

UNIVERSITATEA “LUCIAN BLAGA” SIBIU  
FACULTATEA DE MEDICINĂ  
“VICTOR PAPILIAN”

## TEZĂ DE DOCTORAT

**CORELAȚII CLINICO-IMAGISTICE ȘI  
STRATEGII DE COPING  
ÎN SCLEROZA MULTIPLĂ**

- REZUMAT -

Conducător științific:  
Prof. Univ. Dr. MARCEL PEREANU

Doctorand:  
MIHAIL GABRIEL AVRAM

## CUPRINS

INTRODUCERE .....	7
PARTEA GENERALĂ.....	9
CAPITOLUL 1. ASPECTE TEORETICE.....	10
1.1. Epidemiologie .....	10
1.2. Fiziopatologie și patogeneză .....	12
1.3. Genetică .....	15
1.4. Manifestări clinice .....	16
1.5. Criterii de diagnostic.....	25
1.6. Evaluarea clinică funcțională .....	32
1.7. Prognostic.....	35
1.8. Aportul noilor secvențe și tehnici.....	35
1.8.1. Spectro-IRM .....	36
1.8.2. IRM prin transfer de magnetizare .....	36
1.8.3. Imagistica de difuzie .....	37
1.8.4. IRM funcțională .....	37
1.8.5. Double inversion-recovery (DIR) .....	38
1.9. Examinarea lichidului cefalorahidian .....	38
1.10. Potențiale evocate .....	38
1.11. Tomografia prin coerență optică .....	39
1.12. Diagnosticul diferențial.....	39
CAPITOLUL 2. TRATAMENTUL ÎN SCLEROZA MULTIPLĂ .....	41
A. Tratamentul puseului .....	41
B. Tratamentele care modifică evoluția bolii.....	43
B.1. Tratamentul imunomodulator .....	43
B.2. Natalizumab (Tysabri).....	47

B.3. Tratamentul imunosupresor .....	49
C. Tratamentul simptomatic și recuperator.....	55
CAPITOLUL 3. STRATEGII DE COPING.....	64
3.1. Definirea conceptului.....	64
3.2. Abordări ale coping-ului .....	65
3.3. Clasificarea strategiilor de coping .....	67
3.4. Implicațiile copingului în boală și în dizabilitate .....	68
3.5. Copingul și scleroza multiplă.....	68
3.6. Scala strategică de abordare a coping-ului (SACS) .....	71
PARTEA SPECIALĂ .....	73
CAPITOLUL 4. INVESTIGAȚII EXPERIMENTALE ȘI STRATEGII DE INTERVENȚIE PRIVIND PACIENȚII CU SCLEROZĂ MULTIPLĂ .....	74
4.1. SCOPUL CERCETĂRII.....	74
4.2. IPOTEZĂ GENERALĂ .....	74
4.3. IPOTEZE DE LUCRU .....	74
4.4. OBIECTIVELE CERCETĂRII .....	74
4.5. DESIGN-UL CERCETĂRII.....	75
4.5.1. Procedura de lucru.....	75
4.5.2. Stadiile cercetării cantitative.....	75
4.6. SELECTAREA LOTULUI DE PACIENȚI .....	76
4.7. METODE ȘI INSTRUMENTE DE CERCETARE .....	77
4.7.1. Observația.....	77
4.7.2. Imagistica prin rezonanță magnetică (IRM).....	78
4.7.3. Scale de măsurare a motricității.....	81
4.7.4. Scală de evaluare a strategiilor de coping .....	82
4.7.5. Experimentul.....	82
4.8. ANALIZA STATISTICĂ.....	84
4.8.1. SPSS (Statistical Package for the Social Sciences).....	84

4.8.2. Teste și coeficienți de corelație .....	84
4.8.3. Analiza modelului de predicție .....	85
CAPITOLUL 5. ANALIZA ȘI INTERPRETAREA DATELOR.....	86
5.1. Analiza comparativă a datelor demografice și a altor parametri în funcție de forma de boală.....	87
5.2. ANALIZA DATELOR AFERENTE PACIENȚILOR CU SCLEROZĂ MULTIPLĂ FORMA RECURENT REMISIVĂ.....	87
5.2.1. Distribuția populației în funcție de sex.....	87
5.2.2. Distribuția populației în funcție de vârstă.....	88
5.2.3. Distribuția populației în funcție de nivelul de pregătire profesională .....	88
5.2.4. Durata medie a bolii .....	89
5.2.5. Repartiția pacienților în funcție de prezența sau absența tratamentului.....	90
5.2.6. Corelația parametrilor la includerea în studiu.....	92
5.2.7. Corelația parametrilor la finalul perioadei de studiu.....	96
5.2.8. Rezultate și discuții pentru lotul pacienților cu SM formă RR.....	102
5.3. ANALIZA DATELOR AFERENTE PACIENȚILOR CU SCLEROZĂ MULTIPLĂ FORMA SECUNDAR PROGRESIVĂ.....	104
5.3.1. Distribuția populației în funcție de sex.....	104
5.3.2. Distribuția populației în funcție de vârstă.....	104
5.3.3. Distribuția populației în funcție de nivelul de pregătire profesională .....	105
5.3.4. Durata medie a bolii .....	106
5.3.5. Repartiția pacienților în funcție de prezența sau absența tratamentului.....	106
5.3.6. Valorile obținute la finalul perioadei de studiu în grupul pacienților cu formă SP .....	109
5.4. ANALIZA DATELOR AFERENTE PACIENȚILOR CU SCLEROZĂ MULTIPLĂ FORMA PRIMAR PROGRESIVĂ.....	111
5.4.1. Distribuția populației în funcție de sex și vârstă.....	111
5.4.2. Distribuția populației în funcție de nivelul de pregătire profesională.....	111
5.4.3. Durata medie a bolii .....	112

5.4.4. Valorile obținute la finalul perioadei de studiu în grupul pacienților cu formă PP .....	115
5.5. Corelația parametrilor la includerea în studiu pentru formele progresive .....	117
5.6. Corelația parametrilor la finalul studiului pentru formele progresive .....	120
5.7. Rezultate și discuții pentru lotul pacienților cu SM formă progresivă .....	123
CAPITOLUL 6. STRATEGII DE COPING ÎN SCLEROZA MULTIPLĂ.....	125
6.1. Distribuția tipurilor de strategii de coping .....	125
6.2. Influența factorilor demografici asupra strategiilor de coping.....	134
6.3. Analiza corelațiilor și intercorelațiilor dintre strategiile de coping.....	135
6.4. Analiza regresiei liniare multiple .....	136
CAPITOLUL 7.....	145
DISCUȚII ȘI CONCLUZII.....	145
CAPITOLUL 8. PLAN DE INTERVENȚIE ȘI ASISTENȚĂ MEDICALĂ PENTRU PACIENȚII CU SCLEROZĂ MULTIPLĂ.....	154
BIBLIOGRAFIE.....	159
ANEXĂ.....	182

**Cuvinte cheie:** scleroza multiplă, IRM, volum lezional, dizabilitate, strategii de coping

## CAPITOLUL 1. ASPECTE TEORETICE

Scleroza Multiplă (SM) este o afecțiune inflamatorie cronică a sistemului nervos central (SNC) de cauză necunoscută, care produce demielinizare și distrugere axonală. Ea se caracterizează prin prezența de focare de demielinizare (evidențiate la imagistica prin rezonanță magnetică), precum și prin manifestări neurologice variate.

Este cea mai frecventă afecțiune nontraumatică a adultului tânăr care determină invaliditate neurologică majoră, mai ales în Europa și America de Nord.

Boala debutează la tineri între 20-40 ani, dar poate apare și la copii sau după vârsta de 50 ani, femeile fiind de 2-3 ori mai frecvent afectate decât bărbații.

Subliniind relația complexă care există între factorii de mediu și factorii genetici care predispun la dezvoltarea SM, studiile sugerează că SM ar putea depinde de expunerea precoce a persoanelor cu predispoziție genetică la un factor de mediu declanșator. La ora actuală, factorii de mediu pentru care sunt cele mai multe date științifice sunt: virusul Epstein-Barr, deficitul de vitamină D, tutunul. Studiile genetice arată implicarea unei gene a complexului major de histocompatibilitate clasa a II-a, este vorba despre HLA-DR2 haplotipul DRB1\*1501-DQB1\*0602. Probabil că mai multe gene contribuie cumulativ la riscul de SM, iar genele și alelele implicate diferă de la un pacient la altul.

Mecanismul patogenic al bolii este complex și multifactorial. Rolul central în patogeneză îl ocupă limfocitele T CD4+. Oligodendrocitul este principala țintă a atacului imun în SM. Proteinele mielinice sunt considerate a fi implicate în inițierea procesului imun în SM. Astfel, sunt incriminate anumite antigene mielinice peptidice: MOG (myelin oligodendrocyte glycoprotein), MBP (myelin basic protein), PLP (proteolipid protein),  $\alpha$  Bcrystalline, precum și antigene lipidice (galactocerebrosid, fosfatidilcolina). Prezentarea antigenului se face inițial în afara sistemului nervos central (SNC) de către celula prezentatoare de antigen, ce aparține liniei monocitare (macrofag, microglie, celula endotelială, astrocit), către limfocitul T CD4+. Odată ce contactul cu antigenul a fost efectuat, limfocitele T se vor angaja în faza de diferențiere, unde se efectuează alegerea căii TH1 (pro-inflamatoare) inducând producerea de citokine inflamatorii sau a căii TH2 (anti-inflamatoare) cu producerea de citokine anti-inflamatorii. Mediatorii inflamatori toxici sunt eliberați, ducând la ruperea barierei hemato-encefalice și la leziunea axonului și a glii. Precursorii oligodendrocitari nediferențiați acționează ca sursă de celule care au potențial de remielinizare

pentru axonii demielinizați. În timp, apare glioză ce cauzează o barieră fizică pentru o viitoare remielinizare și determină tranziția către un stadiu cu deficit persistent.

Studiile histopatologice în SM indică faptul că leziunile demielinizante sunt prezente atât în substanța albă, cât și în substanța gri (cortexul cerebral și cortexul cerebelos). Cele mai frecvente leziunile demielinizante corticale sunt leziunile subpiale.

Manifestările clinice sunt foarte variabile, în funcție de diseminarea plăcilor demielinizante. Sunt atinse, astfel, principalele căi mielinizante ale SNC : motorie, senzitivă, cerebeloasă și optică. Simptomele mai frecvente la debut sunt sensitive, oculare și motorii. Simptome mai puțin frecvente la debut sunt tulburările sfincteriene și sexuale, iar aceste simptome pot conduce la complicații ca de exemplu infecții ale tractului urinar, pierderea tonusului muscular, reducerea densității osoase, dar și complicații sociale și psihologice. Creșterea temperaturii corporale și efortul fizic determină la unii pacienți agravarea sau apariția de simptome sau semne neurologice (fenomenul Uthoff).

În funcție de evoluție, conform clasificării formulate de Lublin și Reingold (1996), se disting 4 forme de boală:

- recurent remisivă (SMRR)
- secundar progresivă (SMSP)
- primar progresivă (SMPP)
- progresivă cu recurențe (SMPR)

Cea mai frecventă formă este cea recurent remisivă, care afectează 70-80% dintre pacienții cu SM. Acest subtip se caracterizează prin pusee (recurențe) urmate de recuperare parțială sau completă (remisiune). Primul puseu, considerat primul episod neurologic, se numește sindrom clinic izolat (CIS). Acesta poate fi monofocal sau multifocal.

Forma SP apare după o perioadă medie de 10 ani de evoluție a formei RR și se caracterizează prin progresie continuă, uneori întreruptă de pusee, ocazional cu faze de platou. SM PP apare la 10-15% dintre pacienții cu SM. Acești pacienți prezintă o progresie continuă a bolii de la debut fără pusee sau perioade de remisiune.

Se mai descriu ca forme particulare de SM, o variantă malignă și una benignă. Neuromielita Optică (NMO, boala Devic) era considerată o variantă de scleroză multiplă, în prezent, însă, constituie o entitate distinctă.

Nu există nici o investigație specifică, la ora actuală, care să permită diagnosticul de SM. Criteriile diagnostice constau într-un ansamblu de elemente clinice și paraclinice, care dovedesc diseminarea spațială și temporală a acestei afecțiuni, după un diagnostic diferențial făcut cu rigurozitate. În prezent, criteriile McDonald revizuite în 2010 permit stabilirea

diagnosticului de SM în urma obiectivării diseminării în timp și spațiu a leziunilor cu caracter inflamator.

IRM zisă convențională are un rol central în diagnosticul, monitorizarea activității bolii și eficienței terapeutice. Acest lucru explică necesitatea unui protocol de achiziție standardizat și reproductibil, care să uniformizeze practicile și să adapteze tehnicile de achiziție la fiziopatologia afecțiunii. Pe secvențele ponderate  $T_2$  sau FLAIR plăcile apar sub formă de zone de hipersemnal. Un număr variabil (10-20%) de leziuni ce apar hiperintense în  $T_2$  este vizibil sub formă de hiposemnal în secvențele ponderate  $T_1$ . Injectarea intravenoasă a produsului de contrast paramagnetic (gadolinium), urmată de achiziția secvenței convenționale  $T_1$ , permite detectarea zonelor de ruptură a barierei hemato-encefalice secundare inflamației și astfel, putem vizualiza leziunile active. Găurile negre sunt considerate leziunile în hiposemnal  $T_1$  evidențiate după administrare de contrast.

După stabilirea diagnosticului de scleroză multiplă clinic definită, este obligatorie evaluarea gradului de dizabilitate a pacientului cu ajutorul scalei EDSS (Kurtzke Expanded Disability Status Scale). Deși EDSS are numeroase limitări ca măsură clinică a progresiei bolii, totuși, rămâne instrumentul de referință și nici o alternativă nu a demonstrat superioritate și simplitate.

Scorul compozit sau Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) este o altă scală ce cuantifică dizabilitatea în scleroza multiplă ce pare să fie o metodă complementară în evaluarea invalidității membrilor superioare și a funcției cognitive.

Vârsta de debut a fazei progresive este determinantă pentru prognosticul pe termen lung. Alți factori de prognostic prost sunt sexul masculin, predominanța simptomelor piramidale, cerebeloase sau cognitive, precum și aspectul IRM: persistența leziunilor active, extensia leziunilor cu hipersemnal  $T_2$ , încărcarea lezională  $T_1$ , atrofia și rapiditatea progresiei IRM.

Necesitatea unei mai bune înțelegeri a procesului fiziopatologic implicat în debutul bolii, a condus la dezvoltarea de noi tehnici IRM zise non convenționale. Aceste tehnici au avantajul de a explora atât substanța albă cât și substanța gri aparent normale, precum și de a preciza atingerea tisulară globală, regională sau focală. Explorarea tracturilor de fibre albe ajută la înțelegerea mecanismelor de plasticitate cerebrală.

Analiza lichidului cefalorahidian (LCR) este un examen complementar important pentru diagnosticul de SM, dar nu este obligatoriu în toate cazurile conform noilor criterii revizuite). Prezența benzilor oligoclonale de IgG (datorată unei sinteze intratecale în LCR), absente în ser, are o sensibilitate de 95% și o specificitate de 90%.



SM este un diagnostic de excludere. Numeroase afecțiuni diverse pot conduce adesea la confuzii cu SM. Din punct de vedere imagistic, există boli sau anomalii structurale ale căror modificări la IRM creează confuzie cu SM: boala vaselor mici (lacunarism cerebral, boala Binswanger), leucoencefalita multifocală progresivă (LEMP), leucodistrofiile și majoritatea bolilor inflamatorii, vasculite ale SNC, CADASIL, migrena, leucomalacia periventriculară.

## CAPITOLUL 2. TRATAMENTUL ÎN SCLEROZA MULTIPLĂ

Nu există încă un tratament etiologic care să determine vindecarea acestei afecțiuni.

Putem grupa posibilitățile terapeutice în 3 categorii: tratamentul puseului, tratamentele care modifică evoluția bolii (imunomodulator, anticorpi monoclonali, imunosupresor) și tratamentul simptomatic și recuperator.

Tratamentul puseului se face cu corticosteroizi în doze mari de 1 g/zi intravenos (perfuzie de 1-2 ore) timp de 3-5 zile consecutiv. Eficacitatea glucocorticoizilor se manifestă doar pe termen scurt. Durata tratamentului poate fi uneori extinsă la 5-7 zile, în cazul puseelor mai severe sau puseelor care nu recuperează.

Tratamentul imunomodulator este tratamentul de primă intenție validat în SM certă, formele RR sau SP și în sindromul clinic izolat (doar unele dintre medicamente sunt indicate pentru formele SP).

Acetatul de glatiramer (Copaxone) este aprobat în Europa pentru SM formele RR și în sindromul clinic izolat (CIS) în doze de 20 mg zilnic subcutan. Deoarece nu există un potențial risc de depresie, glatiramerul acetat poate fi utilizat la pacienții cu depresie. Spre deosebire de interferonul beta, tratamentul cu Copaxone nu se asociază cu citoliză hepatică, tulburări hematologice sau anticorpi neutralizanți

Patru preparate de interferon beta (IFN beta) sunt aprobate la ora actuală pentru tratamentul SM. Interferonul beta-1a (Avonex) este indicat în SM recurent remisivă și în CIS; se administrează în doze de 30 μg (6 milioane UI) intramuscular, o dată pe săptămână. Interferonul beta-1a (Rebif) este indicat în SM recurent remisivă și în CIS; se administrează în doze de 44 μg subcutan de 3 ori pe săptămână (se recomandă inițierea tratamentului cu 22 μg subcutan de 3 ori pe săptămână, în prima lună, pentru a diminua riscul efectelor secundare). Interferonul beta-1b (Betaferon și Extavia) este indicat în SM recurent remisivă și în CIS; se administrează în doze de 25 μg (8 milioane UI) subcutan o dată la 2 zile. Nici glatiramerul acetat și nici una dintre formele de interferon beta nu sunt aprobate pentru a fi utilizate de către femeile care sunt însărcinate sau alăptează.

Studii care compară IFN beta cu acetatul de glatiramer au demonstrat că nu există diferență a eficacității clinice între cele 2 preparate. Există un consens general, conform căruia tratamentul imunomodulator trebuie inițiat cât mai curând după stabilirea diagnosticului de certitudine pentru formele RR, dar și la pacienții cu CIS care sunt la risc crescut de conversie la SM certă. Odată inițiată, terapia trebuie continuată timp îndelungat, nedefinit, iar pacienții trebuie atent monitorizați pentru a menține o bună complianță la tratament.

Numeroasele trialuri care au studiat IFN beta-1a și IFN beta-1b sugerează că pacienții cu SM formă SP cu componentă acută inflamatorie pot beneficia de tratament cu unul dintre interferoni. Interferonul beta nu are indicație în formele primar progresive.

Anticorpul neutralizant apar mai frecvent cu folosirea interferonului beta tip 1b, dar în timp, nivelul titrului seric scade, chiar semnificativ, pe măsură ce tratamentul continuă neschimbat. Anticorpul neutralizant interferează cu efectele clinice, farmacodinamice, precum și cele IRM.

Natalizumab (Tysabri) este un anticorp monoclonal umanizat dirijat împotriva  $\alpha$ 4-integrinei care este aprobat în tratamentul SM din anul 2006. Eficacitatea sa pare superioară tratamentului cu interferon sau glatiramer. Natalizumab este indicat, sub formă de perfuzii intravenoase lunare de 300 mg, în monoterapie pentru tratamentul pacienților cu SM formă recurent remisivă foarte activă (obiectivată prin IRM cerebral) în ciuda tratamentului imunomodulator, sau la pacienții ce prezintă SM recurent remisivă severă, cu 2 sau mai multe pusee ce produc dizabilitate pe parcursul unui an. În general, natalizumab este bine tolerat, în cazuri rare, pot apare decese ca urmare a dezvoltării unei leucoencefalite multifocale progresive (LEMP).

Tratamentul imunosupresor este indicat în SM forma secundar progresivă sau în cazul eșecului tratamentului imunomodulator.

Mitoxantrona este un agent chimioterapic aprobat de către FDA în anul 2000 pentru tratamentul SM forma secundar progresivă și SM forma recurent remisivă foarte activă. Doza de mitoxantronă aprobată este de 12 mg/m<sup>2</sup> suprafață corporală, administrată intravenos o dată la 3 luni, cu o doză maximă cumulativă de 140 mg/m<sup>2</sup>. Cele mai importante reacții adverse sunt cele cardiologice și hematologice.

Azatioprina este utilizată ca medicament de linia a doua, în doze de 100-200 mg/zi, fără să influențeze semnificativ progresia bolii.

Metotrexatul este administrat oral în doze cuprinse între 7,5-20 mg o dată pe săptămână, cu rezultate modeste pe ameliorarea dizabilității și a leziunilor IRM.

Ciclofosfamida este utilizată în tratamentul formelor active progresive de SM. Se administrează în perfuzie i.v 600 mg/m<sup>2</sup>, o dată pe lună, cu o doză maximă cumulativă de 20 grame.

Mycofenolatul de mofetil a fost propus recent pentru tratamentul SM primar progresivă sau SM secundar progresivă.

Figolimod (FTY 720), un modulator al receptorului sfincozinei 1-fosfat, este primul medicament cu administrare orală aprobat în Statele Unite și Europa pentru SM formele recurent remisive. Eficacitatea sa este demonstrată atât pe parametrii clinici, cât și radiologici, comparativ cu un tratament de referință în SM recurent remisivă. Doza recomandată este de 0,5 mg/zi, iar toleranța este în general bună.

Cladribina este un alt medicament cu administrare orală indicat pacienților cu SM formă recurent remisivă. Studiul de fază III (CLARITY) a confirmat superioritatea cladribinei versus placebo. Medicamentul, însă, nu este aprobat în Statele Unite și Europa.

Laquinimod este un imunomodulator ce aparține familiei linomide care este cercetat în tratamentul SM. Două studii de fază III (ALLEGRO și BRAVO) arată o reducere semnificativă a frecvenței puseelor și a progresiei dizabilității comparativ cu placebo, precum și faptul că laquinimod are un foarte bun profil de siguranță și tolerabilitate.

Teriflunomida, metabolitul activ al leflunomidei, un imunosupresor utilizat în tratamentul poliartritei reumatoide, a fost evaluată într-un studiu de fază III (TEMSO) în SM. Rezultatele studiului arată o reducere semnificativă a leziunilor active la IRM (inclusiv a volumului total al leziunilor), o reducere a numărului de pusee pe an versus placebo, precum și o reducere a progresiei dizabilității.

BG-12 este forma orală a dimetil fumaratului. Două studii de fază III (DEFINE și CONFIRM) cu dimetil fumarat la pacienții cu SM recurent remisivă au evidențiat o reducere semnificativă a activității bolii pe IRM și a progresiei dizabilității comparativ cu placebo sau acetat de glatiramer.

La ora actuală, numeroși anticorpi monoclonali fac obiectul studiilor în SM și ar trebui să inaugureze o a doua generație după natalizumab: alemtuzumab, daclizumab, ocrelizumab.

Medicamente cu potențial neuroprotector sunt: antagoniști ai receptorului de glutamat, minociclina, eritropoietina, lamotrigina și fenitoina.

Recomandările abordării terapeutice în SM la copii, aprobate prin consensus, sunt următoarele: metilprednisolon iv ca primă linie de tratament pentru puseu, IFN-β și acetatul de glatiramer ca primă linie de tratament care modifică evoluția bolii.

Cele mai frecvente simptome, care pot să interfere cu activitățile zilnice sau cu calitatea vieții, întâlnite la pacienții cu scleroză multiplă sunt: reducerea mobilității, oboseala

cronică, tulburările de echilibru, tulburările sfincteriene și de tranzit intestinal, spasticitatea, durerea, tulburările cognitive, depresia, tremorul, disfuncțiile sexuale și simptomele paroxistice. Identificarea și tratamentul acestora reprezintă un aspect important al managementului SM.

Tratamentul simptomatic și recuperator are ca obiective: diminuarea dizabilității, prevenirea complicațiilor bolii și creșterea calității vieții. Terapia fizicală poate îmbunătăți sau menține stabilitatea posturală, conservă și ameliorează motilitatea, previne contracturile. Combinarea terapiei fizicale cu terapia ocupațională ajută la ameliorarea calității vieții și menținerea integrării lor sociale cât mai mult timp posibil.

4-aminopiridina este un medicament aprobat de FDA, în ianuarie 2010 și indicat pentru îmbunătățirea mersului la pacienți adulți cu SM, care prezintă invaliditate la mers (EDSS 4-7). Este un blocant al canalelor de potasiu care se administrează în doza de 10 mg la interval de 12 ore și poate fi utilizat concomitent cu terapia modificatoare a bolii.

Diferite studii realizate până în prezent au arătat că SM nu afectează fertilitatea, nu crește riscul de malformații sau complicații pe timpul sarcinii sau nașterii. Frecvența puseelor diminuează pe timpul sarcinii, dar în primele 3-6 luni post-partum frecvența acestora crește. Femeile care urmează tratament cu IFN-beta sau glatiramer acetat trebuie să întrerupă tratamentul cu 1 lună înainte să devină gravide, în timp ce femeile care urmează tratament cu natalizumab sau imunosupresoare vor întrerupe tratamentul cu 3 luni înainte. Terapia modificatoare a bolii trebuie începută cât mai repede după naștere la femeile cu boală activă diagnosticată anterior.

### **CAPITOLUL 3. STRATEGII DE COPING**

Cuvântul „coping” provine din limba engleză, „to cope with”, însemnând a face față, a se adapta. Termenul de coping este definit ca eforturile pentru gestionarea cerințelor mediului și conflictelor intrapsihice și care depășesc sau nu resursele unei persoane.

În 1966, Lazarus a introdus noțiunea de coping în jargonul psihologic. Mai târziu, aceasta a fost preluată de autori interesați de problematica stresului, fiind la ora actuală una dintre cele mai utilizate noțiuni în literatura de specialitate.

Coping-ul este o modalitate prin care omul acționează în fața unei situații percepute ca fiind dificilă, în scopul de a o depăși, a o controla. Astfel, coping-ul presupune un mecanism de prevenție și adaptare la stres, având ca rezultat reducerea intensității stresului.

În literatura de specialitate, coping-ul se caracterizează prin mecanisme de prevenție și adaptare, ceea ce a condus la conturarea unor abordări distincte: abordarea biologicomedicală, teoria psihanalitică și teoria cognitivă.

Principalele constructe cognitive defensive utilizate sunt: negarea defensivă (refuzul), represia, proiecția, raționalizarea, intelectualizarea/izolarea.

Copingul include toate modalitățile de gestionare a stresului și poate fi abordat ca fiind atât un mecanism adaptativ cât și dezaptativ de adaptare la stress.

Clasificarea clasică împarte copingul în două funcții principale: coping centrat pe problemă (cuprinde strategii adresate direct problemei, de acceptare a confruntării cu agentul stresor) și coping centrat pe emoție (include strategii care vizează reglarea emoțiilor asociate problemei, prin care o confruntare decisivă cu agentul stresor este amânată sau chiar nu are loc).

Copingul centrat pe emoție mai este denumit și coping pasiv/evitant. Strategiile prin care persoana caută să controleze tensiunea emoțională sunt strategiile axate pe emoție: evitarea, reevaluarea pozitivă, autoacuzarea, minimalizarea amenințării, exprimarea emoțiilor (prin criza de plâns sau accese de mânie), speranța unui miracol.

Imprevizibilitatea unei boli poate juca un rol important în strategia de coping utilizată, iar în această situație, mai frecvent folosit este copingul centrat pe emoție

În literatură este recunoscut faptul că strategiile “problemă” sunt cele mai eficace pentru a diminua depresia și anxietatea și sunt corelate cu o mai bună calitate a vieții, în timp ce strategiile “emoție” sunt asociate cu o alterare a calității vieții.

Scleroza multiplă este o boală invalidantă care afectează în special adulții tineri, având o evoluție imprevizibilă către dizabilitate majoră în timp variabil. Această imprevizibilitate evolutivă are un impact fizic și psihologic important asupra vieții acestor persoane aflate în perioada proiectelor socio-profesionale și familiale. Astfel, în cursul evoluției bolii, pacienții cu SM vor dezvolta diverse strategii de coping pentru a se adapta la dificultățile bolii. Numeroși factori influențează strategiile de coping și calitatea vieții bolnavilor cu SM. Ca urmare, coping-ul este diferit de la o persoană la alta și se poate schimba în timp și în funcție de situație.

În SM strategiile centrate pe emoție sunt îndreptate spre reducerea distresului emoțional provocat de situația stresantă, în timp ce strategiile focusate spre problemă sunt direcționate spre modificarea surselor de stres. Utilizarea unui coping centrat pe problemă poate ameliora calitatea vieții.

Studiul strategiilor de coping ne permite să înțelegem mai bine dificultățile cu care se confruntă pacienții cu SM, modalitățile și capacitățile de adaptare ale bolnavului în fața

anunțului diagnosticului de SM și în cursul evoluției bolii, și astfel, de a găsi metode terapeutice mai adaptate. În funcție de strategia de coping utilizată, de calitatea suportului social, neurologul poate să aprecieze nivelul de informație pe care îl va da bolnavului, precum și acceptarea tratamentului propus.

## **CAPITOLUL 4. INVESTIGAȚII EXPERIMENTALE ȘI STRATEGII DE INTERVENȚIE PRIVIND PACIENȚII CU SCLEROZĂ MULTIPLĂ**

### **SCOPUL CERCETĂRII**

Evaluarea dizabilității și evidențierea corelațiilor clinico-imagistice cu scopul optimizării actului medical. Identificarea strategiilor de coping utilizate de pacienții cu scleroză multiplă (SM) în vederea elaborării unui plan de intervenție și asistență medicală.

### **IPOTEZĂ GENERALĂ**

Pacienții cu SM certă cu tratament modificator al evoluției bolii prezintă o reducere a ratei de progresie a dizabilității și o reducere a ratei de progresie a volumului leziunilor cerebrale (măsurat imagistic prin rezonanță magnetică) în cursul evoluției bolii, comparativ cu pacienții cu SM netratați.

### **IPOTEZE DE LUCRU**

I1. Gradul încărcării lezionale cerebrale a pacienților cu SM se corelează pozitiv cu gradul de dizabilitate fizică.

I2. Diagnosticul de SM certă și evoluția bolii determină dezvoltarea unor strategii de coping.

### **OBIECTIVELE CERCETĂRII:**

- O1. Stabilirea diagnosticului de certitudine al pacienților cu scleroză multiplă;
- O2. Evaluarea gradului de dizabilitate fizică utilizând instrumente specifice;
- O3. Măsurarea cantitativă a volumului leziunilor cerebrale la pacienții cu scleroză multiplă;
- O4. Stabilirea corelației între volumul leziunilor cerebrale, vârstă, durata bolii și gradul de dizabilitate fizică la pacienții cu scleroză multiplă;
- O5. Explorarea relației dintre SM certă și strategiile de coping.

Cercetarea s-a desfășurat în Clinica de Neurologie a Spitalului Clinic Județean Sibiu în perioada noiembrie 2008- octombrie 2012. Această cercetare are un design de tip cantitativ.

Tema de cercetare a fost studiată în contextul unui studiu observațional, abordarea fiind de tip longitudinal retrospectiv și prospectiv.

S-au constituit două loturi necesare desfășurării cercetării: lotul de pacienți (include 61 de pacienți cu diagnostic de scleroză multiplă certă) și lotul de control sau martor (compus din 61 de subiecți sănătoși recrutați consecutiv și potriviți ca sex, vârstă și nivel de studii cu lotul de pacienți). Din cei 61 de pacienți cu SM incluși în studiu, un număr de 37 de pacienți au fost de acord să fie evaluați din punct de vedere psihologic.

În vederea testării ipotezei și a realizării obiectivelor propuse, am utilizat următoarele metode: observația, imagistica prin rezonanță magnetică, scale de măsurare a motricității, scală de evaluare a strategiilor de coping, experimentul.

Metoda observației constă în urmărirea intenționată și sistematică a fenomenelor specifice, fără nici o intervenție din partea cercetătorului, în scopul explicării, înțelegerii și ameliorării lor.

Imagistica prin rezonanță magnetică este o tehnică de imagistică medicală, neinvazivă, care permite vizualizarea organelor și țesuturilor moi cu o mare precizie.

Toți pacienții cu SM au fost examinați imagistic, conform aceluiași protocol IRM, utilizând un aparat Siemens de rezoluție 1,5 T. Prelucrarea imaginilor a fost realizată în colaborare cu Centrul de Rezonanță Magnetică Biologică și Medicală - Facultatea de Medicină Marsilia, Franța (Centre de Résonance Magnétique Biologique et Médicale - Faculté de Médecine de Marseille). Volumul leziunilor cerebrale a fost calculat utilizând o tehnică semiautomată, reproductibilă, de conturare a leziunilor după segmentarea imaginilor (Java Image, Version 3.0; Xinapse Systems, Leicester, England).

După achiziția imaginilor, pentru identificarea și cuantificarea volumului leziunilor cerebrale au fost parcurse următoarele etape: preprocesarea imaginilor, segmentarea imaginilor, identificarea leziunilor cu hipersemnal  $T_2$  și a leziunilor cu hiposemnal  $T_1$ .

Scalele de măsurare a motricității utilizate au fost EDSS (Expanded Disability Status Scale) și MSFC (Multiple Sclerosis Functional Composite).

Strategiile de coping au fost evaluate cu ajutorul scalei SACS (Scala strategică de abordare a coping-ului), un instrument valid și fidel de evaluare care a fost construit în 1993, după un model multiaxial al coping-ului, de către Hobfoll și colaboratorii.

Desfășurarea unui experiment medical presupune mai multe etape: etapa constatativă, etapa experimentală, etapa post-experimentală (posttest) și etapa de retest (verificare la distanță). Rezultatele obținute în urma experimentului medical sunt considerate statistic semnificative sau nesemnificative pe baza efectuării comparațiilor intragrupale (în cazul eşantioanelor unice) sau intergrupale (în cazul eşantioanelor paralele).

Prelucrarea și analiza datelor obținute în acest studiu au fost realizate utilizând programul statistic SPSS varianta 17.

## CAPITOLUL 5. ANALIZA ȘI INTERPRETAREA DATELOR

În studiul realizat au fost incluși 61 de pacienți cu scleroză multiplă repartizați după forma de boală astfel: 47 de pacienți cu scleroză multiplă formă recurent remisivă (SM-RR), 10 pacienți cu scleroză multiplă formă secundar progresivă (SM-SP) și 4 pacienți cu scleroză multiplă formă primar progresivă (SM-PP). Analiza și interpretarea datelor au fost efectuate în funcție de forma de boală.

În lotul pacienților cu SM formă RR atât la includere cât și la finalul studiului s-a obținut o corelație semnificativă statistic între scorul de dizabilitate EDSS și vârstă, durata bolii, volumul mediu al leziunilor  $T_1$  și  $T_2$ . Scorul EDSS se corelează semnificativ statistic cu testele de dizabilitate motorie pentru membrele superioare (9HPT) și pentru membrele inferioare (T25-FW). Atât la includere cât și la finalul studiului, în cazul pacienților care urmează tratament cu IFN se observă o diferență semnificativă statistic comparativ cu pacienții care nu urmează tratament modificator al evoluției bolii în ceea ce privește gradul de dizabilitate cât și volumul mediu al leziunilor cerebrale. Se observă o progresie semnificativă statistic a valorilor medii la 4 ani pentru următorii parametri: EDSS, 9HPT, T25-FW și volumul mediu al leziunilor  $T_2$ .

În ceea ce privește valorile medii ale volumului lezional  $T_1$ , se observă o progresie ne semnificativă statistic la 4 ani ( $p=0,119$ ). Tendința de stabilizare a volumului mediu lezional  $T_1$  poate fi explicată prin efectul benefic al tratamentului cu interferon pe reducerea acumulării de “găuri negre”, efect demonstrat în mai multe studii.

În formele progresive de SM vârsta medie la debutul progresiei este similară, acești pacienți sunt mai în vârstă decât cei cu formă RR și au o progresie clinică asemănătoare.

Pacienții cu forme progresive de SM au o încărcătură lezională mai mare comparativ cu forma RR.

În lotul pacienților cu SM formă progresivă, între scorul de dizabilitate EDSS și volumul mediu al leziunilor  $T_1$  și  $T_2$ , la includerea în studiu se observă o corelație semnificativă statistic, în timp ce la finalul studiului s-au obținut corelații ne semnificative statistic între aceiași parametri. Acest lucru poate fi explicat prin faptul că dispoziția leziunilor în anumite regiuni anatomice a creierului poate fi responsabilă de agravarea



dizabilității, în timp ce o proporție a leziunilor este “silențioasă clinic”. Deasemenea, scorul de dizabilitate EDSS se corelează semnificativ statistic cu testele de dizabilitate motorie 9HPT și T25-FW.

La finalul perioadei de urmărire, pentru pacienții cu formă progresivă, se observă o agravare semnificativă statistic a dizabilității fizice evaluată prin scorul EDSS și prin testele de dizabilitate motorie: 9HPT și T25-FW. Deasemenea, se evidențiază o creștere semnificativă statistic a volumului mediu al leziunilor  $T_1$  și  $T_2$ .

## **CAPITOLUL 6. STRATEGII DE COPING ÎN SCLEROZA MULTIPLĂ**

În urma analizei distribuției tipurilor de strategii de coping utilizate de pacienții evaluați în prezentul studiu, se observă că strategia de coping cea mai des folosită este evitarea, urmată de strategiile acțiune indirect, acțiunea instinctivă, căutarea suportului social și acțiunea agresivă.

Au fost evidențiate corelații puternice între următoarele strategii de coping: acțiune agresivă și acțiune antisocială, acțiune indirectă și acțiune antisocială, acțiune prudentă și evitare, acțiune indirectă și acțiune agresivă.

Se poate observa, din analiza corelațională, faptul că între strategia acțiune asertivă și acțiune agresivă există un nivel de semnificație cu  $p=0,004$ . Un  $p=0,005$  este reprezentat de relația dintre strategiile relaționare socială și suport social, precum și relaționare socială și evitare.

Din analiza tuturor corelațiilor semnificative s-a încercat identificarea variabilelor predictor (independente), a variabilelor care acționează asupra altor variabile (dependente) și care să nu coreleze între ele. Motivul pentru care s-a efectuat această analiză este acela de a realiza o regresie multiplă de tip liniar pentru evidențierea și estimarea valorilor unei variabile în raport cu cealaltă, precum și explicarea relațiilor dintre acestea. Așadar, variabilele predictor surprinse din aceste corelații sunt reprezentate de strategiile acțiune prudentă, relaționare socială și suport social, iar variabila dependentă este strategia evitare.

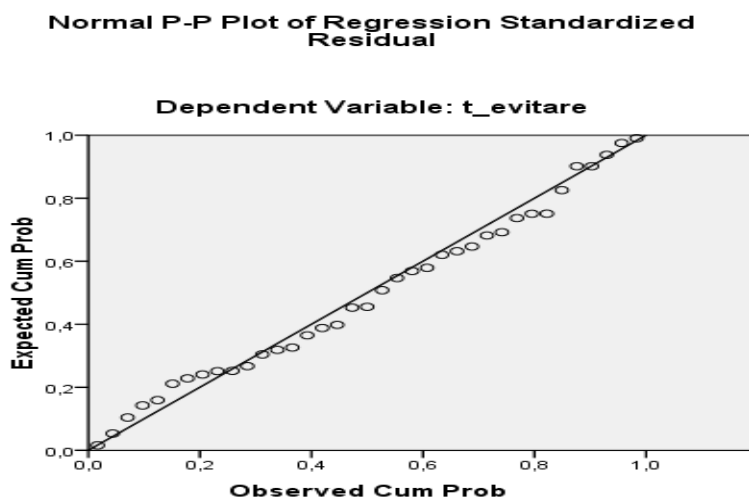
În urma acestor rezultate afirmăm că se poate realiza o predicție asupra acestor variabile prin folosirea regresiei liniare multiple. În ecuație sunt incluse toate variabilele predictor, iar efectul fiecărei variabile este evaluat după și independent de efectul celorlalte variabile.

Se observă o corelație semnificativă statistic între variabilele evitare-acțiune prudentă ( $p=0,001$ ) și evitare-relaționare social ( $p=0,002$ ). Variabilele independente (acțiune prudentă

și relaționare socială) nu se corelează semnificativ statistic ( $p=0,250$ ) ceea ce ne permite să facem o predicție asupra variabilei dependente (evitare).

Nivelul de semnificație în modelul variabilelor predictor (acțiune prudentă și relaționare socială) are un  $p<0,05$ , reprezentând coeficienți semnificativ statistic. Variabila suport social a fost exclusă în urma analizei coeficienților Beta deoarece nu îndeplinea criteriile de includere în modelul de regresie.

Media valorilor reziduale este zero, erorile standard nu corelează cu variabilele predictor și prezintă o distribuție normală; ceea ce înseamnă că erorile de predicție se supun condițiilor de bază pentru modelul regresiei liniare multiple. Distribuția normală a valorilor reziduale standardizate cumulate este redată în graficul de mai jos, ceea ce ne semnalează un grad bun de suprapunere pe modelul teoretic (linia dreaptă) și faptul că este întrunită condiția de normalitate a valorilor reziduale.



În urma rezultatelor obținute, reiese faptul că majoritatea pacienților cu scleroză multiplă utilizează un model de coping centrat pe emoție.

## **CAPITOLUL 7. CONCLUZII SI DISCUȚII**

Rezultatele cercetării întreprinse evidențiază o corelație semnificativă statistic între dizabilitate și vârstă, durata bolii, volumul leziunilor cerebrale atât la includere, cât și la finalul studiului, în grupul pacienților cu formă RR. Deasemenea, se observă o diferență semnificativă statistic în ceea ce privește gradul de dizabilitate precum și volumul mediu al leziunilor cerebrale între pacienții care urmează tratament cu IFN și pacienții care nu urmează

tratament modificator al evoluției bolii. Astfel, se constată efectul benefic al tratamentului imunomodulator pe stabilizarea progresiei dizabilității și a încărcăturii lezionale cerebrale pe parcursul evoluției bolii. Atunci când corelăm dizabilitatea cu volumul leziunilor cerebrale trebuie să avem în vedere limitele scalei EDSS: variabilitatea intra/interobservator și rata progresiei EDSS, care nu este constantă în timp.

În formele progresive de SM, între scorul de dizabilitate EDSS și volumul mediu al leziunilor  $T_1$  și  $T_2$  s-a obținut o corelație semnificativă statistic la includerea în studiu, în timp ce la finalul studiului, se observă corelații nesemnificative statistic între aceași parametri. Această lipsă a corelației poate fi explicată prin faptul că dispoziția leziunilor în anumite regiuni anatomice a creierului poate fi responsabilă de agravarea dizabilității, în timp ce o proporție a leziunilor este “ silențioasă clinic”. Astfel, a fost elaborat conceptul de “paradox clinico-radiologic” determinat de numeroase limite ale IRM convențional de a detecta diversele aspecte patologice, precum și abilitățile compensatorii ale țesutului cerebral. Pe de altă parte, volumul lezional  $T_1$  se corelează cu volumul de țesut cerebral distrus și este considerabil mai mic decât volumul lezional  $T_2$ . Astfel, încărcătura lezională  $T_1$  este mai mică în regiunile date comparativ cu încărcătura lezională  $T_2$ , ceea ce reduce posibilitatea corelației cu rezultatele clinice.

Atât în grupul pacienților cu formă RR, cât și în grupul pacienților cu formă progresivă, scorul de dizabilitate EDSS se corelează semnificativ statistic cu testele de dizabilitate motorie pentru membrele superioare (9HPT) și pentru membrele inferioare (T25-FW). Studiile arată o foarte bună fiabilitate intra/interobservator a MSFC, care este mai sensibil la schimbări decât EDSS.

La finalul perioadei de studiu, atât pentru pacienți cu SM formă RR, cât și pentru cei cu formă progresivă a bolii, se observă o progresie semnificativă statistic a valorilor medii pentru următorii parametri: EDSS, 9HPT, T25-FW și volumul mediu al leziunilor  $T_2$ .

Trebuie să ținem seama de specificitatea redusă a leziunilor cu hipersemnal  $T_2$ , datorită substratului patologic heterogen: edem, inflamație, demielinizare, pierdere axonală și glioză. Astfel, IRM este investigația de rutină în monitorizarea evoluției SM, dar nu este suficient pentru a fi utilizat ca predictor al dizabilității.

Putem trage concluzia că evaluarea progresiei bolii și a răspunsului la tratament prezintă mai multe limite, legate de: durata variabilă a bolii la includerea în studiu; durata variabilă de la primul simptom până la momentul inițierii tratamentului; durata tratamentului modificator al evoluției bolii (există pacienți cu formă RR, cu durată lungă a bolii, care nu urmează nici un tratament); ritmul variabil al progresiei bolii (rata modificării EDSS nu este

constantă în timp); numărul pacienților incluși în studiu și criteriile de includere (pacienții selectați după criterii foarte restrictive nu sunt reprezentativi pentru populația generală).

Imprevizibilitatea evoluției SM influențează modul de adaptare al bolnavilor cu scleroză multiplă la distresul emoțional. Scopul cercetării întreprinse este de a înțelege mai bine dificultățile cu care se confruntă pacienții cu SM și astfel de a găsi metode terapeutice mai adaptate.

Analiza datelor statistice relevă faptul că cel mai bun model de regresie este reprezentat de modelul predictorilor acțiune prudentă și relaționare socială, ceea ce determină excluderea modelului suport social din ecuația finală (nu îndeplinește criteriile de includere în modelul de regresie).

Analiza matricii de intercorelații dintre variabilele independente demonstrează absența unei corelații semnificative statistice, fapt demonstrat și de modelul coliniarității.

Așadar, putem concluziona, în urma rezultatelor obținute, faptul că majoritatea pacienților cu scleroză multiplă recurg mai frecvent la un coping centrat pe emoție, decât la o adaptare centrată pe rezolvarea problemelor.

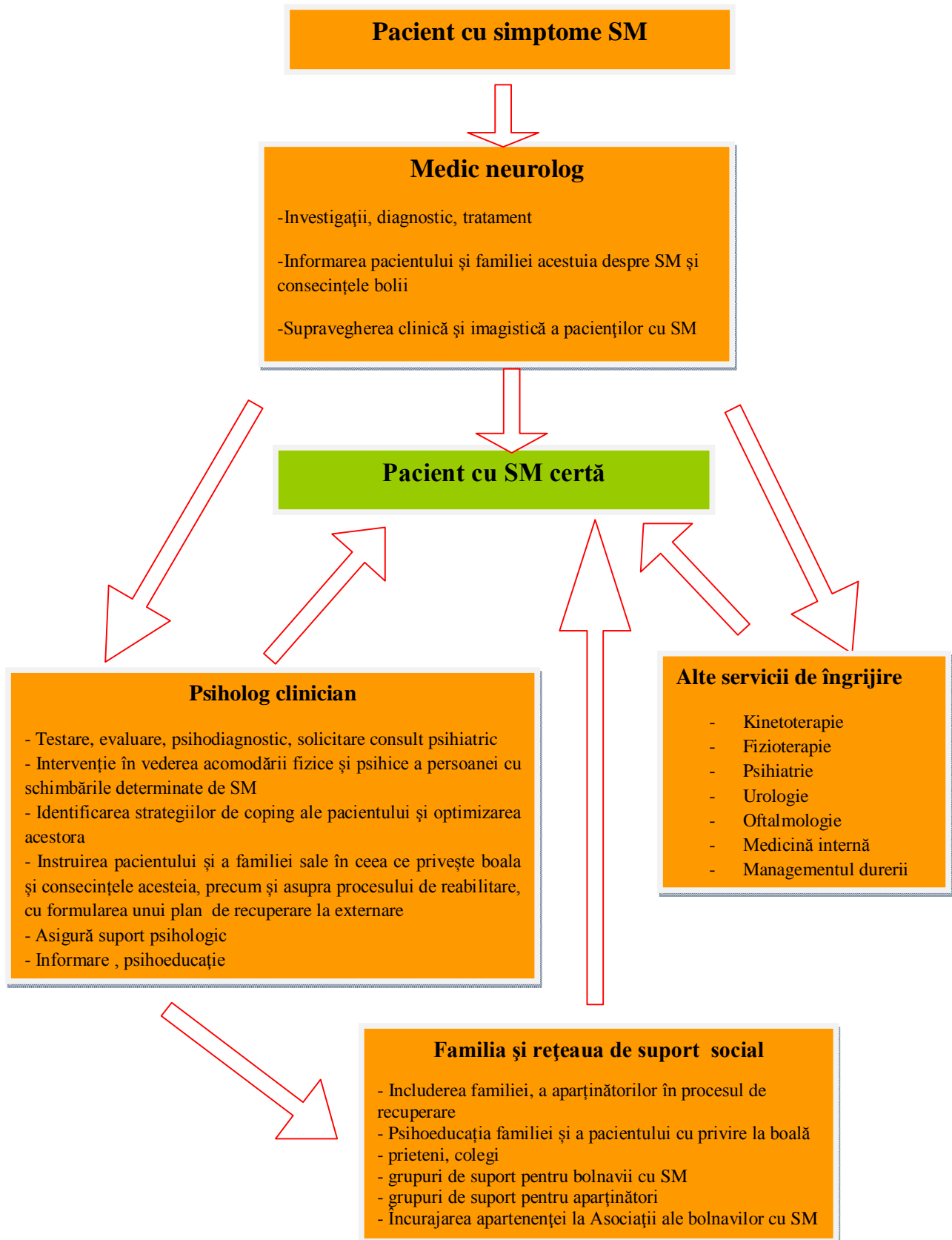
## **CAPITOLUL 8. PLAN DE INTERVENȚIE ȘI ASISTENȚĂ MEDICALĂ PENTRU PACIENȚII CU SCLEROZĂ MULTIPLĂ**

Analiza rezultatelor prezentului studiu și interpretarea lor a permis elaborarea unui algoritm de diagnostic și tratament al pacienților cu SM care include obiective de scurtă și lungă durată.

Având în vedere impactul considerabil pe care această patologie o are asupra calității vieții bolnavului, subliniem necesitatea constituirii unei echipe multidisciplinare care să intervină în managementul diverselor tulburări.

Propunem, astfel, un algoritm ce poate constitui un instrument de lucru util în toate serviciile de sănătate, începând de la medicul de familie, și terminând cu medicul neurolog, psihologul, psihoterapeutul, toți cei care, într-o formă sau alta, intervin în managementul pacienților cu SM.

# ALGORITM



## BIBLIOGRAFIE

1. Cohen JA, Rae-Grant A. Handbook of Multiple Sclerosis Revised Edition. Springer Healthcare 2012;1-85.
2. Phillips CJ. The cost of multiple sclerosis and the cost effectiveness of disease-modifying agents in its treatment. *CNS Drugs* 2004;18:561-74.
3. Martinelli V, Rodegher M et al. Late onset multiple sclerosis: clinical characteristics, prognostic factors and differential diagnosis. *Neurol Sci* 2004;25:350-5.
4. Marrie RA. Environmental risk factors in multiple sclerosis etiology. *Lancet Neurol* 2004;3:709-718.
5. Koutsouraki E, Costa V, Baloyannis S. Epidemiology of multiple sclerosis in Europe: a review. *Int Rev Psychiatry* 2010;22:2-13.
6. Chitnis T, Glanz B, Jaffin S, Healy B. Demographics of pediatric-onset multiple sclerosis in an MS center population from the Northeastern United States. *Mult Scler* 2009;15:627-31.
7. Băjenaru O, Popescu CD, Tiu C. Ghid de diagnostic și tratament pentru scleroza multiplă. *Revista Română de Neurologie*. august 2008;218-237.
8. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet* 2008;372:1501-17.
9. Ascherio A, Munger KL. Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part II: Noninfectious factors. *Ann Neurol* 2007;61:504-13.
10. Ascherio A, Munger KL. Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part I: The role of infection. *Ann Neurol* 2007;61:288-99.
11. Nylander A, Hafler DA. Multiple sclerosis. *J Clin Invest* 2012;122:1180-8.
12. Wootla B, Eriguchi M, Rodriguez M. Is multiple sclerosis an autoimmune disease? *Autoimmune Dis* 2012.
13. Handel AE, Williamson AJ, Disanto G, et al. Smoking and multiple sclerosis: an updated meta-analysis. *PLoS One* 2011;6.
14. Wingerchuk DM. Environmental factors in multiple sclerosis: Epstein-Barr virus, vitamin D, and cigarette smoking. *Mt. Sinai J. Med* 2011;78:221-230.
15. Mikaeloff Y, Caridade G, Tardieu M, Suissa S. Parental smoking at home and the risk of childhood-onset multiple sclerosis in children. *Brain* 2007;130:2589-95.
16. Ascheiro A. Epstein-Barr virus in the development of multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother* 2008;8:331-3.
17. Lang HL, Jacobsen H, Ikemizu S et al. A functional and structural basis for TCR cross-reactivity in multiple sclerosis. *Nat Immunol* 2002;3:940-43.
18. Zuvich RL, McCauley JL, Pericak-Vance MA, Haines JL. Genetics and pathogenesis of multiple sclerosis. *Semin Immunol* 2009;21:328-33.
19. International Multiple Sclerosis Genetics Consortium. Genome-wide association study of severity in multiple sclerosis. *Genes Immun* 2011;12:615-25.
20. Lucchinetti CF, Parisi J, Bruck W. The pathology of multiple sclerosis. *Neurol Clin* 2005;23:77-105.
21. Chao MJ, Barnardo MC, Lincoln MR, et al. HLA class I alleles tag HLA-DRB1\*1501 haplotypes for differential risk in multiple sclerosis susceptibility. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008;105:13069-74.
22. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet* 2008;372:1502-17.
23. Frohman EM, Racke MK, Raine CS. Multiple sclerosis-the plaque and its pathogenesis. *N Engl J Med* 2006;354:942-55.
24. Bennett JL, Stuve O. Update on inflammation, neurodegeneration, and immunoregulation in multiple sclerosis: therapeutic implications. *Clin Neuropharmacol* 2009;32:121-32.
25. Korn T. Pathophysiology of multiple sclerosis. *J Neurol* 2008;255:2-6.
26. Kebir H, Kreymborg K, Ifergan I, et al. Human T(H)17 lymphocytes promote blood-brain barrier disruption and central nervous system inflammation. *Nat Med* 2007;13: 1173-75.
27. Dujmovic I. Cerebrospinal fluid and blood biomarkers of neuroaxonal damage in multiple sclerosis. *Mult Scler Int* 2011.

28. Iglesias A, Bauer J, Litzemberger T, et al. T- and B-cell responses to myelin oligodendrocyte glycoprotein in experimental autoimmune encephalomyelitis and multiple sclerosis. *Glia* 2001;36:220-34.
29. Auffray C, Sieweke MH, Geissmann F. Blood monocytes: development, heterogeneity and relationship with dendritic cells. *Annu Rev Immunol* 2009;27:669-92.
30. Amedei A, Prisco D, D'Elia MM. Multiple sclerosis: the role of cytokines in pathogenesis and in therapies. *Int J Mol Sci* 2012;13:13438-60.
31. Chandran S, Hunt D, Joannides A, et al. Myelin repair: the role of stem and precursor cells in multiple sclerosis. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2008;363:171-83.
32. Lucchinetti C, Bruck W, Parisi J et al. Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination. *Ann Neurol* 2000;47:707-17.
33. Patel J, Balabanov R. Molecular mechanisms of oligodendrocyte injury in multiple sclerosis and experimental autoimmune encephalomyelitis. *Int J Mol Sci* 2012;13:10647-59.
34. Trapp BD, Nave KA. Multiple sclerosis: an immune or neurodegenerative disorder? *Annu Rev Neurosci* 2008;31:247-69.
35. Kuhlmann T, Goldschmidt T, Antel J et al. Gender differences in MRI studies on multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2009;286:86-91.
36. Chang A, Tourtellotte WW, Rudick R, Trapp BD. Premyelinating oligodendrocytes in chronic lesions of multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2002;346:165-73.
37. Mainero C, Benner T, Radding A, et al. In vivo imaging of cortical pathology in multiple sclerosis using ultra-high field MRI. *Neurology* 2009;73:941-948.
38. Schmierer K, Parkes HG, So PW, et al. High field (9.4 Tesla) magnetic resonance imaging of cortical grey matter lesions in multiple sclerosis. *Brain* 2010;133:858-867.
39. Ebers GC. Environmental factors and multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2008;7:268-77.
40. Dyment DA, Ebers GC, Sadovnick AD. Genetics of multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2004;3:104-110.
41. The International Multiple Sclerosis Genetics Consortium. A high-density screen for linkage in multiple sclerosis. *Am J Hum Genet* 2005;77:454-67.
42. The International Multiple Sclerosis Genetics Consortium. Risk alleles for multiple sclerosis identified by a genomewide study. *N Engl J Med* 2007;357:851-62.
43. Bo L, Geurts JJ, Mork SJ, van der Valk P. Grey matter pathology in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand Suppl* 2006;183:48-50.
44. Scalfari A, Neuhaus A, Degenhardt A, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study 10: relapses and long-term disability. *Brain* 2010;133:1914-29.
45. National Multiple Sclerosis Society. What we know about MS: symptoms. Available at: <http://www.nationalmssociety.org/about-multiple-sclerosis/what-we-know-about-ms/symptoms/index.aspx>. Accessed November 18, 2012.
46. Allan HR, Martin AS. Adams and Victor's Principles of Neurology, Ninth Edition. New York: McGraw-Hill 2009;881-884.
47. Holmoy T. A Norse contribution to the history of neurological diseases. *Eur Neurol* 2006;55:57-8.
48. Multiple Sclerosis International Federation. Bladder management in multiple sclerosis. [http://www.msif.org/en/symptoms\\_treatments/ms\\_by\\_topic/continence/articles/bladder\\_management.html](http://www.msif.org/en/symptoms_treatments/ms_by_topic/continence/articles/bladder_management.html). Accessed April 17, 2006.
49. Bonniaud V, Moreau T. Sexualité et SEP 2006. [http://www.arsep.org/\\_files/149.pdf](http://www.arsep.org/_files/149.pdf).
50. Marrie RA, Horwitz R, Cutter G, et al. The burden of mental comorbidity in multiple sclerosis: frequent, underdiagnosed, and undertreated. *Multiple Sclerosis* 2009;15:385-392.
51. The Goldman Consensus Group statement on depression in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2005;11:328-337.
52. Patten SB, Berzins S, Metz LM. Challenges in screening for depression in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 2010;16:1406-1411.
53. Mohr DC, Hart SL, Howard I et al. Barriers to psychotherapy among depressed and nondepressed primary care patients. *Ann Behav Med* 2006;32:254-258.
54. Feinstein A. Multiple sclerosis and depression, *Multiple Sclerosis Journal* 2011;17:1276-1281.

55. Wallin MT, Wilken JA, Turner AP et al. Depression and multiple sclerosis: Review of a lethal combination. *J Rehabil Res Dev* 2006;43:45-62.
56. Wada K, Yamada N, Sato T et al. Corticosteroid-induced psychotic and mood disorders: diagnosis defined by DSM-IV and clinical pictures. *Psychosomatics* 2001;42:461-6.
57. Siegert RJ, Abernethy DA. Depression in multiple sclerosis: a review *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:469-475.
58. Skokou M, Soubasi E, Gourzis P. Depression in multiple sclerosis: a review of assessment and treatment approaches in adult and pediatric populations. *SRN Neurol* 2012.
59. Messinis L, Kosmidis MH, Lyros E, Papathanasopoulos P. Assessment and rehabilitation of cognitive impairment in multiple sclerosis. *International Review of Psychiatry* 2010;22:22-34.
60. Burns MN, Siddique J, Fokuo JK, Mohr DC. Comorbid anxiety disorders and treatment of depression in people with multiple sclerosis. *Rehabil Psychol* 2010;55:255-62.
61. Kargiotis O, Paschali O, Messinis L, Papathanasopoulos P. Quality of life in multiple sclerosis: effects of current treatment options. *Int Rev of Psychiatry* 2010;22:67-82.
62. Pompili M, Forte A, Palermo M et al. Suicide risk in multiple sclerosis: a systematic review of current literature. *J Psychosom Res* 2012;73:411-7.
63. Korostil M, Feinstein A. Anxiety disorders and their clinical correlates in multiple sclerosis patients. *Mult Scler* 2007;13:67-72.
64. Janssens AC, van Doorn PA, de Boer JB et al. Perception of prognostic risk in patients with multiple sclerosis: the relationship with anxiety, depression, and disease-related distress. *J Clin Epidemiol* 2004;57:180-6.
65. Korostil M, Feinstein A. Anxiety disorders and their clinical correlates in multiple sclerosis patients. *Mult Scler* 2007;13:67-72.
66. Wood B, van der Mei IA, Ponsonby AL et al. Prevalence and concurrence of anxiety, depression and fatigue over time in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2013;19:217-24.
67. Göksel KA, Kaya T, Günaydn R et al. Quality of life in patients with multiple sclerosis: the impact of depression, fatigue, and disability. *Int J Rehabil Res* 2011;34:290-8.
68. Smith MM, Arnett PA. Factors related to employment status changes in individuals with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2005;11:602-9.
69. Chotinaiwattarakul W, O'Brien LM, Fan L, Chervin RD. Fatigue, tiredness, and lack of energy improve with treatment for OSA. *J Clin Sleep Med.* 2009;5:222-227.
70. Braley TJ, Chervin RD, Segal BM. Fatigue, tiredness, lack of energy, and sleepiness in multiple sclerosis patients referred for clinical polysomnography. *Mult Scler Int* 2012.
71. Truini A, Barbanti P, Pozzilli C, Cruccu G. A mechanism-based classification of pain in multiple sclerosis. *J Neurol* 2013;260:351-367.
72. Zwibel HL. Contribution of impaired mobility and general symptoms to the burden of multiple sclerosis. *Adv Ther* 2009;26:1043-1057.
73. Chiaravalloti ND, DeLuca J. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2008;7:1139-1151.
74. Langdon DW. Cognition in multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol* 2011; 24: 244-249.
75. Langdon D. Cognitive impairment in multiple sclerosis – recent advances and future prospects. *Eur Neurol Rev* 2010;5:69-72.
76. Staff NP, Lucchinetti CF, Keegan BM. Multiple sclerosis with predominant, severe cognitive impairment. *Arch Neurol* 2009;66:1139-43.
77. Strober L, Englert J, Munschauer F et al. Sensitivity of conventional memory tests in multiple sclerosis: comparing the Rao Brief Repeatable Neuropsychological Battery and the Minimal Assessment of Cognitive Function in MS. *Mult Scler* 2009;15:1077-1084.
78. Deloire MS, Salort E, Bonnet M, Arimone Y et al. Cognitive impairment as marker of diffuse brain abnormalities in early relapsing remitting multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:519-26.
79. Feuillet L, Reuter F, Audoin B, Malikova I et al. Early cognitive impairment in patients with clinically isolated syndrome suggestive of multiple sclerosis. *Mult Scler* 2007;13:124-7.
80. Huijbregts SC, Kalkers NF, de Sonneville LM et al. Cognitive impairment and decline in different MS subtypes. *J Neurol Sci* 2006;245:187-94.



81. Schwid SR, Goodman AD, Weinstein A et al. Copaxone Study Group. Cognitive function in relapsing multiple sclerosis: minimal changes in a 10-year clinical trial. *J Neurol Sci* 2007;255:57-63.
82. Dineen RA, Vilisaar J, Hlinka J et al. Disconnection as a mechanism for cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Brain* 2009;132:239-249.
83. Rimkus CM, Junqueira TF, Lyra KP et al. Corpus callosum microstructural changes correlate with cognitive dysfunction in early stages of relapsing-remitting multiple sclerosis: axial and radial diffusivities approach. *Mult Scler Int* 2011.
84. Filippi M, Rocca MA, Benedict RH et al. The contribution of MRI in assessing cognitive impairment in multiple sclerosis. *Neurology* 2010;75:2121-2128.
85. Calabrese M, Agosta F, Rinaldi F et al. Cortical lesions and atrophy associated with cognitive impairment in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2009;66:1144-1150.
86. Roosendaal SD, Moraal B, Pouwels PJ et al. Accumulation of cortical lesions in MS: relation with cognitive impairment. *Mult Scler* 2009;15:708-714.
87. Amato MP, Portaccio E, Goretti B et al. Relevance of cognitive deterioration in early relapsing-remitting MS: a 3-year follow-up study. *Mult Scler* 2010;16:1474-1482.
88. Amato MP, Portaccio E, Stromillo ML et al. Cognitive assessment and quantitative magnetic resonance metrics can help to identify benign multiple sclerosis. *Neurology* 2008;71:632-638.
89. Potagas C, Giogkaraki E, Koutsis G et al. Cognitive impairment in different MS subtypes and clinically isolated syndromes. *J Neurol Sci* 2008;267:100-6.
90. Li Y, Zeng C, Luo T. Paroxysmal dysarthria and ataxia in multiple sclerosis and corresponding magnetic resonance imaging findings. *J Neurol* 2011;258:273-6.
91. Yilmaz S, Serdaroglu G, Gokben S, Tekgul H. Paroxysmal dystonia as a rare initial manifestation of multiple sclerosis. *J Child Neurol* 2011;26:1564-6.
92. Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology* 1996;46:907-11.
93. Goldman MD, Motl RW, Rudick RA. Possible clinical outcome measures for clinical trials in patients with multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord* 2010;3:229-39.
94. Polman CH, Reingold SC, Edan G et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". *Ann Neurol* 2005;58:840-6.
95. Lublin FD, Baier M, Cutter G. Effect of relapses on development of residual deficit in multiple sclerosis. *Neurology* 2003;61:1528-32.
96. Korteweg T, Tintoré M, Uitdehaag B et al. MRI criteria for dissemination in space in patients with clinically isolated syndromes: a multicentre follow-up study. *Lancet Neurol* 2006;5:221-7.
97. Nielsen JM, Moraal B, Polman CH et al. Classification of patients with a clinically isolated syndrome based on signs and symptoms is supported by magnetic resonance imaging results. *Mult Scler* 2007;13:717-21.
98. Miller DH, Chard DT, Ciccarelli O. Clinically isolated syndromes. *Lancet Neurol* 2012;11:157-69.
99. 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.
100. 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.
101. Leray E, Yaouanq J, Le Page E et al. Evidence for a two-stage disability progression in multiple sclerosis. *Brain* 2010;133:1900-13.
102. Scalfari A, Neuhaus A, Degenhardt A et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study 10: relapses and long-term disability. *Brain* 2010;133:1914-29.
103. Kremenchutzky M, Rice GP, Baskerville J et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study 9: observations on the progressive phase of the disease. *Brain* 2006;129:584-594.
104. Camp SJ, Stevenson VL, Thompson AJ et al. A longitudinal study of cognition in primary progressive multiple sclerosis. *Brain* 2005;128:2891-8.

105. Rovaris M, Riccitelli G, Judica E et al. Cognitive impairment and structural brain damage in benign multiple sclerosis. *Neurology* 2008;71:1521-6.
106. National Multiple Sclerosis Society. What is MS? Four disease courses have been identified in MS. 2012. Available at: <http://www.nationalmssociety.org/about-multiple-sclerosis/what-we-know-about-ms/what-is-ms/fourdisease-courses-of-ms/index.aspx>. Accessed November 18, 2012
107. Weinshenker BG. Neuromyelitis optica is distinct from multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2007;64:899-901.
108. Kim W, Kim SH, Kim HJ. New insights into neuromyelitis optica. *J Clin Neurol* 2011;7:115-27.
109. Wingerchuk DM, Pittock SJ, Lucchinetti CF et al. A secondary progressive clinical course is uncommon in neuromyelitis optica. *Neurology* 2007;68:603-5.
110. Pittock SJ, Lennon VA, Krecke K et al. Brain abnormalities in neuromyelitis optica. *Arch Neurol* 2006;63:390-396.
111. Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ et al. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology* 2006;66:1485-1489.
112. Ketelslegers IA, Modderman PW, Vennegoor A et al. Antibodies against aquaporin-4 in neuromyelitis optica: Distinction between recurrent and monophasic patients. *Mult. Scler* 2011;17:1527-1530.
113. Jarius S., Wildemann B. AQP4 antibodies in neuromyelitis optica: Diagnostic and pathogenetic relevance. *Nat Rev Neurol* 2010;6:383-392.
114. Wingerchuk DM, Weinshenker BG. Neuromyelitis optica. *Curr Treat Options Neurol* 2008;10:55-66.
115. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983;33:1444-52.
116. Cutter GR, Baier ML, Rudick RA et al. Development of a multiple sclerosis functional composite as a clinical trial outcome measure. *Brain* 1999;122:871-82.
117. Confavreux C, Vukusic S, Adeleine P. Early clinical predictors and progression of irreversible disability in multiple sclerosis: an amnesic process. *Brain* 2003;126:770-82.
118. Eriksson M, Andersen O, Runmarker B. Long-term follow up of patients with clinically isolated syndromes, relapsing-remitting and secondary progressive multiple sclerosis. *Mult Scler* 2003;9:260-74.
119. Krupp LB, Banwell B, Tenenbaum S. Consensus definitions proposed for pediatric multiple sclerosis and related disorders. *Neurology* 2007;68:S7-S12.
120. Simone IL, Carrara D. Course and prognosis in early-onset MS: Comparison with adult-onset forms. *Neurology* 2002;59:1922-8.
121. Mikaeloff Y, Suissa S. First episode of acute CNS inflammatory demyelination in childhood: Prognostic factors for multiple sclerosis and disability. *J Pediatr* 2004;144:246-52.
122. Neuteboom RF, Boon M. Prognostic factors after a first attack of inflammatory CNS demyelination in children. *Neurology* 2008;71:967-73.
123. Ozakbas S, Idiman E, Baklan B. Childhood and juvenile onset multiple sclerosis: Clinical and paraclinical features. *Brain Dev* 2003;25:233-6.
124. Scalfari A, Neuhaus A, Daumer M et al. Age and disability accumulation in multiple sclerosis. *Neurology* 2011;77:1246-52.
125. Barkhof F, Filippi M, Miller DH et al. Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Brain* 1997;120:2059-69.
126. McDonald WI, Compston A. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001;50:121-7.
127. Polman CH, Reingold SC, Edan G et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". *Ann Neurol* 2005;58:840-6.
128. Polman CH, Reingold SC, Banwell B et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol* 2011;69:292-302.

129. Swanton JK, Rovira A, Tintore M. MRI criteria for multiple sclerosis in patients presenting with clinically isolated syndromes: a multicentre retrospective study. *Lancet Neurol* 2007;6:677-86.
130. Rovira A, Leon A. MR in the diagnosis and monitoring of multiple sclerosis: an overview. *Eur J Radiol* 2008;67:409-14.
131. Simon JH, Li D, Traboulsee A. Standardized MR imaging protocol for multiple sclerosis: Consortium of MS centers consensus guidelines. *Am J Neuroradiol* 2006;27:455-61.
132. Bruck W, Bitsch A, Kolenda. Inflammatory central nervous system demyelination: correlation of magnetic resonance imaging findings with lesion pathology. *Ann Neurol* 1997;42:783-793.
133. Fu Y, Talavage TM, Cheng JX. New imaging techniques in the diagnosis of multiple sclerosis. *Expert Opin Med Diagn* 2008;2:1055-65.
134. Kutzelnigg A, Lucchinetti CF, Stadelmann C et al. Cortical demyelination and diffuse white matter injury in multiple sclerosis. *Brain* 2005;128:2705-12.
135. Chard D, Miller D. Grey matter pathology in clinically early multiple sclerosis: evidence from magnetic resonance imaging. *J Neurol Sci* 2009;282:5-11.
136. Hulst HE, Geurts JJ. Gray matter imaging in multiple sclerosis: what have we learned? *BMC Neurol* 2011;11:153.
137. Kutzelnigg A, Faber-Rod JC, Bauer J et al. Widespread demyelination in the cerebellar cortex in multiple sclerosis. *Brain Pathol* 2007;17:38-44.
138. Vercellino M, Masera S, Lorenzatti M et al. Demyelination, inflammation, and neurodegeneration in multiple sclerosis deep gray matter. *J Neuropathol Exp Neurol* 2009;68:489-502.
139. Gilmore CP, Donaldson I, Bo L et al. Regional variations in the extent and pattern of grey matter demyelination in multiple sclerosis: a comparison between the cerebral cortex, cerebellar cortex, deep grey matter nuclei and the spinal cord. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80:182-187.
140. Sahraian MA, Radue EW, Haller S, Kappos L. Black holes in multiple sclerosis: definition, evolution, and clinical correlations. *Acta Neurol Scand* 2010;122:1-8.
141. Cotton F, Weiner HL, Jolesz FA et al. MRI contrast uptake in new lesions in relapsing-remitting MS followed at weekly intervals. *Neurology* 2003;60:640-46.
142. Bot JC, Barkhof F, Lycklama A et al. Differentiation of multiple sclerosis from other inflammatory disorders and cerebrovascular disease: value of spinal MR imaging. *Radiology* 2002;223:46-56.
143. Lycklama G, Thompson A, Filippi M et al. Spinal-cord MRI in multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2003;2:555-62.
144. Benedict R, Bruce JM, Dwyer MG. Neocortical Atrophy, Third Ventricular Width and Cognitive Dysfunction in Multiple Sclerosis. *Arch Neurol* 2006;63:1301-1306.
145. Audoin B, Ibarrola D. Onset and underpinnings of white matter atrophy at the very early stage of multiple sclerosis a two year longitudinal MRI/MRSI study of corpus callosum. *Mult Scler* 2007;13:41-51.
146. Fisniku LK, Chard DT, Jackson JS. Gray matter atrophy is related to long term disability in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2008;64:247-54.
147. Rashid W, Davies GR, Chard DT. Increasing cord atrophy in early relapsing-remitting multiple sclerosis: a 3 year study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:51-5.
148. Horsfield MA, Sala S, Neema M et al. Rapid semi-automatic segmentation of the spinal cord from magnetic resonance images: application in multiple sclerosis. *Neuroimage* 2010;50:446-55.
149. Mann RS, Constantinescu CS, Tench CR. Upper cervical spinal cord cross-sectional area in relapsing remitting multiple sclerosis: application of a new technique for measuring cross-sectional area on magnetic resonance images. *J Magn Reson Imaging* 2007;26:61-65.
150. Arora A, Neema M, Stankiewicz J et al. Regional and whole spinal cord atrophy in multiple sclerosis. Annual Meeting of the American Academy of Neurology 2008.
151. Fox RJ, Beall E, Bhattacharyya P et al. Advanced MRI in multiple sclerosis: current status and future challenges. *Neurol Clin* 2011;29:357-80.

152. Tourdias T, Brochet B, Petry KG, Dousset V. Magnetic resonance imaging of central nervous system inflammation. *Rev Neurol* 2009;165:S77-87.
153. Sajja BR, Wolinsky JS, Narayana PA. Proton magnetic resonance spectroscopy in multiple sclerosis. *Neuroimaging Clin N Am* 2009;19:45-58.
154. Ranjeva JP, Audoin B, Au Duong MV, Ibarrola D et al. Local tissue damage assessed with statistical mapping analysis of brain magnetization transfer ratio: relationship with functional status of patients in the earliest stage of multiple sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005;26:119-27.
155. Rovaris M, Gass A, Bammer R. Diffusion MRI in multiple sclerosis. *Neurology* 2005;65:1526-32.
156. Inglese M, Bester M. Diffusion imaging in multiple sclerosis: research and clinical implications. *NMR Biomed* 2010;23:865-72.
157. Alexander AL, Lee JE, Lazar M, Field AS. Diffusion tensor imaging of the brain. *Neurotherapeutics* 2007;4:316-29.
158. Skup M. Longitudinal fMRI analysis: A review of methods. *Stat Interface* 2010;3:232-252.
159. Helekar SA, Shin JC, Mattson BJ et al. Functional brain network changes associated with maintenance of cognitive function in multiple sclerosis. *Front Hum Neurosci* 2010;4:219.
160. Pantano P, Mainero C, Caramia F. Functional brain reorganization in multiple sclerosis: evidence from fMRI studies. *Neurology* 2007;69:1942-52.
161. Freedman MS, Thompson EJ, Deisenhammer F et al. Recommended standard of cerebrospinal fluid analysis in the diagnosis of multiple sclerosis: a consensus statement. *Arch Neurol* 2005;62:865-70.
162. Villar LM, Masjuan J et al. Intrathecal IgM synthesis is a prognostic factor in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2003;53:222-6.
163. Mandrioli J, Sola P, Bedin R et al. A multifactorial prognostic index in multiple sclerosis. Cerebrospinal fluid IgM oligoclonal bands and clinical features to predict the evolution of the disease. *J Neurol* 2008;255:1023-31.
164. Jung P, Beyerle A, Ziemann U. Multimodal evoked potentials measure and predict disability progression in early relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler* 2008;14:553-6.
165. Syc SB, Warner CV, Hiremath GS et al. Reproducibility of high-resolution optical coherence tomography in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2010;16:829-39.
166. Siger M, Dziegielewska K, Jasek L et al. Optical coherence tomography in multiple sclerosis: thickness of the retinal nerve fiber layer as a potential measure of axonal loss and brain atrophy. *J Neurol* 2008;255:1555-60.
167. Miller DH, Weinshenker BG, Filippi M et al. Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis: a consensus approach. *Mult Scler* 2008;14:1157-74.
168. Miller DM, Weinstock-Guttman B, Béthoux F et al. A meta-analysis of methylprednisolone in recovery from multiple sclerosis exacerbations. *Mult Scler* 2000;6:267-73.
169. Goodin DS, Frohman EM, Garmany GP Jr et al. Disease modifying therapies in multiple sclerosis: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the MS Council for Clinical Practice Guidelines. *Neurology* 2002;58:169-78.
170. Wingerchuk DM, Weinshenker BG. Neuromyelitis optica. *Curr Treat Options Neurol* 2008;10:55-66.
171. Fox RJ, Kinkel RP. High-dose methylprednisolone in the treatment of multiple sclerosis. In: Cohen JA, Rudick RA, eds. *Multiple Sclerosis Therapeutics*, 3<sup>rd</sup> edition. London, UK: Informa Healthcare 2007:515-533.
172. Beck RW, Cleary PA, Anderson MM et al. A randomized, controlled trial of corticosteroids in the treatment of acute optic neuritis. The Optic Neuritis Study Group. *N Engl J Med* 1992;326:581-8.
173. Martinelli V, Rocca MA, Annovazzi P et al. A short-term randomized MRI study of high-dose oral vs intravenous methylprednisolone in MS. *Neurology* 2009;73:1842-8.
174. Sellner J, Boggild M, Clanet M et al. EFNS guidelines on diagnosis and management of neuromyelitis optica. *Eur J Neurol* 2010;17:1019-1032.

175. Argyriou AA, Makris N. Neuromyelitis optica: a distinct demyelinating disease of the central nervous system. *Acta Neurol Scand* 2008;118:209–217.
176. Weinstock-Guttman B, Ramanathan M, Lincoff N et al. Study of mitoxantrone for the treatment of recurrent neuromyelitis optica (Devic disease). *Arch Neurol* 2006;63:957–963.
177. Jacob A, Matiello M, Weinshenker BG et al. Treatment of neuromyelitis optica with mycophenolate mofetil: retrospective analysis of 24 patients. *Arch Neurol* 2009;66:1128–1133.
178. Cree BA, Lamb S, Morgan K et al. An open label study of the effects of rituximab in neuromyelitis optica. *Neurology* 2005;64:1270–1272.
179. Jacob A, Weinshenker BG, Violich I et al. Treatment of neuromyelitis optica with rituximab: retrospective analysis of 25 patients. *Arch Neurol* 2008;65:1443–1448.
180. Dhib-Jalbut S. Mechanisms of action of interferons and glatiramer acetate in multiple sclerosis. *Neurology* 2002;58:S3-9.
181. Comi G, Filippi M, Wolinsky JS. European/Canadian multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study of the effects of glatiramer acetate on magnetic resonance imaging--measured disease activity and burden in patients with relapsing multiple sclerosis. European/Canadian Glatiramer Acetate Study Group. *Ann Neurol* 2001;49(3):290-7.
182. Comi G, Martinelli V, Rodegher M et al. Effect of glatiramer acetate on conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndrome (PreCISE study): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009;374:1503-11.
183. Fontoura P, Garren H. Multiple sclerosis therapies: molecular mechanisms and future. *Results Probl Cell Differ* 2010;51:259-85.
184. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group and The University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. Interferon beta-1b in the treatment of multiple sclerosis: final outcome of the randomized controlled trial. *Neurology* 1995;45:1277-85.
185. PRISMS Study Group and the University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. PRISMS-4: Long-term efficacy of interferon-beta-1a in relapsing MS. *Neurology* 2001;56:1628-36.
186. Olek MJ. Treatment of progressive multiple sclerosis in adults. <http://www.uptodate.com>. last updated: Jun 5, 2013.
187. Mikol DD, Barkhof F, Chang P et al. Comparison of subcutaneous interferon beta-1a with glatiramer acetate in patients with relapsing multiple sclerosis (the REBif vs Glatiramer Acetate in Relapsing MS Disease [REGARD] study): a multicentre, randomised, parallel, open-label trial. *Lancet Neurol* 2008;7:903-14.
188. O'Connor P, Filippi M, Arnason B et al. 250 microg or 500 microg interferon beta-1b versus 20 mg glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis: a prospective, randomised, multicentre study. *Lancet Neurol* 2009;8:889-97.
189. Durelli L, Verdun E, Barbero P et al. Every-other-day interferon beta-1b versus once-weekly interferon beta-1a for multiple sclerosis: results of a 2-year prospective randomised multicentre study (INCOMIN). *Lancet* 2002;359:1453-60.
190. Schwid SR, Thorpe J, Sharief M et al. Enhanced benefit of increasing interferon beta-1a dose and frequency in relapsing multiple sclerosis: the EVIDENCE Study. *Arch Neurol* 2005;62:785-92.
191. Goodin DS, Frohman EM, Hurwitz B et al. Neutralizing antibodies to interferon beta: assessment of their clinical and radiographic impact: an evidence report: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2007;68:977-84.
192. Burks JS, Noronha A. Guidelines on use of anti-IFN- $\beta$  antibody measurements in multiple sclerosis: report of an EFNS Task Force on IFN- $\beta$  antibodies in multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2007;14:e8-9.
193. Ransohoff RM. Natalizumab for multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2007;356:2622-9.
194. Rudick RA, Polman CH. Current approaches to the identification and management of breakthrough disease in patients with multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2009;8:545-59.
195. Cohen JA, Imrey PB, Calabresi PA et al. Results of the Avonex Combination Trial (ACT) in relapsing-remitting MS. *Neurology* 2009;72:535-41.

196. Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group (MSTCG): Basic and escalating immunomodulatory treatments in multiple sclerosis: current therapeutic recommendations. *J Neurol* 2008;255:1449-63.
197. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006;354:899-910.
198. Miller DH, Soon D, Fernando KT et al. MRI outcomes in a placebo-controlled trial of natalizumab in relapsing MS. *Neurology* 2007;68:1390-401.
199. Rudick RA, Stuart WH, Calabresi PA et al. Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006;354:911-23.
200. Calabresi PA, Giovannoni G, Confavreux C et al. The incidence and significance of anti-natalizumab antibodies: results from AFFIRM and SENTINEL. *Neurology* 2007;69:1391-403.
201. Yousry TA, Major EO, Ryschkewitsch C et al. Evaluation of patients treated with natalizumab for progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl J Med* 2006;354:924-33.
202. Foley J. Recommendations for the selection, treatment, and management of patients utilizing natalizumab therapy for multiple sclerosis. *Am J Manag Care* 2010;16:S178-83.
203. Bozic C, Richman S, Plavina T et al. Anti-John Cunningham virus antibody prevalence in multiple sclerosis patients: baseline results of STRATIFY-1. *Ann Neurol* 2011;70:742-50.
204. Kappos L, Bates D, Hartung HP et al. Natalizumab treatment for multiple sclerosis: recommendations for patient selection and monitoring. *Lancet Neurol* 2007;6:431-41.
205. Khatiri BO, Man S, Giovannoni G et al. Effect of plasma exchange in accelerating natalizumab clearance and restoring leukocyte function. *Neurology* 2009;72:402-9.
206. Rinaldi F, Perini P, Calabrese M et al. Severe relapses after the first infusion of natalizumab in active relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler* 2009;15:1359-62.
207. Hartung HP, Gonsette R, König N et al. Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, double-blind, randomised, multicentre trial. *Lancet* 2002;360:2018-25.
208. Krapf H, Morrissey SP, Zenker O et al. Effect of mitoxantrone on MRI in progressive MS: results of the MIMS trial. *Neurology* 2005;65:690-5.
209. Cohen BA, Mikol DD. Mitoxantrone treatment of multiple sclerosis: safety considerations. *Neurology* 2004;63:S28-32.
210. Strotmann JM, Spindler M, Weilbach FX et al. Myocardial function in patients with multiple sclerosis treated with low-dose mitoxantrone. *Am J Cardiol* 2002;89:1222-5.
211. Avasarala JR, Cross AH, Clifford DB et al. Rapid onset mitoxantrone-induced cardiotoxicity in secondary progressive multiple sclerosis. *Mult Scler* 2003;9:59-62.
212. Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group (MSTCG). Basic and escalating immunomodulatory treatments in multiple sclerosis: current therapeutic recommendations. *J Neurol* 2008;255:1449-63.
213. Brassat D, Recher C, Waubant E et al. Therapy-related acute myeloblastic leukemia after mitoxantrone treatment in a patient with MS. *Neurology* 2002;59:954-5.
214. Ghalie RG, Mauch E, Edan G et al. A study of therapy-related acute leukaemia after mitoxantrone therapy for multiple sclerosis. *Mult Scler* 2002;8:441-5.
215. Goodin DS. Disease-modifying therapy in multiple sclerosis: update and clinical implications. *Neurology* 2008;71:S8-13.
216. Neuhaus O, Kieseier BC, Hartung HP. Immunosuppressive agents in multiple sclerosis. *Neurotherapeutics* 2007;4:654-60.
217. Kappos L, Radue EW, O'Connor P et al. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010;362:387-401.
218. Cohen JA, Barkhof F, Comi G et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010;362:402-15.
219. Cohen JA, Chun J. Mechanisms of fingolimod's efficacy and adverse effects in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2011;69:759-77.
220. Giovannoni G, Comi G, Cook S. A placebo controlled trial of oral cladribine for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010;362:416-426.
221. Comi G, Jeffery D, Kappos L et al. Placebo-controlled trial of oral laquinimod for multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2012;366:1000-9.

222. TeavaPharma. Results of Phase III Bravo trial. <http://www.tevapharm.com/en-US/Media/News/Pages/Bravo.aspx>. Accessed March 9, 2012.
223. Gold R. Oral Therapies for Multiple Sclerosis: A Review of Agents in Phase III Development or Recently Approved. *CNS Drugs* 2011;25:37-52.
224. O'Connor P, Wolinsky JS, Confavreux C et al. Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2011;365:1293-303.
225. <http://www.medscape.com/viewarticle/803177>.
226. Kappos L, Gold R, Miller DH. Efficacy and safety of oral fumarate in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis : a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled phase IIb study. *Lancet* 2008;372:1463-1472.
227. Biogen Idec. Biogen Idec announces positive top-line results from the first phase 3 trial investigating oral bg-12 (dimethyl fumarate) in multiple sclerosis. [www.biogenidec.com/press\\_release\\_details.aspx?ID=5981&ReqId=1548648](http://www.biogenidec.com/press_release_details.aspx?ID=5981&ReqId=1548648). Accessed March 9, 2012.
228. Klotz L, Meuth SG, Wiendl H. Immune mechanisms of new therapeutic strategies in multiple sclerosis-A focus on alemtuzumab. *Clin Immunol* 2012 Jan;142:25-30.
229. Coles A, Brinar V, Arnold DL et al. Efficacy and Safety Results from CARE-MS I: a Phase 3 study comparing alemtuzumab and interferon beta-1. Abstract presented at ECTRIMS 2011.
230. Genzyme. Genzyme announces successful Phase III results for alemtuzumab in multiple sclerosis. [www.businesswire.com/news/genzyme/20111113005072/en](http://www.businesswire.com/news/genzyme/20111113005072/en). Last updated November 14,2011. Accessed March 9, 2012.
231. <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01064401>.
232. Kappos L, Polman C, Pozzilli C et al. Final analysis of the European multicenter trial on IFN beta-1b in secondary-progressive MS. *Neurology* 2001;57:1969-75.
233. Cohen JA, Cutter GR, Fischer JS et al. Benefit of interferon beta-1a on MSFC progression in secondary progressive MS. *Neurology* 2002;59:679-87.
234. Wolinsky JS, Narayana PA, O'Connor P et al. Glatiramer acetate in primary progressive multiple sclerosis: results of a multinational, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Neurol* 2007;61:14-24.
235. Hawker K, O'Connor P, Freedman MS et al. Rituximab in patients with primary progressive multiple sclerosis: results of a randomized double-blind placebo-controlled multicenter trial. *Ann Neurol* 2009;66:460-71.
236. Frohman EM, Brannon K et al. Mycophenolate mofetil in multiple sclerosis. *Clin Neuropharmacol* 2004;27:80-3.
237. Smith DR, Weinstock-Guttman B, Cohen JA et al. A randomized blinded trial of combination therapy with cyclophosphamide in patients-with active multiple sclerosis on interferon beta. *Mult Scler* 2005;11(5):573-82.
238. Ness JM, Chabas D, Sadovnick AD et al. Clinical features of children and adolescents with multiple sclerosis. *Neurology* 2007;68:S37-45.
239. Waldman AT, Gorman MP, Rensel MR et al. Management of pediatric central nervous system demyelinating disorders: consensus of United States neurologists. *J Child Neurol* 2011;26:675-82.
240. Rivera FJ, Aigner L. Adult mesenchymal stem cell therapy for myelin repair in multiple sclerosis. *Biol Res* 2012;45:257-68.
241. Luessi F, Siffrin V, Zipp F. Neurodegeneration in multiple sclerosis: novel treatment strategies. *Expert Rev Neurother* 2012;12:1061-76.
242. Van Asch P. Impact of mobility impairment in multiple sclerosis 2 - patient perspectives. *Eur Neurol Rev* 2011;6:115-20.
243. Scalfari A, Neuhaus A, Degenhardt A et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study 10: relapses and long-term disability. *Brain* 2010;133:1914-29.
244. Yamamoto D, Campbell JD. Cost-Effectiveness of Multiple Sclerosis Disease-Modifying Therapies: A Systematic Review of the Literature. *Autoimmune Dis* 2012.
245. Salter AR, Cutter GR, Tyry T et al. Impact of loss of mobility on instrumental activities of daily living and socioeconomic status in patients with MS. *Curr Med Res Opin* 2010;26:493-500.

246. FAMPYRA Summary of Product Characteristics July 2011.
247. Goodman AD, Brown TR, Krupp LB et al. Sustained-release oral fampridine in multiple sclerosis: a randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet* 2009;373:732-8.
248. Goodman AD, Brown TR, Edwards KR et al. A phase 3 trial of extended release oral dalfampridine in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2010;68:494-502.
249. Wood B, van der Mei IA, Ponsonby AL et al. Prevalence and concurrence of anxiety, depression and fatigue over time in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2013;19:217-24.
250. De Sa JC, Airas L, Bartholome E et al. Symptomatic therapy in multiple sclerosis: a review for a multimodal approach in clinical practice. *Ther Adv Neurol Disord* 2011;4:139-68.
251. Shaygannejad V, Janghorbani M et al. Comparison of the effect of aspirin and amantadine for the treatment of fatigue in multiple sclerosis: a randomized, blinded, crossover study. *Neurol Res* 2012;34:854-8.
252. Brown JN, Howard CA, Kemp DW. Modafinil for the treatment of multiple sclerosis-related fatigue. *Ann Pharmacother* 2010;44:1098-103.
253. Wingerchuk DM, Benarroch EE, O'Brien PC, et al. A randomized controlled crossover trial of aspirin for fatigue in multiple sclerosis. *Neurology*. 2005;64(7):1267-9.
254. Seland TP, Brunette J, Clesson IM et al. Clinical Practice Guidelines: Urinary Dysfunction and Multiple Sclerosis. Multiple Sclerosis council for Clinical Practice Guidelines, 1999. Consortium of MS Centers. [mscare.org/cmssc/index.php](http://mscare.org/cmssc/index.php). Accessed March 9, 2012.
255. Cruz F, Herschorn S, Aliotta P et al. Efficacy and safety of onabotulinumtoxinA in patients with urinary incontinence due to neurogenic detrusor overactivity: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Urol* 2011;60:742-50.
256. Martens FM, Heesakkers JP, Rijkhoff NJ. Surgical access for electrical stimulation of the pudendal and dorsal genital nerves in the overactive bladder: a review. *J Urol* 2011;186:798-804.
257. Yablon SA, Brin MF, VanDenburgh AM et al. Dose response with onabotulinumtoxinA for post-stroke spasticity: a pooled data analysis. *Mov Disord* 2011;26:209-15.
258. Kappos L, Freedman MS, Polman CH et al. Long-term effect of early treatment with interferon beta-1b after a first clinical event suggestive of multiple sclerosis: 5-year active treatment extension of the phase 3 BENEFIT trial. *Lancet Neurol* 2009;8:987-97.
259. Patti F, Amato MP, Bastianello S et al. Effects of immunomodulatory treatment with subcutaneous interferon beta-1a on cognitive decline in mildly disabled patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler* 2010;16:68-77.
260. Montalban X, Rio J. Interferons and cognition. *J Neurol Sci* 2006;245:137-40.
261. Schwid SR et al. Copaxone Study Group. Cognitive function in relapsing multiple sclerosis: minimal changes in a 10-year clinical trial. *J Neurol Sci* 2007;255:57-63.
262. Villoslada P, Arrondo G, Sepulcre J et al. Memantine induces reversible neurologic impairment in patients with MS. *Neurology* 2009;72:1630-3.
263. Ghaffar O, Feinstein A. The neuropsychiatry of multiple sclerosis: a review of recent developments. *Curr Opin Psychiatry* 2007;20:278-85.
264. Panitch HS, Thisted RA, Smith RA et al. Randomized, controlled trial of dextromethorphan/quinidine for pseudobulbar affect in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2006;59:780-7.
265. Pioro EP, Brooks BR, Cummings J et al. Dextromethorphan plus ultra low-dose quinidine reduces pseudobulbar affect. *Ann Neurol* 2010;68:693-702.
266. Confavreux C, Hutchinson M, Hours MM et al. Rate of pregnancy-related relapse in multiple sclerosis. Pregnancy in Multiple Sclerosis Group. *N Engl J Med* 1998;339:285-91.
267. Dahl J, Myhr KM, Daltveit AK et al. Pregnancy, delivery, and birth outcome in women with multiple sclerosis. *Neurology* 2005;65:1961-3.
268. Langer-Gould A, Huang SM, Gupta R et al. Exclusive breastfeeding and the risk of postpartum relapses in women with multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2009;66:958-963.
269. Unver V, Betul B et al. An analysis of the fatigue related factors and coping strategies in multiple sclerosis patients. *European Journal of Internal Medicine* 2011;22:S1-S112.
270. Lazarus RS. Psychological stress and coping in adaptation and illness. *Int J Psychiatry Med* 1974;5:321-33.



271. Lazarus R, Folkman S. *Stress, Appraisal and Coping*. Springer, New York 1984.
272. Skinner EA, Edge K, Altman J, Sherwood H. Searching for the structure of coping: a review and critique of category systems for classifying ways of coping. *Psychol Bull* 2003;129:216-69
273. Eisenberg N, Valiente C, Sulik MJ. How the study of regulation can inform the study of coping. *New Dir Child Adolesc Dev* 2009;124:75-86.
274. Monnier J, Cameron RP, Hobfoll SE, Gribble JR. Direct and crossover effects of prosocial and antisocial coping behaviors. *J Fam Psychol* 2000;14:570-84.
275. Ptacek JT, Smith RE, Raffety BD, Lindgren KP. Coherence and transsituational generality in coping: the unity and the diversity. *Anxiety Stress Coping* 2008;21:155-72.
276. Selye H, Fortier C. Adaptive reactions to stress. *Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis* 1949;29:3-18.
277. Seltzer JG. Stress and the general adaptation syndrome or the theories and concepts of Hans Selye. *J Fla Med Assoc*. 1952;38(7):481-5.
278. Mircea M. *Stres si apărare psihică*. Ed. Presa Universitara Clujana. 1997, 215 pp.
279. Băban A, Derevenco P, Coasan A. Some psychological features of children and youth in Romania. In Saklofaske D. si Eysenck S. *Individual Differences in Children and Adolescent*, Hodder & Staughton, London 1998;182-195.
280. Endler NS, Parker JDA, Summerfelt LJ. Coping with health problems:developing a reliable and valid multidimensional measure. *Psychol Assess* 1998;10:195–205.
281. Chneiweiss L, Tanneau E. *Cum să ne eliberăm de trac*, Editura Trei, București 2006.
282. Centers for Disease Control. Disability. Retrieved on April 19, 2006, from <http://www.cdc.gov/std/nchs/fastats/disable.htm>
283. Montel SR, Bungener C. Coping and quality of life in one hundred and thirty five subjects with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2007;13:393-401.
284. Marrie RA, Horwitz RI. Emerging effects of comorbidities on multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2010;9:820–8.
285. Stuifbergen AK, Blozis SA, Harrison TC et al. Exercise, functional limitations, and quality of life: A longitudinal study of persons with multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil* 2006;87:935–43.
286. Veugelers PJ, Fisk JD, Brown MG et al. Disease progression among multiple sclerosis patients before and during a disease-modifying drug program: a longitudinal population-based evaluation. *Mult Scler* 2009;15:1286–94.
287. McCabe MP. Mood and self-esteem of persons with multiple sclerosis following an exacerbation. *J Psychosom Res* 2005;59:161–6.
288. Goretta B, Portaccio E, Zipoli V et al. Coping strategies, cognitive impairment, psychological variables and their relationship with quality of life in multiple sclerosis. *Neurol Sci* 2010;31:S227-30.
289. Dennison L, Moss-Morris R, Chalder T. A review of psychological correlates of adjustment in patients with multiple sclerosis. *Clin Psychol Rev* 2009;29:141-53.
290. José Sá M. Psychological aspects of multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg* 2008;110:868-77.
291. Ehrensperger MM, Grether A, Romer G et al. Neuropsychological dysfunction, depression, physical disability, and coping processes in families with a parent affected by multiple sclerosis. *Mult Scler* 2008;14:1106-12.
292. Goretta B, Portaccio E, Zipoli V et al. Coping strategies, psychological variables and their relationship with quality of life in multiple sclerosis. *Neurol Sci* 2009;30:15-20.
293. Bocoș M. *Cercetarea pedagogică. Suporturi teoretice și metodologice*, Editura Casa Cărții de Știință, Cluj-Napoca 2003.
294. Opreș L. *Imagistica cerebrală prin rezonanță magnetică*. Editura Solness, Timisoara, 2004.
295. <http://www.xinapse.com/Manual/index.html>.
296. Ashburner J. Another MRI bias correction approach; 8th International Conference on Functional Mapping of the Human Brain. Japan 25-28 september 2002.
297. Sajja BR, Datta S, He R et al. Unified approach for multiple sclerosis lesion segmentation on brain MRI. *Ann Biomed Eng* 2006;34:142-51.

298. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983;33:1444-1452.
299. Weinshenker BG, Bass B, Rice GP et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. I. Clinical course and disability. *Brain* 1989;112:133-46.
300. Fischer JS, Jak AJ, Kniker JE, Rudick RA. Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC). Administration and scoring manual revised, October 2001.
301. Hobfoll SE, Dunahoo CL, Ben-Porath Y, Monnier J. Gender and coping: the dual-axis model of coping. *Am J Community Psychol* 1994;22:49-82.
302. Budău O, Albu M. Scala de abordare strategică a coping-ului–SACS, Editura ASCR. Cluj Napoca 2010.
303. Snow SJ. *Operations Without Pain: The Practice and Science of Anaesthesia in Victorian Britain*. Basingstoke, Palgrave Macmillan 2006.
304. Popa M. *Statistici multivariate aplicate în psihologie*. Editura Polirom. Iași 2010.
305. Scalfari A, Neuhaus A, Daumer M et al. Age and disability accumulation in multiple sclerosis. *Neurology* 2011;77:1246-52.
306. Brex PA, Ciccarelli O, O'Riordan JI et al. A longitudinal study of abnormalities on MRI and disability from multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2002;346:158-64.
307. 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.
308. Cohen JA, Cutter GR, Fischer JS et al. Use of the multiple sclerosis functional composite as an outcome measure in a phase 3 clinical trial. *Arch Neurol* 2001;58:961-7.
309. Paolicelli D, Drenzo V, Trojano M. Review of interferon beta-1b in the treatment of early and relapsing multiple sclerosis. *Biologics* 2009;3:369-76.
310. Orbach R, Zhao Z, Wang YC et al. Comparison of disease activity in SPMS and PPMS in the context of multicenter clinical trials. *PLoS One* 2012;7:e45409.
311. Tedeholm H, Lycke J, Skoog B et al. Time to secondary progression in patients with multiple sclerosis who were treated with first generation immunomodulating drugs. *Mult Scler* 2013;19(6):765-74.
312. Sicotte NL. Neuroimaging in multiple sclerosis: neurotherapeutic implications. *Neurotherapeutics* 2011 Jan;8:54-62.
313. Rudick RA, Lee JC, Simon J, Fisher E. Significance of T2 lesions in multiple sclerosis: A 13-year longitudinal study. *Ann Neurol* 2006;60:236-42.
314. Agosta F, Absinta M, Sormani MP et al. In vivo assessment of cervical cord damage in MS patients: a longitudinal diffusion tensor MRI study. *Brain* 2007;130: 2211–19.
315. Tintore M, Rovira A, Rio J et al. Baseline MRI predicts future attacks and disability in clinically isolated syndromes. *Neurology* 2006;67:968–72.
316. Scalfari A, Neuhaus A, Degenhardt A et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study 10: relapses and long-term disability. *Brain* 2010;133:1914–29.
317. Lode K, Larsen JP, Bru E et al. Patient information and coping strategies in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 2007;13:792-799