is there a cognitive signature for multiple sclerosis-related fatigue? *Mult Scler.* 2015;21:353-4.
99. D'Amico E, Leone C, Hayrettin T, Patti F. Can we define a rehabilitation strategy for cognitive impairment in progressive multiple sclerosis? a critical appraisal. *Mult Scler.* 2016;22:581-9.
100. Chiaravalloti ND, DeLuca J. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2008;7:1139–51.
101. Rocca MA, Amato MP, De Stefano N, Enzinger C, Geurts JJ, Penner IK et al. Clinical and imaging assessment of cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2015;14:302– 17.
102. DeLuca GC, Yates RL, Beale H, Morrow SA. Cognitive impairment in multiple sclerosis: clinical, radiologic and pathologic insights. *Brain Pathol.* 2015;25:79–98.
103. Benedict RH, Weinstock-Guttman B, Fishman I, Sharma J, Tjoa CW, Bakshi R. Prediction of neuropsychological impairment in multiple sclerosis: comparison of conventional magnetic resonance imaging measures of atrophy and lesion burden. *Arch Neurol.* 2004;61:226–30.
104. Rocca MA, Amato MP, De Stefano N, Enzinger C, Geurts JJ, Penner IK et al. Clinical and imaging assessment of cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* (2015) 14:302– 17.
105. Sumowski JF. Cognitive reserve as a useful concept for early intervention research in multiple sclerosis. *Front Neurol.* (2015)6:176.
106. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. (1975). "Mini-mental state": a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research* 12:189-198.
107. Rao SM. Cognitive Function Study Group, NMSS. A manual for the Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests in Multiple Sclerosis. New York: National Multiple Sclerosis Society; 1990.
108. Sheridan LA, Hiram E, Fitzgerald , Kenneth M. et al. Normative Symbol Digit Modalities Test performance in a community-based sample. *Archives of Clinical Neuropsychology* 2006; 21: 23–28.
109. Tombaugh TN. A comprehensive review of the Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT). *Arch Clin Neuropsychol* 2006;21:53-76
110. Langdon D, Amato M, Boringa J, Brochet B, Foley F, Fredrikson S, et al. Recommendations for a Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS). *Mult Scler J.* 2012;18(6):891–8.
111. Dongena L, Westerika B, Hieleb K, Visserc LH, Schoonheima MM, Douwa L, Twiske JWR, Jongf BA, Geurtsa JGG, Hulst HE. Introducing Multiple Screener: An unsupervised digital screening tool for cognitive deficits in MS. *Mult Scler Relat Disord.* 2020 Feb;38:101479.
112. Corfield F, Langdon D. A Systematic Review and Meta-Analysis of the Brief Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS). *Neurol Ther* (2018) 7:287–306.

113. Fisniku LK, Brex PA, Altmann DR, et al. Disability and T2 MRI lesions: a 20-year follow-up of patients with relapse onset of multiple sclerosis. *Brain* 2008;131: 808–17.
114. Tintoré M, Rovira A, Río J, et al. Baseline MRI predicts future attacks and disability in clinically isolated syndromes. *Neurology* 2006;67:968–72.
115. The Optic Neuritis Study Group. Multiple sclerosis risk after optic neuritis: final optic neuritis treatment trial follow-up. *Arch Neurol* 2008;65:727–32.
116. Polman C, Kappos L, Freedman MS, et al. Subgroups of the BENEFIT study: risk of developing MS and treatment effect of interferon beta-1b. *J Neurol* 2008; 255:480–7.
117. Mowry EM, Pesic M, Grimes B, et al. Clinical predictors of a second event in patients with clinically isolated syndrome. *J Neurol* 2009;256:1061–6.
118. Tintoré M, Rovira A, Río J, et al. Is optic neuritis more benign than other first attacks in multiple sclerosis? *Ann Neurol* 2005;57:210–5.
119. Beck RW, Trobe JD, Moke PS, et al. High- and low-risk profiles for the development of multiple sclerosis within 10 years after optic neuritis: experience of the optic neuritis treatment trial. *Arch Ophthalmol* 2003;121: 944–9.
120. Feuillet L, Reuter F, Audoin B, et al. Early cognitive impairment in patients with clinically isolated syndrome suggestive of multiple sclerosis. *Mult Scler* 2007;13:124–7.
121. Zipoli V, Goretti B, Hakiki B, et al. Cognitive impairment predicts conversion to multiple sclerosis in clinically isolated syndromes. *Mult Scler* 2010;16:62–7.
122. Margaritella N, Mendozzi L, Garegnani M, Nemni R, Gilardi E and Pugnetti L. The EP-score to assess treatment efficacy in RRMS patients: a preliminary study. *International Journal of Neuroscience*. 2015; 125(1): 38–42.
123. Margaritella N, Mendozzi L, Garegnani M, Nemni R, Colicino E, Gilardi E, Pugnetti L. Exploring the predictive value of the evoked potentials score in MS within an appropriate patient population: a hint for an early identification of benign MS? *BMC Neurol*. 2012 Aug 22;12:80.
124. Diem RD, Tschirne A, Bahr M. Decreased amplitudes in multiple sclerosis patients with normal visual acuity: a VEP study. *J Clin neurosci* 2003; 10: 67–70.
125. Simo M, Barsi P, Aranyl Z. Predictive role of evoked potential examinations in patients with clinically isolated optic neuritis in light of the revised McDonald criteria. *Mult Scler* 2008; 14: 472–8.
126. Filippini G, Comi GC, Cosi V, Bevilacqua L, Ferrarini M, Martinelli V, Bergamaschi R, Filippi M, Citterio A, D'Incerti L, et al. Sensitivities and predictive values of paraclinical tests for diagnosing multiple sclerosis. *J Neurol*. 1994 Jan;241(3):132-7.
127. Filippi M, Preziosa P, Meani A, Ciccarelli O, Mesaros S, Rovira A, Frederiksen J, Enzinger C, Barkhof F, Gasperini C, Brownlee W, Drulovic J, Montalban X, Cramer SP, Pichler A, Hagens M, Ruggieri S, Martinelli V, Miszkiel K, Tintoré M, Comi G, Dekker I, Uitdehaag B, Dujmovic-Basuroski I, Rocca MA. Prediction of a multiple sclerosis diagnosis in patients with clinically isolated

- syndrome using the 2016 MAGNIMS and 2010 McDonald criteria: a retrospective study. *Lancet Neurol.* 2018 Feb;17(2):133-142.
128. Oksanen V, Salmi T. Visual and auditory evoked potentials in the early diagnosis and follow-up of neurosarcoidosis. *Acta Neurol. Scand.* 1986;74:38–42
 129. Neto SP, Alvarenga RM, Vasconcelos CC, Alvarenga MP, Pinto LC, Pinto VL. Evaluation of pattern-reversal visual evoked potential in patients with neuromyelitis optica. *Mult Scler.* 2013 Feb;19(2):173-8.
 130. Ringelstein M, Kleiter I, Ayzenberg I, Borisow N, Paul F, Ruprecht K, Kraemer M, Cohn E, Wildemann B, Jarius S, Hartung HP, Aktas O, Albrecht P. Visual evoked potentials in neuromyelitis optica and its spectrum disorders. *Mult Scler.* 2014 Apr;20(5):617-20.
 131. Parisi V, Pierelli F, Malandrini A, Carrera P, Olzi D, Gregori D, Restuccia R, Parisi L, Fattapposta F. Visual electrophysiological responses in subjects with cerebral autosomal arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL). *Clin Neurophysiol.* 2000 Sep;111(9):1582-8.
 132. Anlar O, Akdeniz N, Tombul T, Calka O, Bilgili SG. Visual evoked potential findings in Behcet's disease without neurological manifestations. *Int J Neurosci.* 2006 Mar;116(3):281-7.
 133. Kaplan PW, Tusa RJ, Shankroff J, Heller J, Moser HW. Visual evoked potentials in adrenoleukodystrophy: a trial with glycerol trioleate and Lorenzo oil. *Ann Neurol.* 1993 Aug;34(2):169-74.
 134. Tobimatsu S, Fukui R, Kato M, Kobayashi T, Kuroiwa Y. Multimodality evoked potentials in patients and carriers with adrenoleukodystrophy and adrenomyeloneuropathy. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1985 Jan;62(1):18-24.
 135. Conrad B, Benecke R, Müsers H, Prange H, Behrens-Baumann W. Visual evoked potentials in neurosyphilis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1983 Jan;46(1):23-7.
 136. Yadav NK, Ciuffreda KJ. Assessing hemianopia objectively in stroke patients using the VEP technique: a pilot study. *Vis. Dev Rehabil.* 2015:1.
 137. Al-Eajailat SM, Al-Madani Senior MV. The role of magnetic resonance imaging and visual evoked potential in management of optic neuritis. *Pan Afr Med J.* 2014 Jan 25;17:54.
 138. Barton JL, Garber JY, Klistorner A, Barnett MH. The electrophysiological assessment of visual function in Multiple Sclerosis. *Clin Neurophysiol Pract.* 2019 May 8;4:90-96
 139. Rigaudiere FV. In *Eye and physiology of vision, I-Journals [Internet]* 2013. Cortical Visual Evoked Potentials (VEP) pp. 17–27
 140. Comi G, Leocani L, Medaglini S, Locatelli T, Martinelli V, Santuccio G, Rossi P. Measuring evoked responses in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 1999;5:263–267
 141. Celesia GG. Evoked potential techniques in the evaluation of visual function. *J Clin Neurophysiol.* 1984;1:55–76.

142. Halliday AM, McDonald WI, Mushin I. Visual evoked response in Diagnosis of Multiple Sclerosis *British Medical Journal*, 1973;4:661-4.
143. Jones SJ. Visual evoked potentials after optic neuritis. Effect of time interval, age and disease dissemination. *J Neurol*. 1993;240:489-494.
144. Naismith RT, Tutlam NT, Xu J, Shepherd JB, Klawiter EC, Song SK, Cross AH. Optical coherence tomography is less sensitive than visual evoked potentials in optic neuritis. *Neurology*. 2009;73:46-52.
145. Di Maggio G, Santangelo R, Guerrieri S, Bianco M, Ferrari L, Medaglini S, Rodegher M, Colombo B, Moiola L, Chieffo R, Del Carro U, Martinelli V, Comi G, Leocani L. Optical coherence tomography and visual evoked potentials: which is more sensitive in multiple sclerosis? *Mult Scler*. 2014;20:1342-1347.
146. Leocani L, Rovaris M, Boneschi FM, Medaglini S, Rossi P, Martinelli V, Amadio S, Comi G. Multimodal evoked potentials to assess the evolution of multiple sclerosis: a longitudinal study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;77:1030-5.
147. Martinelli V, Dalla Costa G, Messina MJ, Di Maggio G, Sangalli F, Moiola L, Rodegher M, Colombo B, Furlan R, Leocani L, Falini A, Comi G. Multiple biomarkers improve the prediction of multiple sclerosis in clinically isolated syndromes. *Acta Neurol Scand*. 2017;136:454-61.
148. Gabelic T, Radmilovic M, Posavec V, Skvorc A, Boskovic M, Adamec I, Milivojevic I, Barun B, Habek M. Differences in oligoclonal bands and visual evoked potentials in patients with radiologically and clinically isolated syndrome. *Acta Neurol Belg*. 2013;113:13-17.
149. Klistorner A, Arvind H, Garrick R, Yiannikas C, Paine M, Graham SL. Remyelination of optic nerve lesions: spatial and temporal factors. *Mult Scler*. 2010;16:786-795.
150. Jenkins TM, Toosy AT, Ciccarelli O, Miszkiel KA, Wheeler-Kingshott CA, Henderson AP, Kallis C, Mancini L, Plant GT, Miller DH, Thompson AJ. Neuroplasticity predicts outcome of optic neuritis independent of tissue damage. *Ann Neurol*. 2010;67:99-113.
151. Lee KH, Hashimoto SA, Hooge JP, Kastrukoff LF, Oger JJ, Li DK, Paty DW. Magnetic resonance imaging of the head in the diagnosis of multiple sclerosis: a prospective two years follow up with comparison of clinical evaluation, evoked potentials, oligoclonal banding, and CT. *Neurology*. 1991;41:657-660.
152. Matthews WB, Wattam-Bell JR, Pountey E. Evoked potentials in the diagnosis of multiple sclerosis: a follow-up study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1982;45:303-307.
153. Hume AL, Waxman SG. Evoked potentials in suspected multiple sclerosis: diagnostic value and prediction of clinical course. *J Neurol Sci*. 1988;83:191-210.
154. Fraser CL, Klistorner A, Graham S, Garrick R, Billson F, Grigg J. Multifocal visual evoked potential latency analysis: predicting progression to multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 2006;63:847-850.
155. Klistorner A, Graham S, Fraser C, Garrick R, Nguyen T, Paine M, O'Day J, Grigg J, Arvind H, Billson FA. Electrophysiological evidence for heterogeneity of lesions in optic neuritis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007;48:4549-4556.

156. Ivica N, Titlic M, Pavelin S. P300 wave changes in patients with multiple sclerosis. *Acta Inform Med.* 2013;21(3):205-7.
157. Kiiski H, Reilly RB, Lonergan R et al. Change in PASAT correlates with P3 ERP amplitude over a 12-month period in multiple sclerosis patients. *Journal of the Neurological Science* 2011;305:42-52.
158. Piras MR, Mognano I, canu ED et al. Longitudinal study of cognitive dysfunction in multiple sclerosis: neuropsychological, neuroradiological and neurophysiological findings. *J Neurol, Neurosurg, Psychiatry* 2003;74:878-885.
159. Shumita R, Ralph H. B. Benedict , Allison S. Drake, Bianca Weinstock-Guttman. Impact of Pharmacotherapy on Cognitive Dysfunction in Patients with Multiple Sclerosis. *CNS drug* 2016; 30: 209-225.
160. Filipovic S, Drulovic J, Stojisavljevic N, Levic Z. The effects of high-dose intravenous methylprednisolone on event-related potentials in patients with multiple sclerosis. *J of Neurological Science* 1997;152:147-153.
161. Ziemssen T, Derfuss T, Stefano N, Giovannoni G, Palavra F, Tomic D, Vollmer T, Schippling S. Optimizing treatment success in multiple sclerosis. *J Neurol* 2016;263:1053–65.
162. Rotstein DL, Healy BC, Malik MT, Chitnis T, Weiner HL. Evaluation of no evidence of disease activity in a 7-year longitudinal multiple sclerosis cohort. *JAMA Neurol.* 2015 Feb;72(2):152-8.
163. Pandit L. No Evidence of Disease Activity (NEDA) in Multiple Sclerosis - Shifting the Goal Posts. *Ann Indian Acad Neurol.* 2019 Jul-Sep;22(3):261-3.
164. Kappos L, De Stefano N, Freedman MS, Cree BA, Radue EW, Sprenger T, et al. Inclusion of brain volume in a revised measure of: No evidence of disease activity (NEDA-4) in relapsing -remitting multiple sclerosis. *Mult Scler* 2016;22:1297-305.
165. Damasceno A, Damasceno BP, Cendes F. No evidence of disease activity in multiple sclerosis: Implications on cognition and brain atrophy. *Mult Scler.* 2016 Jan;22(1):64-72.
166. Giovannoni G, Turner B, Gnanapavan S, Offiah C, Schmierer K, Marta M. Is it time to target no evident disease activity (NEDA) in multiple sclerosis? *Mult Scler Relat Disord.* 2015 Jul;4(4):329-33.
167. Bevan CJ, Cree BA. Disease activity free status: a new end point for a new era in multiple sclerosis clinical research? *JAMA Neurol.* 2014 Mar;71(3):269-70. Erratum in: *JAMA Neurol.* 2014 Jun;71(6):803.
168. Stangel M, Penner IK, Kallmann BA, Lukas C, Kieseier BC. Towards the implementation of 'no evidence of disease activity' in multiple sclerosis treatment: the multiple sclerosis decision model. *Ther Adv Neurol Disord.* 2015 Jan;8(1):3-13.
169. Mayssam EN, Eid C, Khoury JS, Hannoun S. "No Evidence of Disease Activity": Is It an Aspirational Therapeutic Goal in Multiple Sclerosis? *Mult Scler Relat Disord.* 2020 May;40:101935.
170. Lucchinetti C, Brück W, Parisi J, Scheithauer B, Rodriguez M, Lassmann H. Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination. *Ann Neurol.* 2000 Jun;47(6):707-17.

171. Stankoff B, Poirion E, Tonietto M, Bodini B, 2018. Exploring the heterogeneity of MS lesions using positron emission tomography: a reappraisal of their contribution to disability. *Brain Pathol.* 28, 723–734.
172. Degenhardt A, Ramagopalan SV, Scalfari A, Ebers GC. Clinical prognostic factors in multiple sclerosis: a natural history review. *Nat Rev Neurol.* 2009 Dec;5(12):672-82. PMID: 19953117.
173. Prosperini L, Annovazzi P et al. Italian Alemtuzumab Study Group. No evidence of disease activity (NEDA-3) and disability improvement after alemtuzumab treatment for multiple sclerosis: a 36-month real-world study. *J Neurol.* 2018 Dec;265(12):2851-2860.
174. Barkhof, F, 2002. The clinico-radiological paradox in multiple sclerosis revisited. *Curr. Opin. Neurol.* 15, 239–45.
175. Popescu V, Agosta F, Hulst HE, Sluimer IC, Knol DL, Sormani MP, Enzinger C, Ropele S, Alonso J, Sastre-Garriga J, et al. Brain atrophy and lesion load predict long term disability in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2013;84:1082–1091.
176. Sastre-Garriga J, Pareto D, Rovira A. Brain atrophy in multiple sclerosis: Clinical Relevance and Technical Aspects. *Neuroimaging Clin N Am.* 2017;27:289–300.
177. Srpova B, Uher T, Hrciarova T, Barro C, Andelova M, Michalak Z, Vaneckova M, Krasensky J, Noskova L, Havrdova EK, Kuhle J, Horakova D. Serum neurofilament light chain reflects inflammation-driven neurodegeneration and predicts delayed brain volume loss in early stage of multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2020 Jan 21:1352458519901272.
178. Hyun JW, Kim Y, Kim G, Kim SH, Kim HJ. Longitudinal analysis of serum neurofilament light chain: A potential therapeutic monitoring biomarker for multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2020 May;26(6):659-667.
179. Jakimovski D, Zivadinov R, Ramanathan M, Hagemeyer J, Weinstock-Guttman B, Tomic D, Kropshofer H, Fuchs TA, Barro C, Leppert D, Yaldizli Ö, Kuhle J, Benedict RH. Serum neurofilament light chain level associations with clinical and cognitive performance in multiple sclerosis: A longitudinal retrospective 5-year study. *Mult Scler.* 2019 Oct 15:1352458519881428.
180. Kurtzke JF. Historical and clinical perspectives of the expanded disability status scale. *Neuroepidemiology* 2008;31:1–9.
181. Cendrowski WS. Progression Index and Disability Status in Multiple Sclerosis: A Resurvey of 207 Patients in Central Poland. *Schweiz Arch Neurol Psychiatr* (1985) . 1986;137(4):5-13.
182. Van Schependom J, D'hooghe MB, Cleynhens K, D'hooge M, Haelewyck MC, De Keyser J, Nagels G. The Symbol Digit Modalities Test as sentinel test for cognitive impairment in multiple sclerosis. *Eur J Neurol.* 2014 Sep;21(9):1219-25, e71-2.
183. Watson T, Ford E, Worthington E, Lincoln N. Validation of Mood Measures for People with Multiple Sclerosis. *Int J MS Care.* 2014 Summer; 16(2): 105–109.
184. Frith J and Newton J. Fatigue Impact Scale. *Occupational Medicine* 2010;60:159.

185. Krupp LB, LaRocca NG, Muir-Nash J, et al. The Fatigue Severity Scale: application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Arch Neurol* 1989;46:1121–3.
186. Kallmann BA, Fackelmann S, Toyka KV, Rieckmann P, Reiners K. Early Abnormalities of Evoked Potentials and Future Disability in Patients With Multiple Sclerosis. *Mult Scler*. 2006 Feb;12(1):58-65.
187. Weinstock-Guttman B, Medin J, Khan N, Korn JR, Lathi E, Silverstein J, Calkwood J, Silva D, Zivadinov R; MS-MRIUS Study Group. Assessing ‘No Evidence of Disease Activity’ Status in Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis Receiving Fingolimod in Routine Clinical Practice: A Retrospective Analysis of the Multiple Sclerosis Clinical and Magnetic Resonance Imaging Outcomes in the USA (MS-MRIUS) Study. *CNS Drugs*. 2018 Jan;32(1):75-84.
188. Benedict R, Amato MP et all. Brief International Cognitive Assessment for MS (BICAMS): international standards for validation. *MCNeurology* 2012;12:55.
189. Walsh P, Kane N, Butler S. The clinical role of evoked potentials. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005 Jun;76 Suppl 2(Suppl 2):ii16-22.
190. Huhn K, Senger D, Utz KS, Schmidt M, Fröhlich K, Waschbisch A, Seifert F, Dörfler A, Lee DH, Linker RA. No evidence of disease activity status over 3 years in a real-world cohort of relapsing remitting MS patients in Germany. *Mult Scler Relat Disord*. 2019 Jan;27:133-138.
191. Penner IK. Evaluation of cognition and fatigue in multiple sclerosis: daily practice and future directions. *Acta Neurol Scand*. 2016 Sep;134 Suppl 200:19-23.
192. Winkelmann A, Engel C, Apel A, Zettl U. Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis. *J Neurol*. 2007 May;254 Suppl 2:II35-42.
193. Arnett PA, Higginson CI, Voss WD, Randolph JJ, Grandey AA. Relationship between coping, cognitive dysfunction and depression in multiple sclerosis. *Clin Neuropsychol*. 2002 Aug;16(3):341-55.
194. Gabilondo I, Rilo O, Ojeda N, Pena J, Gómez-Gastiasoro A, Mendibe Bilbao M, Rodríguez-Antigüedad A, Cabrera A, Diez I, Ibarretxe-Bilbao N. The influence of posterior visual pathway damage on visual information processing speed in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2017 Aug;23(9):1276-1288.
195. Blanco R, Pérez-Rico C, Puertas-Muñoz I, Ayuso-Peralta L, Boquete L, Arévalo-Serrano J. Functional assessment of the visual pathway with multifocal visual evoked potentials, and their relationship with disability in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2014;20:183–191.
196. Jung P, Beyerle A, Ziemann U. Multimodal evoked potentials measure and predict disability progression in early relapsing–remitting multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2008;14:553–556.
197. Scott T, Diehl D, Elmalik W, Gettings E, Hackett C, Schramke C. Multiple sclerosis relapses contribute to long-term disability. *Acta Neurol Scand* . 2019 Nov;140(5):336-341.
198. Scott TF, Kieseier BC, Newsome SD, et al. Improvement in relapse recovery with peginterferon beta-1a in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler J Exp Transl Clin*. 2016;2:2055217316676644. [https](https://doi.org/10.1186/s12974-016-0664-4)

199. O'Connor PW, Lublin FD, Wolinsky JS, et al. Teriflunomide reduces relapse-related neurological sequelae, hospitalizations and steroid use. *J Neurol.* 2013;260:2472-80.
200. Lublin FD, Cutter G, Giovannoni G, et al. Natalizumab reduces relapse clinical severity and improves relapse recovery in MS. *Mult Scler Relat Disord* 2014; 3: 705–711.
201. Binzer S, McKay K, Brenner P, Hillert J, Manouchehrinia A. Disability Worsening Among Persons With Multiple Sclerosis and Depression: A Swedish Cohort Study. *Neurology* . 2019 Dec 10;93(24):e2216-e2223.
202. Johansson V, Lundholm C, Hillert J, et al. Multiple sclerosis and psychiatric disorders: comorbidity and sibling risk in a nationwide Swedish cohort. *Mult Scler* 2014;20: 1881–1891.
203. Hoang H, Laursen B, Stenager EN, Stenager E. Psychiatric co-morbidity in multiple sclerosis: the risk of depression and anxiety before and after MS diagnosis. *Mult Scler* 2016;22:347–353.
204. Boeschoten RE, Braamse AMJ, Beekman ATF, et al. Prevalence of depression and anxiety in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Sci* 2017; 372:331–341.
205. Marrie RA, Fisk JD, Tremlett H, et al. Differences in the burden of psychiatric comorbidity in MS vs the general population. *Neurology* 2015;85:1972–1979.
206. Marrie RA, Walld R, Bolton JM, et al. Psychiatric comorbidity increases mortality in immune-mediated inflammatory diseases. *Gen Hosp Psychiatry* 2018;53:65–72.
207. Tinghög P, Björkenstam C, Carstensen J, et al. Co-morbidities increase the risk of disability pension among MS patients: a population-based nationwide cohort study. *BMC Neurol* 2014;14:117.
208. Brenner P, Alexanderson K, Björkenstam C, et al. Psychiatric diagnoses, medication and risk for disability pension in multiple sclerosis patients; a population-based register study. *PLoS One* 2014;9:e104165.
209. McKay KA, Tremlett H, Fisk JD, et al. Psychiatric comorbidity is associated with disability progression in multiple sclerosis. *Neurology* 2018;90:e1316–e1323.
210. Koch et al. Fatigue, depression and progression in Multiple Sclerosis. *Mult. Scler* 2008;14: 815-822.
211. Nabavi SM, Tahbaz S et al. Correlation between Cognitive Functions, Fatigue, Depression and Disability Status in a Cohort of Multiple Sclerosis Patients. *World Journal of Neuroscience* 2016;6: 208-213.
212. Patti F, Amato MP et al. Quality of life, depression and fatigue in mildly disabled patients with relapsing-remitting multiple sclerosis receiving subcutaneous interferon beta-1a: 3year results from the COGIMUS (COGNitive Impairment in Multiple Sclerosis) study. *Multiple Sclerosis Journal* 2011;17(8): 991-1001.
213. Patti F, Amato MP et al. Subcutaneous interferon beta-1a has a positive effect on cognitive performance in mildly disabled patients with relapsing–remitting multiple sclerosis: 2-year results from the COGIMUS study. *Ther Adv Neurol Disord.* 2009;2(2):67-77.

214. Durelly L, Verdun E et al. Every-other-day interferon beta-1b versus once-weekly interferon beta-1a for multiple sclerosis: results of a 2-year prospective randomized multicentre study (INCOMIN). *Lancet* 2002;359: 1453–60.
215. Melanson M, Grossberndt A et al. Fatigue and Cognition in Patients with Relapsing Multiple Sclerosis Treated with Interferon Beta. *International Journal of Neuroscience* 2010;120: 631–640.
216. Pokryszko-Dragan A, Zarajek M, Slotwinski K et al. Event-related potentials and cognitive performance in multiple sclerosis patients with fatigue. *Neurol Sci* 2016;37(9):1545-56.
217. Sundgren M, Maurex L et al. Cognitive Impairment Has a Strong Relation to Nonsomatic Symptoms of Depression in Relapsing–Remitting Multiple Sclerosis. *Archives of Clinical Neuropsychology* 2013;28: 144–155.
218. White D, Myerson J, Hale S. How Cognitive is Psychomotor Slowing in Depression? Evidence from a Meta-Analysis. *Aging, Neuropsychology, and Cognition* 1997;4,3 166-174.
219. Portella C, Machado S et al. Differences in early and late stages of information processing between slow versus fast participants. *Int Arch Med.* 2014 Nov 24;7:49.
220. Singh R, Shukla R et al. P300 event related potential in depression. *Indian Journal of Psychiatry* 2000;42(4): 402-409.
221. Sundgren M, Wahlin A et al. Event related potential and response time give evidence for a physiological reserve in cognitive functioning in relapsing–remitting multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences* 2015;356: 107–12.
222. Sundgren M, Nikulin V et al. P300 amplitude and response speed relate to preserved cognitive function in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Clin Neurophysiol.* 2015 Apr;126(4):689-97.
223. Mainero C, Caramia F et al. fMRI evidence of brain reorganization during attention and memory tasks in multiple sclerosis. *Neuroimage.* 2004;21(3):858-67.
224. Audoin B, Au Duong MV et al. Magnetic resonance study of the influence of tissue damage and cortical reorganization on PASAT performance at the earliest stage of multiple sclerosis. *Hum Brain Mapp.* 2005;24 (3):216-28.
225. Loitfelder M, Fazekas F et al. Reorganization in cognitive networks with progression of multiple sclerosis: insights from fMRI. *Neurology.* 2011;76(6):526-33.
226. Dillon DG, Gonenc A, Belleau E, Pizzagalli DA. Depression is associated with dimensional and categorical effects on white matter pathways. *Depress Anxiety.* 2018;35 (5):440-447.
227. Shail MS. Neuropsychiatry in Demyelination Disease: Using Depression as a Prodrome for Early Diagnosis and Treatment of Multiple Sclerosis. *Cureus.* 2017;1;9(11):e1813.
228. Riccelli R, Passamonti L et al. Individual differences in depression are associated with abnormal function of the limbic system in multiple sclerosis patients. *Mult Scler.* 2016;22(8):1094-105.

229. Nigro S, Passamonti L, Riccelli R, et al. Structural ‘connectomic’ alterations in the limbic system of multiple sclerosis patients with major depression. *Mult Scler* 2015; 21: 1003–1012.
230. Hughes AJ, Denney DR, Lynch SG. Reaction Time and Rapid Serial Processing Measures of Information Processing Speed in Multiple Sclerosis: Complexity, Compounding, and Augmentation. *Journal of the International Neuropsychological Society* 2011;17, 1113–1121.
231. Damasceno A, Damasceno BP, Cendes F. Atrophy of reward-related striatal structures in fatigued MS patients is independent of physical disability. *Mult Scler*. 2016 May;22(6):822-9.
232. Engström M, Flensner G, Landtblom AM, et al. Thalamo-striato-cortical determinants to fatigue in multiple sclerosis. *Brain Behav* 2013; 3: 715–728.
233. Sepulcre J, Masdeu JC, Goñi J, et al. Fatigue in multiple sclerosis is associated with the disruption of frontal and parietal pathways. *Mult Scler* 2009; 15: 337–344.
234. Leocani L, Gonsales-Rosa JJ. Neurophysiological correlates of cognitive disturbances in multiple sclerosis. *Neurol Sci* 2010;31(Supl 2):S249-S253.

БИОГРАФИЈА

Др Снежана Р. Лазаревић је рођена 30. 09. 1985. године у Ужицу. Медицински факултет у Крагујевцу је завршила 31.03.2011. са просечном оценом 8,61. Обавила је обавезни лекарски стаж и положила стручни испит у новембру 2011. године. Од августа 2012. године ради као лекар на стручном усавршавању на Клиници за неурологију КЦ Крагујевац. Школске 2012/2013. године уписала је Докторске академске студије на Факултету медицинских наука у Крагујевцу, изборно подручје Неуронауке. Од 19.9.2013. године је у радном односу на Факултету медицинских наука, најпре као сарадник у настави, истраживач приправник, истраживач сарадник а затим као асистент за ужу научну област Неурологија. Специјалистички испит је положила 23.10.2019., а од маја 2020.године запослена као специјалиста неурологије у Клиници за неурологију Клиничког центра у Крагујевцу.

ИЗЈАВА АУТОРА О ОРИГИНАЛНОСТИ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Ја, _____ Снежана Лазаревић _____, изјављујем да докторска дисертација под насловом:

Предиктивна вредност евоцираних потенцијала на дуготрајни исход мултипле склерозе

која је одбрањена на _____ Факултету медицинских наука _____
Универзитета у Крагујевцу представља *оригинално ауторско дело* настало као резултат *сопственог истраживачког рада*.

Овом Изјавом такође потврђујем:

да сам *једини аутор* наведене докторске дисертације,
да у наведеној докторској дисертацији *нисам извршио/ла повреду* ауторског нити другог права интелектуалне својине других лица,
да умножени примерак докторске дисертације у штампаној и електронској форми у чијем се прилогу налази ова Изјава садржи докторску дисертацију истоветну одбрањеној докторској дисертацији.

У Крагујевцу _____, 2020. године,

Снежана Лазаревић

потпис аутора

ИЗЈАВА АУТОРА О ИСКОРИШЋАВАЊУ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Ја, _____Снежана Лазаревић_____,

ДОЗВОЉАВАМ

Универзитетској библиотеци у Крагујевцу да начини два трајна умножена примерка у електронској форми докторске дисертације под насловом:

Предиктивна вредност евоцираних потенцијала на дуготрајни исход мултипле склерозе

која је одбрањена на _____ Факултету медицинских наука _____

Универзитета у Крагујевцу, и то у целини, као и да по један примерак тако умножене докторске дисертације учини трајно доступним јавности путем дигиталног репозиторијума Универзитета у Крагујевцу и централног репозиторијума надлежног министарства, тако да припадници јавности могу начинити трајне умножене примерке у електронској форми наведене докторске дисертације путем *преузимања*.

Овом Изјавом такође

ДОЗВОЉАВАМ

¹ Уколико аутор изабере да не дозволи припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од *Creative Commons* лиценци, то не искључује право припадника јавности да наведену докторску дисертацију користе у складу са одредбама Закона о ауторском и сродним правима.

припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од следећих *Creative Commons* лиценци:

- 1) Ауторство
- 2) Ауторство - делити под истим условима
- 3) Ауторство - без прерада
- 4) Ауторство - некомерцијално
- 5) Ауторство - некомерцијално - делити под истим условима
- 6) Ауторство - некомерцијално - без прерада²**

У Крагујевцу, 2020. године,

Снежана Лазаревић

потпис аутора

² Молимо ауторе који су изабрали да дозволе припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од *Creative Commons* лиценци да заокруже једну од понуђених лиценци. Детаљан садржај наведених лиценци доступан је на: <http://creativecommons.org.rs/>