

PSYCHIATRICKÁ PROBLEMATIKA U SCLEROSIS MULTIPLEX

Mgr. Jana Dušánková, doc. MUDr. Eva Havrdová, CSc.

Neurologická klinika 1. LF UK a VFN Praha

Roztroušená skleróza mozkomíšní (RS) je nejčastějším onemocněním CNS s autoimunitními patogenetickými mechanismy u mladých dospělých. Dlouhou dobu byl zájem odborníků soustředěn z velké části na neurologické příznaky, které RS způsobuje. Toto onemocnění je však doprovázeno celou řadou psychiatrických poruch postihujících oblast kognice, afektů i osobnosti. Tyto poruchy mohou být primární či sekundární povahy a mohou odrážet neurologické poškození nebo funkční stres spojený s chronickým, invalidizujícím onemocněním. Mnohdy zůstávají diagnosticky i terapeuticky nedoceny, přestože zásadním způsobem mění kvalitu života pacientů s RS.

Klíčová slova: roztroušená skleróza mozkomíšní, deprese, kognitivní porucha, neuropsychologické testy.

Neurol. pro praxi, 2006; 4: 192–194

1. Afektivní poruchy u RS

Afektivní poruchy jsou v souvislosti s RS známy již dlouho, ale v průběhu času se měnil jejich obraz i názory na ně. Již v roce 1893 je popisoval Gowers, za nejnápadnější však považoval nepřiměřený optimismus. V roce 1926 Cottrel a Wilson popisují hlavní příznaky afektivní poruchy u RS jako euforii, eutonii, spes sclerótica a depresi. Depresi však popisují pouze u 10 % pacientů.

Deprese

Deprese je dnes hlavním psychiatrickým symptomem u RS. Výskyt depresivních poruch je u pacientů s RS vyšší než v ostatní populaci obecně, i než u pacientů s různými chronickými interními či neurologickými postiženími (18, 20). U RS bylo zjištěno celoživotní riziko deprese 50,3 % a přes 75 % pacientů má v průběhu své choroby zkušenost s nejméně jednou depresivní epizodou (20).

Tabulka 1. Nejfrekvencovanější depresivní poruchy u RS

- Periodická (rekurentní) depresivní porucha, charakterizovaná opakovanými epizodami deprese jakékoli tíže bez samostatných fází klasifikovatelných jako mánie. Jednotlivé fáze jsou zde často vyvolány stresovými životními událostmi.
- Všechny tři formy (mírná, středně těžká, těžká) depresivní fáze, která musí trvat nejméně 2 týdny.
- Krátká periodická (rekurentní) depresivní porucha, charakterizovaná opakovanými krátkými depresivními epizodami, které trvají typicky 2–3 dny s úplným uzdravením, ale splňují kritéria pro mírnou až středně těžkou depresivní fázi.
- Dystymie – chronická depresivní nálada, která trvá nejméně několik let, ale nespĺňuje kritéria pro mírnou až středně těžkou periodickou (rekurentní) depresivní poruchu. Pacienti mají obvykle období (dny nebo týdny), kdy se cítí dobře, ale většinu času (často nepřetržitě několik měsíců) se cítí unavení a depresivní. Dystymie začíná obvykle v rané dospělosti, začne-li později je mnohdy následkem mírné depresivní fáze a souvisí se zármutkem a zřejmým stresem.

Deprese u RS může být subjektivní reakcí na vznik a rozvoj onemocnění, přímým důsledkem chorobného procesu, vedlejším účinkem farmakoterapie, samostatným koincidujícím onemocněním – ve většině případů je však její výskyt podmíněn multifaktoriálně.

Riziko depresivní morbidity pro příbuzné prvního stupně RS pacientů je podstatně nižší než pro příbuzné primárně depresivních pacientů (15). Tyto údaje tedy nenasvědčují genetické podmíněnosti deprese u RS.

V tabulce č. 1 jsou uvedeny depresivní poruchy, které z hlediska MKN-10 patří u RS mezi nejfrekvencovanější.

Deprese (resp. psychiatrické poruchy) má i své neuroimunologické a neuroendokrinní aspekty. Velká deprese souvisí se souběžnými projevy aktivity a suprese buněčné imunity, inhibicí cytotoxické aktivity přirozených zabíječů (NK buněk), autoimunitními projevy (antinukleární a antikardiolipinové protilátky) a odpovědí proteinů akutní fáze. Mezi imunologické změny pozorované u deprese a psychóz patří: aktivace buněk monocyto/makrofágového systému (zvýšené hladiny plazmatického interleukinu 6 (IL-6) a solubilního receptoru pro IL-6 (IL-6R), zvýšené hladiny plazmatického interleukinu 1 (IL-1), solubilního receptoru pro IL-1 (IL-1R) a jeho receptorového antagonisty (IL-1RA), aktivace T lymfocytů (zvýšený počet T lymfocytů, zvýšená hladina interleukinu 2 (IL-2) v mozkomíšním moku) (8).

Dosavadní výzkum ukazuje, že deprese u RS nekoreluje s délkou trvání nemoci, mírou fyzického postižení (vyjádřeného pomocí Kurtzkeho škály EDSS), s lokalizací lézí na magnetické rezonanci (MRI), celkovým objemem poškozené bílé hmoty, ani s kognitivní dysfunkcí. Nicméně při porovnání neuropsychologických a MRI vyšetření u depresivních RS pacientů bylo zjištěno, že depresivní symptomatika se prohlubovala v souvislosti s aktivitou onemocnění v průběhu času (6). Jiný výzkum poukázal na charakteristický výskyt

sebevražedných pokusů u RS v období zvýšené aktivity nemoci (19).

Podstatné však je, že deprese u RS je stejně dobře léčitelná jako jiné deprese. Optimální léčbou je zde kombinace farmakoterapie a psychoterapie (včetně rodinné terapie, rehabilitace a poradenství). Lékem volby by měla být především antidepresiva s minimálními sedativními, hypotenzivními a anticholinergními vedlejšími účinky. Nejvhodnější se zdají být antidepresiva III. generace SSRI (specifické inhibitory zpětného vychytávání serotoninu) jako je fluoxetin, sertralín a citalopram. Zejména při chronické únavě a hypersomnii jsou indikována i tzv. duální antidepresiva SNRI (specifické inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu), např. venlafaxin, a při poruchách spánku NaSSA (duální antidepresiva působící na noradrenalinové a serotoninové receptory), např. nefazodon. Svě místo v léčbě deprese u RS mají i tricyklicka jako je amitriptylin, ovšem pacienti s RS bývají citlivější k jejich vedlejším účinkům (8, 13). V poslední době se objevují i studie zkoumající imunomodulační vlastnosti jednotlivých antidepresiv. Jejich vliv na terapii deprese u RS, případně na průběh samotného základního onemocnění, však nebyl systematicky vyhodnocen kontrolovanými klinickými studiemi.

Bipolární afektivní porucha

Další afektivní poruchou vyskytující se u RS je bipolární afektivní porucha. Je charakterizována střídáním fází depresivních a manických, které jsou zpravidla nestejně dlouhé. U této poruchy může probíhat pouze fáze depresivní, přičemž fáze manická může být nahrazena fází normální nálady. Zřídka může ale probíhat pouze fáze manická.

Bipolární porucha se u RS vyskytuje řidčeji než ostatní depresivní symptomy, nicméně její výskyt je dvakrát vyšší než u normální populace (5). Na rozdíl od monopolární poruchy se u bipolární předpokládá genetická vulnerabilita. Při její léčbě jsou nejčastěji

Tabulka 2. Varovné signály – „Red Flags“ pro potenciální přítomnost kognitivní dysfunkce

Pacient...
• ...má významné a podstatné změny MRI mozku (zejména atrofie)
• ...má problémy podat souvislé informace o svém zdravotním stavu
• ...zmeškává dohodnuté termíny nebo se často opoždjuje
• ...se jeví jako depresivní, ale neodpovídá na anti-depresiva
• ...má problémy podílet se na rozhodnutích o své léčbě (nebo rozhoduje bezdůvodně)
• ...se nadměrně stará o vedlejší účinky léčby
• ...má dlouhodobě přetrvávající nerealistická očekávání
• ...přehnaně často volá lékaře, do ordinace, do centra
• ...začne být uzavřený, snadno znechucený, podrážděný
• ...jeho blízcí pozorují trvalé změny v jeho chování
• ...má problémy se zaměstnáním (časté střídání, ztráta)

používána tymoprofylaktika. Lékem první volby je stále lithium, ale užívá se i valproát a karbamazepin, který je u smíšených stavů a rychlých cyklů zřejmě účinnější než lithium (8, 10, 12).

Ostatní projevy afektivních poruch

Mezi více neurologicky podmíněné symptomy a z psychiatrického hlediska označované za „organické“ poruchy, u nichž se předpokládá přímá souvislost s demyelinizací, patří: euforie, inkontinence afektu, spastický pláč a smích (12).

Euforie by neměla být diagnostikována jako součást bipolární afektivní poruchy, nýbrž jako samostatný symptom RS. Byl prokázán vztah euforie a ventrikulární dilatace, lézí frontálních laloků, bazálních ganglií a částí limbického systému. V její patogenezi hraje pravděpodobně roli přerušení fronto-limbických a temporo-limbických spojů (5, 7). Díky časnější diagnostice i terapii RS je výskyt euforie nižší, než je popisováno ve starší literatuře.

Mezi symptomy emoční dysregulace patří též emoční inkontinence, pseudobulbární afekt, spastický pláč a smích – emoční projevy jsou typické svou inkongruencí. Jako příčina jsou nejčastěji označovány léze kortikobulbárních traktů. Emoční labilita je pak charakterizována velkou polaritou emocí, přičemž její projevy většinou reflektují skutečnou náladu pacienta. Inkontinence afektu se zdá být čistě motorickým fenoménem spojeným s organickou neuropatologií, který má malý či žádný primární emoční obsah.

V léčbě těchto poruch se (stejně jako u deprese) používají SSRI, obzvláště pak fluoxetin, jehož účin-

kem v rámci těchto poruch se v devadesátých letech rozsáhle zabýval např. Seliger, Flax a Hornstein (9). Další možnostmi jsou „mood stabilizers“ – stabilizátory nálady (antimanika a normoforika) jako je gabapentin, valproát a karbamazepin (8, 10).

2. Kognitivní poruchy u RS

Již v 19. století pozoroval Charcot u pacientů s RS „zpomalení duševní činnosti“ a popsal „značné oslabení paměti, pomalé chápání, intelektuální a emocionální schopnosti omezené ve své celistvosti.“ V rozporu s jeho pozorováním však panoval během převážné části 20. století názor, že úbytek intelektuálních a kognitivních schopností je u RS velmi vzácný a objevuje se u méně než 5% pacientů. Mnozí odborníci se navíc domnívali, že kognitivní dysfunkce se objevují až v pozdějších stádiích a pozdějších letech nemoci. A to pouze ve spojení s významnou fyzickou poruchou, tedy jako jakýsi doprovodný jev progresu nemoci.

V posledních dvou dekádách 20. století však četné studie pomocí neuropsychologického testování ukázaly, že určitý stupeň zhoršení kognitivních funkcí je přítomen u 45%–65% pacientů (např. De Smedt et al., 1984; Parsons et al., 1957; Bertrando et al., 1983; Rao et al., 1984 a 1991). Tento relativně přesný rozsah je překvapivý zejména proto, že v těchto studiích byly použity různé neuropsychologické testy. Oproti dřívějšímu dnes již také víme, že kognitivní poruchy se mohou vyskytovat kdykoli během nemoci (u některých pacientů se manifestují jako primární symptom) a nejsou nijak vázány na přítomnost fyzické poruchy (16).

Podobně jako v celkovém rámci RS i u kognitivních poruch je pozorována značná variabilita, co do tíže i typů. Zhruba 10% pacientů s RS má těžké obtíže, které se projevují rozsáhlým zhoršením při měření celkové inteligence a dále pak při měření paměti, fatických funkcí, uvažování, pozornosti a vizuálně prostorových schopností. Nicméně velká většina (90%) pacientů je postižena mírně až středně (3). Je třeba zdůraznit, že jako skupina vykazují pacienti s RS relativně malý pokles při standardním měření inteligence. V porovnání se zdravým srovnávacím vzorkem má však značné procento z nich problémy ve specializovaných měřeních.

Pravděpodobně nejrozsáhleji zkoumanou a zároveň i nejčastěji poškozenou kognitivní doménou u RS je **paměť**. Při těchto výzkumech se ukázalo, že některé aspekty paměti (kapacita krátkodobé paměti) jsou většinou zachovány. Bylo však prokázáno, že pacienti s RS vykazují trvale horší výsledky ve srovnání s kontrolními osobami při měření pracovní paměti, která je ve vztahu k mozkovým strukturám frontálního laloku, podílejícím se především na exekutivních funkcích. Zřejmě je to zejména ve chvíli, kdy je pacient vyzván, aby si vybavil verbální i ne-

verbální informaci – tedy např. příběh, seznam slov či geometrický útvar. Na rozdíl od pacientů s Alzheimerovou chorobou (při níž se objevuje vážný deficit v ukládání, upevnění a uchování nových informací) prokazují pacienti s RS schopnost učení při vícečetných pokusech se stejným materiálem, třebaže ne tak výkonně jako kontrolní osoby. Rovněž podávají lepší výkon při znovu rozpoznávání (recognition), ale signifikantně zhoršená je u nich výbavnost (recall). Pacienti s RS obvykle dobře kódují a uchovávají informace, ale následně je vyvolávají nepřesně, mají-li tak učinit bez pomocného podnětu (3). Není tedy nikterak překvapivé, že závěry těchto výzkumů jsou důležité pro následnou rehabilitaci, neboť poukazují na užitečnost používání pomůcek kompenzujících tyto poruchy – např. diářů, elektronických organizérů či digitálních záznamníků. Mezi testy často využívané pro hodnocení této kognitivní domény patří např. SRT (Selective reminding test), CVLT (California verbal learning test) či jiné, které testují více kognitivních domén současně např. SDMT (Symbol Digit Modalities Test) (1).

Mezi nejfrekvencovanější kognitivní poruchy u RS patří ještě poruchy **pozornosti a rychlosti zpracování informací** (4). Při jejich hodnocení je velmi často využíván již zmiňovaný SDMT (Symbol digit modalities test) a zejména pak PASAT (Paced Auditory Serial Addition Test). Tento pětiminutový test, původně vyvinutý pro pacienty s lehkými otřesy mozku, je v současnosti používán v mnoha klinických studiích jako součást MSFC (Multiple sclerosis functional composite). U pacientů s RS se v této oblasti projevují obzvláště poruchy udržované (sustained) pozornosti a rychlosti zpracování informací je podstatně nižší než u kontrolních osob – v praxi to vypadá tak, že pacienti udělají v testu méně chybných operací, ale roste počet chybějících odpovědí.

K méně častým, ale významným kognitivním poruchám se řadí poruchy **abstraktivního a pojmového uvažování**, resp. **řešení problémů** (problem solving), při jejichž měření se používá např. Wisconsin card sorting test. V této oblasti kognice je u pacientů s RS hlavním problémem ulpívání, způsobující zejména neschopnost postižených pacientů střídát v potřebné chvíli základní princip, pravidlo či myšlenku, a to i přes negativní zpětnou vazbu. V běžném životě pak takové poruchy ztěžují situace, kde se rychleji střídají plány, úkoly či cíle, a osoby, které jimi trpí, mívají znatelné problémy s pracovním zařazením.

Mnoho pacientů s RS také vyazuje zhoršení při testování **vizuálně prostorových schopností**, za použití např. Brief visuospatial memory test či 10/36 Spatial recall test. Nicméně zde je velmi těžké interpretovat výsledky testů s ohledem na fakt, že velké množství RS pacientů má zároveň primární vizuální postižení kvůli optické neuritidě.

Vzácně porušené (resp. nejčastěji bez poruchy) bývají u RS **fatické funkce**. Jak receptivní, tak i expresivní složka bývá obvykle zachována, což bylo v dřívějších dobách jedním z důvodů, proč kognitivní poruchy u RS nebudily u odborníků příliš velkou pozornost. Chorobná neschopnost mluvit, porušení tvorby a porozumění řeči, tj. afázie se u RS objevuje jen velice zřídka a typicky ve spojení s výskytem rozsáhlých demyelinizačních lézí v bílé hmotě levé mozkové hemisféry (3). Pro testování fatických funkcí se u RS používá např. COWAT (Controlled oral word association test).

Kognitivní poruchy u RS nekorelují s délkou nemoci, stupněm fyzického postižení (EDSS), unipolární depresí, úzkostnými symptomy. Oproti tomu pro pacienty s RS, u nichž se objevila apatie, euforie či netečnost, bývá kognitivní deficit typický. Poruchy kognitivních funkcí pozitivně korelují s některými abnormalitami na MRI – jde hlavně o atrofii, ventrikulární dilataci a celkový objem postižené bílé hmoty na T2 W obrazech (T2 W lesion load) (2). Předilekčně jsou postiženy oblasti corpus callosum, extenzivní demyelinizace postihuje rovněž okruhy spojující prefrontální a subkortikální oblasti. Typické jsou velké splývající periventrikulární léze. Samozřejmě bylo provedeno mnoho pokusů, dávajících do souvislosti lokalizaci mozkových abnormalit se specifickým obrazem kognitivních poruch. Je např. známo, že levý temporální lalok je zásadní pro oblast recentní paměti verbálních informací apod. Tyto snahy však do značné míry problematizuje fakt, že k rozhodující ztrátě axonů dochází nejen v lézích, ale i v tzv. normal appearing white matter (NAWM).

Při farmakoterapii kognitivních poruch u RS jsou využívána psychostimulancia (metylfenidat), nootropika (piracetam), zájem se stále více soustředí i na možnosti využití některých kognitiv (donepezil, me-

mantin) a své místo zde mají i SSRI. Také se předpokládá, že včasné zahájení imunomodulační terapie může mít v souvislosti s možným rozvojem kognitivních poruch preventivní efekt.

Terapeutický efekt mnohdy spočívá i v pouhém potvrzení problému a v podání adekvátních informací jak postiženému pacientovi, tak jeho blízkému okolí. Existují též určitá opatření, která může pacient přijmout – kognitivní poruchy bývají např. akcentovány v cizím či rušivém prostředí, na jejich zhoršování má také významný vliv únava. Mentálně náročné aktivity je tudíž lépe plánovat s ohledem na tato fakta. Nezastupitelný je i kognitivní trénink.

Vznik a rozvoj kognitivního deficitu má nemalý dopad na sociální status a kvalitu života postiženého pacienta. Zvyšuje se jeho závislost na rodině, často dochází k omezení sociálních aktivit. Studie prokázaly, že průběh pacientů s RS lze snáze předvídat podle tíže kognitivních poruch než podle fyzického postižení. Setrvání v zaměstnání je nejčastěji determinováno stavem kognitivních funkcí (17). Kognitivní změny mohou narušovat i zdravotní péči o pacienta. Takto postižení pacienti podávají nesouvislé, okrajové informace o svém zdravotním stavu, mají problém zapamatovat si instrukce a podané informace, mohou činit iracionální či špatná rozhodnutí ohledně své zdravotní péče.

Pro ošetřujícího lékaře je mnohdy nesnadné rozpoznat u pacienta kognitivní změny. Existují ovšem jisté varovné signály – „red flags“, které jsou spolu s informacemi získanými od pacienta a jeho blízkých, a mohou být v tomto smyslu velmi užitečné (viz tabulka č. 2).

Závěr

Cílem tohoto článku bylo upozornit odbornou veřejnost na fakt, že pacienti s roztroušenou sklerózou

jsou více zatíženi depresivní symptomatologií i afektivními poruchami v širším významu než pacienti s jinými chronickými onemocněními nebo ostatní populace. V současné době již nelze popřít možnost terapeutického ovlivnění deprese, která je hlavním psychiatrickým symptomem RS. Její zvládnutí má nepochybný vliv na kvalitu života, a proto by její diagnóza a potřeba komplexní psychiatrické péče o tyto pacienty neměla být v žádném případě podceňována. Zvýšená psychiatrická morbidita pacientů s RS souvisí také se zvýšenou suicidalitou – riziko sebevraždy je u RS pacientů 7,5krát vyšší než u zdravé populace. Pokud se v klinických pokusech podaří potvrdit imunosupresivní účinek antidepresiv typu SSRI (kterému nasvědčují experimentální studie i empirické poznatky), mohl by tento žádoucí vedlejší účinek znamenat podstatný přínos pro léčbu deprese u autoimunitních onemocnění obecně.

Rovněž diagnostika kognitivních poruch u RS je důležitá s ohledem na možnosti psychologické intervence a rehabilitace. Je nutné si uvědomit, že se jedná o závažný psychosociální problém, neboť s vývojem poruch kognitivních funkcí se výrazně snižuje schopnost pacientů s RS udržet si zaměstnání. Přitom postupem doby trvání této choroby roste i její finanční náročnost, spolu s ekonomickými nároky na oblast zdravotní a sociální péče. S vědomím možné progresy kognitivního deficitu u RS není tudíž na místě váhat s časnou terapií zaměřenou k ovlivnění dlouhodobého průběhu této nemoci.

Mgr. Jana Dušánková

Neurologická klinika 1. LF UK a VFN
Kateřinská 30, 128 00 Praha 2
e-mail: j.dusankova@centrum.cz

Literatura

- Benedict RHB, Fischer JS, Archibald CJ, Arnett PA et al. Minimal neuropsychological assessment of MS patients: a consensus approach. *Clin Neuropsychol* 2002; 16: 381–383.
- Benedict RHB, Weinstock-Guttman B, Fishman I, Sharma J, Tjoa CW, Bakshi CW. Prediction of neuropsychological impairment in multiple sclerosis: a comparison of conventional MRI measures of atrophy and lesion burden. *Arch Neurol* 2004.
- Bobholz JA, Rao SM. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis: a review of recent developments. *Curr Opin Neurol* 2003; 16: 283–288.
- Demaree HA, De Luca J, Gandino EA, Diamond BJ. Speed of information processing as a key deficit in multiple sclerosis: implications for rehabilitation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 67: 661–663.
- Díaz-Quavarrieta C, Cummings JL, Velasquez I, Cadena CG. Neuropsychiatric manifestation of multiple sclerosis. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1999; 11: 51–57.
- Feinstein A, Ron M, Thompson A. A serial study of psychometric and magnetic resonance imaging changes in multiple sclerosis. *Brain* 1993; 116: 569–602.
- Fishman I, Benedict RHB, Bakshi CW, Priore R, Weinstock-Guttman B. Construct validity and prevalence of euphoria sclerótica in multiple sclerosis. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2003.
- Havrdová E a kol. *Neuroimmunologie*. Praha: Maxdorf 2004.
- Hornstein A, Seliger G, Flax J et al. Fluoxetine in treating emotional lability. *Brain Inj* 1993; 7(2): 189.
- Höschl C, Libiger J, Švestka J. *Psychiatrie* (2. doplněné a opravené vydání). Praha: Tigris 2004.
- Iannacone S, Ferini-Strambi L. Pharmacological treatment of emotional lability. *Clin Neuropharmacol* 1996; 19: 532–535.
- Mendez MF. The neuropsychiatry of multiple sclerosis. *Int J Psychiatry Med* 1995; 25: 123–130.
- Minden SL. Mood disorders in multiple sclerosis: diagnosis and treatment. *J Neurovirol*; 6 (Suppl 2): 160–167.
- Nyehuis DL, Rao SM, Zajacka JM, Luchetta T et al. Mood disturbances versus other symptoms of depression in multiple sclerosis. *J Int Neuropsychol Soc* 1995; 1: 291–296.
- Patten SB, Metz LM. Depression in multiple sclerosis. *Psychoter Psychosom* 1999; 66: 286–292.
- Rao SM, Leo GJ, Bernardin L, Unverzagt F. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis: I. Frequency, patterns and prediction. *Neurology* 1991; 41: 685–691.
- Rao SM, Leo GJ, Ellington L, Nauertz T, Bernardin L, Unverzagt F. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis: II. Impact on employment and social functioning. *Neurology* 1991; 41: 692–696.
- Sadovnik AD, Remick RA, Allen J et al. Depression and multiple sclerosis. *Neurology* 1996; 46: 628–632.
- Stenager EN, Koch-Henriksen N, Stenager E. Risk factors for suicide in multiple sclerosis. *Psychoter Psychosom* 1996; 65: 86–90.
- Sullivan MJ, Weinschenker B, Mikail S, Edgley K. Depression before and after diagnosis of multiple sclerosis. *Mult Scler* 1995; 1: 104–108.