

Received: 16.11.2009

Accepted: 09.12.2009

Published: 31.12.2009

Zespół zmęzeniowy, depresja i zaburzenia funkcji poznawczych – podstawowe czynniki zmieniające jakość życia chorych ze stwardnieniem rozsianym

Fatigue syndrome, depression and cognitive dysfunction – basic factors changing quality of life of patients with multiple sclerosis

Klinika Neurologii i Epileptologii CMKP. Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Urszula Fiszer

Adres do korespondencji: Witold Palasik, Klinika Neurologii i Epileptologii CMKP, SPSK CMKP im. W. Orłowskiego, ul. Czerniakowska 231, 00-416 Warszawa, tel.: 22 584 13 04, e-mail: witpal3@wp.pl

Praca finansowana ze środków własnych

Streszczenie

Zespół zmęzeniowy, depresja i zaburzenia funkcji poznawczych bardzo często występują u chorych ze stwardnieniem rozsianym. Badań tych zaburzeń nie wykonuje się rutynowo – wymagają czasu i doświadczenia klinicznego. Dolegliwości te mogą pojawiać się na każdym etapie choroby, także wyprzedzając objawy fizyczne, jak również przy zespole klinicznie izolowanym. Niestety, rzadko ulegają remisji. Zespół zmęzeniowy należy do najczęstszych i najpoważniejszych dolegliwości zgłaszanych przez chorych ze stwardnieniem rozsianym. Jest przyczyną poważnego upośledzenia ruchowego i umysłowego, powodując pogłębienie inwalidztwa i pogorszenie jakości życia tych osób. Ponadto jest niezwykle trudny do skutecznego, czyli efektywnego klinicznie, leczenia. Zaburzenia funkcji poznawczych, a zwłaszcza pamięci świeżej, należą do deficytów obserwowanych już w początkowej fazie choroby. Depresja u osób ze stwardnieniem rozsianym jest wynikiem szeregu złożonych procesów. Może wynikać z samej świadomości przewlekłości procesu chorobowego, jak również z braku możliwości wyleczenia i nieprzewidywalnego przebiegu schorzenia lub też być efektem terapii choroby. Depresja jest szczególnie nasiloną w pierwszym etapie, głównie w postaci przebiegającej z rzutami, i wpływa na negatywny odbiór zaburzeń neurologicznych powodujących pojawienie się niesprawności. Nie stwierdzono korelacji pomiędzy kliniczną aktywnością choroby a stopniem zaawansowania wymienionych powyżej zaburzeń. Zespół zmęzeniowy, depresję i zaburzenia funkcji poznawczych częściej obserwuje się w formach przewlekle postępujących choroby, zwłaszcza pierwotnie postępującej, niż w postaci przebiegającej z rzutami, niemniej ostatnio obserwacje te są coraz częściej dyskutowane.

Słowa kluczowe: stwardnienie rozsiane, funkcje poznawcze, depresja, zespół zmęzeniowy, jakość życia

Summary

Fatigue syndrome, depression and cognitive function impairment are very frequent in multiple sclerosis. Investigations of symptoms of these disturbances were not examined routine. They require time and clinical experience. These sufferings can step out on every stage of the disease, also outdistancing physical symptoms, as well in clinically isolated syndrome. Unfortunately, they undergo remission seldom. Fatigue syndrome is one of the most frequent and the most serious problem in multiple sclerosis. It is the cause of serious motor and mental handicap and intellectual, the causing the greater depth the disability and deterioration quality of life. Moreover, it is unusually difficult to clinically effective treatment. The impairment of cognitive functions, and especially the fresh memory, belongs to deficits observed already in initial phase of disease. Depression among the patient with multiple sclerosis is result of many complicated processes. It can be result of chronicity of disease, as also the lack of possibility of effective treatment and the unforeseeable course of the disease or the effect of therapy of disease. Depression is intensified at the beginning of the disease, mainly in the relapsing-remitting form and influences on negative perceptions of neurological symptoms of the disease. It poorly correlates with clinical severity of multiple sclerosis. Fatigue syndrome, depression and cognitive function impairment more often were observed in primary progressive form of the disease than in relapsing-remitting, although this has not been a constant finding.

Key words: multiple sclerosis, cognitive functions, fatigue syndrome, depression, quality of life

Stwardnienie rozsiane (łac. *sclerosis multiplex*, SM) jest chorobą o charakterze autoimmunologicznym. Przebieg kliniczny SM może być bardzo różny. Najczęściej choroba ta przebiega z rzutami i remisjami, niemniej może mieć także charakter pierwotnie postępujący. Etiologia stwardnienia rozsianego pozostaje nieznana – jak dotąd poznaliśmy jedynie niektóre elementy patomechanizmu schorzenia i jego przebieg kliniczny. Patologiczny zespół zmęczeniowy, depresja i zaburzenia funkcji poznawczych należą do bardzo częstych dolegliwości zgłaszanych przez chorych. Zaburzenia te w istotnym stopniu pogarszają codzienne funkcjonowanie, obniżają jakość codziennego życia i znamienne pogłębiają inwalidztwo osób z SM.

ZESPÓŁ ZMĘCZENIOWY

Zespół zmęczeniowy należy do najczęstszych i najpoważniejszych dolegliwości zgłaszanych przez chorych ze stwardnieniem rozsianym. Jest on przyczyną poważnego upośledzenia ruchowego i umysłowego, powodując pogłębienie inwalidztwa i pogorszenie jakości życia tych osób. Ponadto jest niezwykle trudny do skutecznego, czyli efektywnego klinicznie, leczenia. Zespół zmęczeniowy opisywano jako ubytek sił fizycznych i/albo umysłowych⁽¹⁾. Patogeneza zespołu zmęczeniowego do dzisiaj pozostaje mało poznany proces. W 2009 roku ukazał się artykuł Andreassen i wsp.⁽²⁾, w którym autorzy sugerują, że zespół zmęczeniowy jest bardziej nasilony w postaciach pierwotnie postępujących stwardnienia rozsianego niż w zespołach wtórnie postępujących czy przebiegających z rzutami, gdzie może w ogóle nie występować. U chorych z postacią pierwotnie postępującą istotniejszą rolę w pierwotnym zespole zmęczeniowym, w porównaniu ze zmianami w samych mięśniach spowodowanymi nadmierną spastyką lub zmianami metabolicznymi, odgrywa ośrodkowe uszkodzenie obszarów odpowiedzialnych za funkcje ruchowe. Zaburzenia ośrodkowe kontroli napięcia mięśniowego są spowodowane uszkodzeniem korowej kontroli hamowania i wzmacniania ośrodków korowych w czasie wykonywania konkretnego zadania ruchowego. Poza tym patomechanizm obejmuje wpływ prozapalnych cytokin na nasilenie procesu demielinizacyjnego i w efekcie uszkodzenie, a następnie utratę aksonów. Na nasilenie zespołu zmęczeniowego w stwardnieniu rozsianym duży wpływ mają także takie czynniki, jak stopień zaburzeń nastroju, a zwłaszcza w pełni rozwinięta depresja, jak również obecność aktywnej infekcji⁽³⁾.

Na podstawie obserwacji przebiegu zespołu zmęczeniowego w różnych schorzeniach neurologicznych i ogólnoustrojowych stwierdzono, że w patogenezie zespołu zmęczeniowego istotną rolę mogą odgrywać limfocyty B. Poprawa chorych z zespołem zmęczeniowym w przebiegu innych niż SM chorób po leczeniu metotreksatem, który w szczególności powoduje spadek ilości i aktywności limfocytów B, może sugerować ich znaczącą rolę w powstawaniu objawów tego zespołu i mieć istotne znaczenie terapeutyczne w przyszłości⁽⁴⁾.

Przewlekły zespół zmęczeniowy można podzielić na astenię (uczucie zmęczenia mimo niepodjęcia wysiłku, jednocześnie brak sił na podjęcie jakiegokolwiek wysiłku), patolo-

giczną męczliwość (nadmierna męczliwość w czasie wykonywania nawet niewielkiego wysiłku) oraz męczliwość będącą przyczyną pogorszenia w zakresie innych chorobowych objawów stwardnienia rozsianego⁽⁵⁾.

Zaburzenia na tle zespołu zmęczeniowego mogą prowadzić do powstania zaburzeń afektywnych lub też nasilać już istniejące, powodując depresję, zaburzenia snu i pogarszając funkcjonowanie chorych. Dlatego tak istotne przy rozpoznawaniu, a następnie programowaniu leczenia zespołu zmęczeniowego jest rozpoznanie wszystkich czynników powodujących jego wystąpienie. Daje to możliwość bardziej skutecznego leczenia – nie tylko poprzez zmniejszenie objawów zmęczeniowych (co w takich sytuacjach może okazać się mało efektywne), ale także poprzez leczenie pozostałych schorzeń wpływających na powstanie konkretnego obrazu klinicznego, na przykład zastosowanie leków przeciwdepresyjnych. Podobny wpływ może mieć pogorszenie funkcji poznawczych na nasilenie objawów zmęczeniowych – w takich przypadkach (w zależności od stopnia nasilenia tych objawów) należałoby rozważyć dodanie leków poprawiających te zaburzenia, łącznie z zastosowaniem inhibitorów acetylocholinesterazy, jeżeli mamy spełnione kryteria upoważniające do rozpoznania otępienia⁽⁶⁾.

W porównaniu z zespołem zmęczeniowym związanym z innymi chorobami układu nerwowego zespół zmęczeniowy w stwardnieniu rozsianym przebiega ciężiej i nie jest zależny od stopnia niesprawności chorego. Jak już wspomniano, w przypadku zespołu zmęczeniowego u chorych z SM nierzadko obserwujemy zaburzenia afektywne, a nawet zaburzenia funkcji psychicznych, upośledzenie funkcji poznawczych lub zaburzenia nastroju, do zespołu depresyjnego włącznie⁽⁷⁾.

Leczenie podstawowe zespołu zmęczeniowego w SM obejmuje stosunkowo małą ilość leków. W celu doboru odpowiedniego leku należy dokładnie scharakteryzować zespół zmęczeniowy występujący u konkretnego chorego. Trzeba ustalić, czy zespół ma charakter intermitujący, czy stały oraz w jaki sposób wpływa na codzienną aktywność chorego⁽³⁾. Istotne jest wykluczenie świeżej lub zaostrzenie przewlekłej infekcji (stymuluje produkcję prozapalnych cytokin niekorzystnych w patomechanizmie demielinizacji), zwłaszcza z gorączką, co powoduje przegrzanie organizmu i nasila zaburzenia przewodnictwa przez uszkodzony i pozbawiony mieliny akson. Poza tym badania pośmiertne wykazały u wielu chorych z SM uszkodzenie osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej⁽⁸⁾.

Oprócz tego ważne jest wykluczenie innych czynników nasilających zespół zmęczeniowy, takich jak: zaburzenia snu pierwotne lub wtórne (bolesna spastyka, zaburzenia w oddawaniu moczu) powodujące przewlekłą bezsenność, towarzyszące inne choroby, działania niepożądane stosowanych leków, zaburzenia gospodarki wodno-elektrolitowej. Ostatnio jednak rola bezsenności jako przyczyny zespołu zmęczeniowego budzi szereg kontrowersji⁽⁹⁾.

Podstawowym lekiem w większości krajów pozostaje amantadyna, która jednak ze względu na poważne działania niepożądane musi być stosowana ostrożnie, w dawkach powoli wzrastających i pod kontrolą stanu klinicznego. Do pozostałych podstawowych leków stosowanych w zespole zmęczeniowym należą modafinil

(benzhydrylsulfinył acetamide), pemolina (2-amino-5-phenyl-2-oxazolindione) i famprydyna (4-AP) (4-aminopyridine).

Ważną rolę w prowadzeniu chorych z zespołem zmęczeniowym odgrywają aktywność fizyczna, rehabilitacja, psychoterapia oraz unikanie czynników, które mogą nasilać zmęczenie.

ZABURZENIA FUNKCJI POZNAWCZYCH

W stwardnieniu rozsianym mamy do czynienia z bardziej ogólnym procesem chorobowym dotyczącym OUN i prowadzącym do znacznych ubytków morfologicznych, zwłaszcza w obrębie mózgu. Objawiają się one zmniejszeniem objętości mózgowia i występowaniem tzw. czarnych dziur w obrębie mózgu (stwierdzone w obrazach w czasie T1).

Zaburzenia funkcji poznawczych, a zwłaszcza pamięci świeżej, należą do wczesnych deficytów, obserwowanych już w początkowej fazie choroby – nierzadko bywają stwierdzone w okresie, w którym nie odnotowuje się żadnych istotnych deficytów ruchowych, czuciowych lub czynnościowych zaburzeń neurologicznych w zakresie obszarów układu nerwowego⁽¹⁰⁾.

Dopiero ostatnio zauważono, że stopień inwalidztwa w SM zależy również od stopnia zaburzeń funkcji poznawczych, które w kluczowy sposób wpływają na jakość codziennego życia chorych⁽¹¹⁾. Bardzo długo badacze określali tę chorobę jako proces zogniskowany w istocie białej ośrodkowego układu nerwowego – dopiero od paru lat wiemy, że proces patologiczny dotyczy również istoty szarej^(12,13).

Zaburzenia funkcji poznawczych występują u ponad 50% chorych z SM. Do głównych deficytów w zakresie funkcji poznawczych należą: upośledzenie uwagi, spadek szybkości przetwarzania nowych informacji, osłabienie pamięci świeżej⁽¹⁴⁾. W stwardnieniu rozsianym jednym z najczęściej obserwowanych procesów jest stopniowy zanik mózgu, zarówno w zakresie istoty białej, jak i szarej. Szczególną rolę odgrywają tu procesy zachodzące w obrębie wzgórza. Wzgórze jest elementem układu limbicznego i odgrywa istotną rolę w regulacji wielu istotnych funkcji poznawczych. Badania metodą rezonansu magnetycznego wykazują bardzo często zmiany w obrębie wzgórza, stwierdzone w czasie T2. Odnotowywano zmniejszenie gęstości, zmniejszenie metabolizmu, zmiany w strukturze neuronalnej, utratę neuronów, stopniowy zanik. Stopień zmian uszkodzających w obrębie wzgórza koreluje ze stopniem upośledzenia funkcji poznawczych.

O klinicznej istotności cech uszkodzenia funkcji poznawczych w ocenie stanu chorych i prognozowaniu dalszego rozwoju choroby przekonują nas także wyniki dodatkowych badań diagnostycznych, zwłaszcza metodą rezonansu magnetycznego⁽¹⁵⁾. Wydaje się, iż kumulacja zmian w istocie szarej, stwierdzanych w obrazie NMR w czasie T2, stanowi istotny wskaźnik przejścia choroby z postaci rzutowej w postać wtórnie postępującą, a nawet uważa się, że dopiero zmiany pojawiające się w istocie szarej odpowiadają za wystąpienie szeregu deficytów neurologicznych prowadzących do pojawienia się niesprawności neurologicznej. Jest to jednocześnie związane ze stopniowym zanikiem kory mózgowej. Taki proces jest silnie powiązany ze znaczącym pogorszeniem sprawności funkcji poznawczych⁽¹⁶⁾. Porównując pacjentów z postacią pierwotnie

postępującą (PP) z chorymi, u których obserwowano postać wtórnie postępującą (SP), zauważono, że zaburzenia funkcji poznawczych w grupie chorych z PP występują wcześniej, tzn. w krótszym czasie od wystąpienia pierwszych objawów choroby. Poza tym mają nieznacznie głębszy charakter i dotyczą głównie pogorszenia pamięci świeżej, fluencji słownej, zdolności do przyswajania nowej wiedzy. Jednocześnie pomiędzy badanymi grupami nie obserwowano różnicy w stopniu niesprawności mierzonej w skali EDSS⁽¹⁷⁾. Przedstawione w 2009 roku badania nad korelacją zaburzeń funkcji poznawczych z obrazem uzyskiwanym metodą rezonansu magnetycznego (NMR) wykazały istnienie związku między zmianami określonych funkcji poznawczych a obrazem NMR. Zmiany w testach słownych (zapamiętywanie listy słów, skojarzonych par wyrazów) i wzrokowo-przestrzennych korelują z objętością zmian hipointensywnych w czasie T1 i hiperintensywnych w czasie T2. W przypadku obecności zmian w istocie szarej, istocie białej i objętości mózgu obserwowane są odchylenia w testach na fluencję słowną. Z drugiej strony w takich przypadkach nie obserwowano korelacji z objętością zmian. Zaburzenia funkcji wykonawczych i zdolności do koncentracji wykazują zależność z objętością zmian w czasie T1 i T2, zmianami w istocie białej i objętością mózgu. Nie odnotowano jakichkolwiek korelacji pomiędzy zmianami wzmacniającymi się po podaniu gadolinu w czasie T1 a testami oceniającymi funkcje poznawcze⁽¹⁸⁾. Podobnie jak we wcześniejszych badaniach, także i w tym wykazano słabą zależność między sprawnością chorych mierzoną w skali EDSS a odchyleniami w testach badających funkcje poznawcze. Poza tym jako czynnik szczególnie predysponujący do wystąpienia zaburzeń funkcji poznawczych wskazano wiek i poziom edukacji chorych. Nie znaleziono zależności statystycznej pomiędzy występowaniem depresji a stopniem upośledzenia funkcji poznawczych. Wyniki opublikowane w tej pracy wskazują na jeszcze jeden aspekt, podkreślany przez autorów, czyli trudność obiektywnego ustalenia związku pomiędzy stopniem zaburzeń funkcji poznawczych a uszkodzeniem mózgu w obrazie MRI.

Jedną z interleukin odgrywających istotną indukującą rolę w czasie rzutu choroby jest interleukina 1 β ⁽¹⁹⁾. Ma ona również zdolność do długotrwałego hamowania potencjału w neuronach hipokampa, który odgrywa kluczową rolę w procesach pamięciowych. Podobne zjawiska pogorszenia pamięci obserwujemy na przykład u osób z pozagalkowym zapaleniem nerwu wzrokowego, z pozostawieniem deficytu pola i ostrości widzenia, co wskazuje na istotny udział pamięci wzrokowo-przestrzennej w prawidłowym funkcjonowaniu zwłaszcza pamięci świeżej. Może to również w jakimś stopniu wpływać na nasilenie objawów zespołu zmęczeniowego. Z powodu braku przyczynowego leczenia farmakologicznego możliwości bezpośredniego leczenia zaburzeń poznawczych są mocno ograniczone. Pozytywny wpływ na stan funkcji poznawczych może mieć wczesne rozpoczęcie leczenia immunomodulującego. W ostatnim czasie ukazało się kilka doniesień, w których opisano korzystny wpływ leczenia immunomodulującego SR na stan funkcji poznawczych. Duże nadzieje należy wiązać z wczesnym włączeniem inhibitorów acetylocholinesterazy⁽²⁰⁻²⁵⁾.

DEPRESJA

Depresja u chorych ze stwardnieniem rozsianym – bez wątplenia bardzo powszechne zjawisko w każdej fazie choroby – jest wynikiem szeregu złożonych procesów. Może wynikać z samej świadomości przewlekłości procesu chorobowego, jak również z braku możliwości wyleczenia i nieprzewidywalnego przebiegu schorzenia. Może być także efektem terapii choroby. Depresja jest szczególnie nasiloną w pierwszym etapie, głównie w postaci przebiegającej z rzutami⁽²⁶⁾, i wpływa na negatywny odbiór zaburzeń neurologicznych powodujących pojawienie się niesprawności. O występowaniu depresji, głównie we wczesnej fazie choroby, świadczą m.in. wyniki badań epidemiologicznych – okazuje się, iż największą ilość samobójstw wśród chorych na stwardnienie rozsiane odnotowuje się w ciągu pierwszych 5 lat od postawienia diagnozy choroby⁽²⁷⁾. W badaniach przeprowadzonych w British Columbia w Kanadzie stwierdzono, że ryzyko popełnienia samobójstwa wśród chorych ze stwardnieniem rozsianym jest 7,5 razy większe niż w zdrowej grupie rówieśniczej⁽²⁸⁾.

Depresja powoduje u chorych wyraźne nasilenie objawów klinicznych, zwłaszcza zespołu zmęczeniowego, pogorszenie sprawności intelektualnej, zdolności do koncentracji.

Wśród chorych na stwardnienie rozsiane obserwujemy wyraźniej większą zapadalność na depresję. Według różnych źródeł występuje ona u około 40-50% osób z SM⁽²⁹⁻³¹⁾, wpływając w istotny sposób na funkcjonowanie i jakość życia pacjentów, a także na wybór i skuteczność prowadzonej terapii. Depresja nierzadko pojawia się już na początku choroby, a nawet przed wystąpieniem objawów klinicznych – u 30% chorych objawy wskazujące na depresję są rejestrowane równocześnie z pierwszymi objawami klinicznymi choroby, z czego około 6% podejmuje próby samobójstwa⁽³²⁾.

Występowanie depresji i jej narastanie koreluje z tendencją do rzutów choroby i w istotny sposób pogarsza wyniki testów sprawdzających funkcje poznawcze – dają one ich fałszywy obraz, który może sugerować zespół otępienny.

Obserwowane w czasie rzutu tendencje depresyjne, jak się uważa, są wynikiem obniżenia poziomu tryptofanu – prekursora serotoniny – przez interferon γ . Jego poziom znacząco wzrasta w okresie zaostrzenia choroby⁽³³⁾. Jeżeli chodzi o związek między leczeniem immunomodulującym (zwłaszcza interferonem β) i depresją, to problem ten nadal jest złożony. Nie ma żadnych statystycznych dowodów, że interferon β w istotny statystycznie sposób zwiększa ryzyko wystąpienia depresji. Zaobserwowano, że istotną rolę w występowaniu depresji u chorych z SM odgrywa interferon γ , którego poziom koreluje z aktywnością procesu chorobowego i stopniem deficytu neurologicznego. Interferon β wpływa na obniżenie poziomu interferonu γ , z czego między innymi wynika jego pozytywne oddziaływanie na przebieg choroby i narastanie deficytu chorobowego. Sugerowano, że ma on tym samym pozytywny wpływ na przebieg zespołu depresyjnego u chorych z SM⁽³⁴⁾. Zmiany w mózgu korelujące z dynamiką zaburzeń depresyjnych są stwierdzane u 40% chorych i wynikają głównie z uszkodzenia struktur korowych oraz nasilonego procesu zaniku mózgu⁽³⁵⁻³⁷⁾. Tendencja do zmian depresyjnych

jest większa w tej grupie chorych, u których istnieje rodzinna predyspozycja do depresji. Obecnie najbardziej skutecznymi lekami w leczeniu depresji w przebiegu stwardnienia rozsianego pozostają leki z grupy blokerów zwrotnego wychwytu serotoniny.

Badania funkcji poznawczych, nastroju chorego oraz aktywny wywiad w kierunku zespołu zmęczeniowego w kontekście wyników dotychczas prowadzonych obserwacji wyraźnie wskazują na istotny udział tych czynników nie tylko w okresie zaawansowanego procesu chorobowego, ale również w początkowych stadiach SM, gdy objawy fizyczne są jeszcze mało charakterystyczne, a nawet jeszcze się nie pojawiły. Może to mieć istotne znaczenie dla opracowania nowych standardów rozpoznawania choroby, ponadto mogłoby rozstrzygać w stanach budzących wątpliwości, na przykład gdy wyniki badań nie wskazują na spełnienie dotychczas obowiązujących kryteriów diagnostycznych. W takich przypadkach mogłyby znaleźć zastosowanie nowe, funkcjonalne i coraz czulsze techniki diagnostyczne metodą rezonansu magnetycznego – dzięki nim diagnoza byłaby stawiana wcześniej niż dotychczas, tym samym zwiększałyby one szanse chorych na poprawę skuteczności leczenia i ich społecznego funkcjonowania. Poza tym należy zwrócić szczególną uwagę na te aspekty choroby, zwłaszcza w kontekście rehabilitacji chorych, która powinna obejmować również udział neuropsychologa.

PIŚMIENNICTWO:

BIBLIOGRAPHY:

1. Multiple Sclerosis Council for Clinical Practice Guidelines: Fatigue and Multiple Sclerosis: Evidence-Based Management Strategies for Fatigue in Multiple Sclerosis. Paralyzed Veterans of America, Washington, DC 1998. Adres: <http://pva.convio.net/site/News2?page=NewsArticle&id=8101>.
2. Andreasen A.K., Jakobsen J., Petersen T., Andersen H.: Fatigued patients with multiple sclerosis have impaired central muscle activation. *Mult. Scler.* 2009; 15: 818-827.
3. Lapiere Y., Hum S.: Treating fatigue. *Int. MS J.* 2007; 14: 64-71.
4. Fluge Ø., Mella O.: Clinical impact of B-cell depletion with the anti-CD20 antibody rituximab in chronic fatigue syndrome: a preliminary case series. *BMC Neurol.* 2009; 9: 28-34.
5. Kasatkin D.S., Spirin N.N.: Possible mechanisms of the formation of chronic fatigue syndrome in the clinical picture of multiple sclerosis. *Neurosci. Behav. Physiol.* 2007; 37: 215-219.
6. Oken B.S., Flegal K., Zajdel D. i wsp.: Cognition and fatigue in multiple sclerosis: potential effects of medications with central nervous system activity. *J. Rehabil. Res. Dev.* 2006; 43: 83-90.
7. Gramigna S., Schlupe M., Staub F. i wsp.: Fatigue in neurological disease: different patterns in stroke and multiple sclerosis. *Rev. Neurol. (Paris)* 2007; 163: 341-348.
8. Huitinga I., Erkut Z.A., van Beurden D., Swaab D.F.: The hypothalamo-pituitary-adrenal axis in multiple sclerosis. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2003; 992: 118-128.
9. Leocani L., Colombo B., Comi G.: Physiopathology of fatigue in multiple sclerosis. *Neurol. Sci.* 2008; 29 suppl. 2: S241-S243.
10. Simioni S., Ruffieux C., Bruggimann L. i wsp.: Cognition, mood and fatigue in patients in the early stage of multiple sclerosis. *Swiss Med. Wkly* 2007; 137: 496-501.

11. Hoffmann S., Tittgemeyer M., von Cramon D.Y.: Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Curr. Opin. Neurol.* 2007; 20: 275-280.
12. Vercellino M., Plano F., Votta B. i wsp.: Grey matter pathology in multiple sclerosis. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 2005; 64: 1101-1107.
13. Wegner C., Stadelmann C.: Gray matter pathology and multiple sclerosis. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 2009; 9: 399-404.
14. Houtchens M.K., Benedict R.H.B., Killiany R. i wsp.: Thalamic atrophy and cognition in multiple sclerosis. *Neurology* 2007; 69: 1213-1223.
15. Pulizzi A., Rovaris M., Judica E. i wsp.: Determinants of disability in multiple sclerosis at various disease stages: a multiparametric magnetic resonance study. *Arch. Neurol.* 2007; 64: 1163-1168.
16. Amato M.P., Portaccio E., Goretti B. i wsp.: Association of neocortical volume changes with cognitive deterioration in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Arch. Neurol.* 2007; 64: 1157-1161.
17. Wachowius U., Talley M., Silver N. i wsp.: Cognitive impairment in primary and secondary progressive multiple sclerosis. *J. Clin. Exp. Neuropsychol.* 2005; 27: 65-77.
18. Patti F., Amato M.P., Trojano M. i wsp.: COGIMUS Study Group: Cognitive impairment and its relation with disease measures in mildly disabled patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: baseline results from the Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis (COGIMUS) study. *Mult. Scler.* 2009; 15: 779-788.
19. Goshen I., Kreisel T., Ounallah-Saad H. i wsp.: A dual role for interleukin-1 in hippocampal-dependent memory processes. *Psychoneuroendocrinology* 2007; 32: 1106-1115.
20. Barak Y., Achiron A.: Effect of interferon-beta-1b on cognitive functions in multiple sclerosis. *Eur. Neurol.* 2002; 47: 11-14.
21. Fischer J.S., Priore R.L., Jacobs L.D. i wsp.: Multiple Sclerosis Collaborative Research Group: Neuropsychological effects of interferon β -1a in relapsing multiple sclerosis. *Ann. Neurol.* 2000; 48: 885-892.
22. Pierson S.H., Griffith N.: Treatment of cognitive impairment in multiple sclerosis. *Behav. Neurol.* 2006; 17: 53-67.
23. Tumani H., Uttner I.: Influences on cognition by immunosuppression and immunomodulation in multiple sclerosis. *J. Neurol.* 2007; 254 suppl. 2: II69-II72. Errata w: *J. Neurol.* 2008; 255: 309-310.
24. Christodoulou C., MacAllister W.S., McLinskey N.A., Krupp L.B.: Treatment of cognitive impairment in multiple sclerosis: is the use of acetylcholinesterase inhibitors a viable option? *CNS Drugs* 2008; 22: 87-97.
25. Morrow S.A., Kaushik T., Zarevics P. i wsp.: The effects of L-amphetamine sulfate on cognition in MS patients: results of a randomized controlled trial. *J. Neurol.* 2009; 256: 1095-1102.
26. Smith S.J., Young C.A.: The role of affect on the perception of disability in multiple sclerosis. *Clin. Rehabil.* 2000; 14: 50-54.
27. Stenager E.N., Koch-Henriksen N., Stenager E.: Risk factors for suicide in multiple sclerosis. *Psychother. Psychosom.* 1996; 65: 86-90.
28. Sadovnick A.D., Eisen K., Ebers G.C., Paty D.W.: Cause of death in patients attending multiple sclerosis clinics. *Neurology* 1991; 41: 1193-1196.
29. Feinstein A.: The neuropsychiatry of multiple sclerosis. *Can. J. Psychiatry* 2004; 49: 157-163.
30. Minden S.L., Schiffer R.B.: Affective disorders in multiple sclerosis. Review and recommendations for clinical research. *Arch. Neurol.* 1990; 47: 98-104.
31. Chwastiak L., Ehde D.M., Gibbons L.E. i wsp.: Depressive symptoms and severity of illness in multiple sclerosis: epidemiologic study of a large community sample. *Am. J. Psychiatry* 2002; 159: 1862-1868.
32. Feinstein A.: An examination of suicidal intent in patients with multiple sclerosis. *Neurology* 2002; 59: 674-678.
33. Wirleitner B., Neurauder G., Schröcksnadel K. i wsp.: Interferon- γ -induced conversion of tryptophan: immunologic and neuropsychiatric aspects. *Curr. Med. Chem.* 2003; 10: 1581-1591.
34. Rep M.H.G., Schrijver H.M., van Lopik T. i wsp.: Interferon (IFN)- β treatment enhances CD95 and interleukin 10 expression but reduces interferon- γ producing T cells in MS patients. *J. Neuroimmunol.* 1999; 96: 92-100.
35. Feinstein A., Roy P., Lobaugh N. i wsp.: Structural brain abnormalities in multiple sclerosis patients with major depression. *Neurology* 2004; 62: 586-590.
36. Sadovnick A.D., Remick R.A., Allen J. i wsp.: Depression and multiple sclerosis. *Neurology* 1996; 46: 628-632.
37. Patten S.B., Metz L.M., Reimer M.A.: Biopsychosocial correlates of lifetime major depression in a multiple sclerosis population. *Mult. Scler.* 2000; 6: 115-120.

Zasady prenumeraty kwartalnika „Aktualności Neurologiczne”

1. Prenumeratę można rozpocząć od dowolnego numeru pisma. Prenumerujący otrzyma zamówione numery kwartalnika pocztą na podany adres.
2. Pojedynczy egzemplarz kwartalnika kosztuje 25 zł. Przy zamówieniu rocznej prenumeraty (4 kolejne numery) koszt całorocznej prenumeraty wynosi 80 zł.
3. Istnieje możliwość zamówienia numerów archiwalnych (do wyczerpania nakładu). Cena numeru archiwalnego – 25 zł.
4. Zamówienie można złożyć:
 - Wypełniając załączony blankiet i dokonując wpłaty w banku lub na poczcie. Prosimy o podanie dokładnych danych imiennych i adresowych.
 - Dokonując przelewu z własnego konta bankowego (ROR) – wpłaty należy kierować na konto: Medical Communications Sp. z o.o., ul. Ojcowska 11, 02-918 Warszawa
Deutsche Bank PBC SA
42 1910 1048 2215 9954 5473 0001
W tytule przelewu proszę wpisać: „Prenumerata AN”.
 - Drogą mailową: redakcja@neurologia.com.pl.
 - Telefonicznie lub faksem: tel.: 022 651 97 83, faks: 022 842 53 63.
 - Wypełniając formularz prenumeraty zamieszczony na stronie www.neurologia.com.pl.
5. Zamawiający, którzy chcą otrzymać fakturę VAT, proszeni są o kontakt z redakcją.