

## **Neuroobrazowe i genetyczne korelaty zaburzeń funkcji poznawczych w przebiegu stwardnienia rozsianego**

### **Neuroimaging and genetic correlates of cognitive dysfunction in multiple sclerosis**

Wojciech Guenter<sup>1,2</sup>, Joanna Jabłońska<sup>3</sup>, Maciej Bieliński<sup>1,4</sup>,  
Alina Borkowska<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Katedra Neuropsychologii Klinicznej CM UMK w Bydgoszczy

<sup>2</sup> Oddział Neurologiczny Regionalnego Szpitala Specjalistycznego  
im. dr. Władysława Biegańskiego

<sup>3</sup> Zakład Genetyki, Wydział Biologii i Ochrony Środowiska UMK w Toruniu

<sup>4</sup> Oddział Kliniczny Chorób Naczyń i Chorób Wewnętrznych Szpitala Uniwersyteckiego  
nr 2 im. dr. Jana Bizuela w Bydgoszczy

#### **Summary**

Cognitive impairment occurs in 40–70% of patients with multiple sclerosis (MS). It is observed even at the early stage of disease, including clinically isolated syndrome (CIS). Cognitive dysfunction develops irrespectively of the physical disability. Affected domains include: information processing speed, visuospatial abilities, attention, verbal memory and executive functions. Cognitive deficits have relevant implication because of their impact on daily living, quality of life and increased risk of conversion from CIS to MS. In the recent years the issue of cognitive impairment in MS became an important research problem. The fundamental aim is to understand the neurobiological substrates of these mental symptoms. As we know neurodegenerative process associated with the disease, pathology of cerebral cortex and damage to the normal appearing brain tissue are potentially involved in the development of cognitive symptoms. Better assessment of these cerebral changes is possible through the improvement of magnetic resonance imaging techniques. Influence of genetic profile on the course of MS, including cognitive dysfunction, is still under evaluation. Despite using the new neuroimaging methods, the substrate of cognitive impairment in MS has not been clearly defined so far. Understanding the mechanisms underlying cognitive symptoms may extend our knowledge of the pathophysiology of the disease and also contribute to the development of new strategies and objectives for treatment. This paper provides a summary of the results obtained from the application of conventional and modern magnetic resonance imaging tech-

niques to assess structural pathologies occurring in MS as well as genetic factors and their association with cognitive dysfunction.

**Słowa kluczze:** stwardnienie rozsiane, funkcje poznawcze, rezonans magnetyczny

**Key words:** multiple sclerosis, cognitive functions, magnetic resonance imaging

## Wstęp

Zagadnienie zaburzeń funkcji poznawczych w przebiegu stwardnienia rozsianego (multiple sclerosis – MS) stało się w ostatnich latach istotnym problemem badawczym. Zasadniczym celem jest zrozumienie neurobiologicznego podłoża tych deficytów u pacjentów chorujących na MS. Poszukiwane są czynniki, na podstawie których będzie można wyodrębnić grupę pacjentów o zwiększonym ryzyku rozwoju dysfunkcji poznawczych.

Zaburzenia funkcji poznawczych występują u 40–70% chorych w przebiegu MS [1, 2]. Ich obecność ma istotne znaczenie dla jakości życia pacjentów, ponieważ wiążą się ze zwiększonym współczynnikiem bezrobocia, ograniczeniem aktywności społecznych, relacji interpersonalnych, występowaniem zaburzeń seksualnych oraz trudnościami w wykonywaniu rutynowych zadań domowych [3]. Sartori i Edan określili, że odsetek osób bezrobotnych wśród pacjentów chorujących na MS wykazujących zaburzenia funkcji poznawczych wynosił 79% w porównaniu z 27% w grupie pacjentów bez dysfunkcji poznawczych [4].

Klinicznie izolowany zespół (clinically isolated syndrome – CIS) jest to pierwszy epizod objawów neurologicznych, trwający co najmniej 24 godziny, wywołany demielinizacją. Ryzyko konwersji z CIS do MS zależy przede wszystkim od obecności zmian demielinizacyjnych w ośrodkowym układzie nerwowym stwierdzonych w obrazowaniu metodą rezonansu magnetycznego (magnetic resonance imaging – MRI). W przypadku występowania zmian demielinizacyjnych ryzyko konwersji wynosi od 60 do 80%, pacjenci bez zmian w obrazowaniu MRI podlegają temu ryzyku w ok. 20% [5]. W populacji pacjentów po przebytych CIS dysfunkcje poznawcze stwierdza się u 18–57% pacjentów [6–9]. Postulowanymi przyczynami takiej rozbieżności wyników są: stosowanie różnych baterii testów neuropsychologicznych, używanie różnych wartości referencyjnych dla testów oraz różnice w kryteriach stosowanych do wyodrębniania grupy pacjentów z zaburzeniami poznawczymi. Dysfunkcje te w przypadku CIS są istotne klinicznie nie tylko z powodu wpływu na jakość życia, ważne jest również, że z ich występowaniem wiąże się zwiększone ryzyko konwersji z CIS do MS [9, 10]. Okazało się zatem, że proces deterioracji poznawczej może rozpoczynać się od wczesnych stadiów MS. Dodatkowego dowodu na wczesny rozwój tego rodzaju zaburzeń u części chorych dostarcza badanie nad grupą pacjentów z radiologicznie izolowanym zespołem (radiologically isolated syndrome – RIS). Jest to zdefiniowana kilka lat temu jednostka charakteryzująca się występowaniem w obrazie MRI mózgu zmian, sugerujących MS mimo braku epizodów objawów neurologicznych, oraz prawidłowym badaniem neurologicznym [11]. Na tym pozornie bezobjawowym etapie choroby również wykazano u części pacjentów występowanie dysfunkcji poznawczych [12].

Badanie neuropsychologiczne istotnie poszerza ogólną ocenę pacjenta chorującego na MS. Obecność oraz progresja zaburzeń funkcji poznawczych powinny być rozpatrywane jako marker postępu choroby oraz istotny czynnik współdecydujący o wdrożeniu leczenia modyfikującego przebieg choroby w przypadku CIS. Jest to szczególnie istotne w kontekście badań klinicznych wskazujących na korzyści z wczesnego zastosowania takiej terapii [13]. Co więcej, istotny klinicznie okazał się również wpływ tej terapii na funkcje poznawcze [14].

### **Profil i podłoże zaburzeń funkcji poznawczych w przebiegu MS**

Zarówno po przebytych CIS, jak i w przebiegu MS, opisano podobny profil zaburzeń funkcji poznawczych. Zaobserwowano negatywny wpływ na różne domeny procesów poznawczych, jednak dotknięte są przede wszystkim: szybkość przetwarzania informacji, zdolności wzrokowo-przestrzenne, uwaga, pamięć werbalna oraz funkcje wykonawcze [6, 8, 9, 15–18]. Testy neuropsychologiczne najczęściej używane do oceny funkcji poznawczych w przebiegu MS oraz CIS to: SDMT (Symbol Digit Modalities Test) – najbardziej czuły test dla dysfunkcji poznawczych w przebiegu MS [19], ponadto PASAT (Paced Auditory Serial Attention Test), TMT (Trail Making Test – Test Łączenia Punktów), testy fluencji słownej, WCST (Wisconsin Card Sorting Test – Test Sortowania Kart z Wisconsin), SRT (Selective Reminding Test) oraz SPART (10/36 Spatial Recall Test). Często używanym narzędziem do oceny funkcji poznawczych w MS jest BRB-N (Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests). W skład tej baterii testów wchodzi: SRT, SPART, Symbol Digit Modalities Test, Paced Auditory Serial Addition Test oraz Word List Generation [20, 21].

Podłoże zaburzeń funkcji poznawczych w przebiegu MS nie zostało do tej pory sprecyzowane. W przeprowadzonych licznych badaniach poszukiwano związku wielu czynników z obecnością dysfunkcji kognitywnych. Ustalono, że czynnikami ryzyka deterioracji poznawczej są: płeć męska, wczesne zachorowanie, wtórnie postępujący przebieg i niski wyjściowy status poznawczy [22]. Korelacja stanu neurologicznego (ocenianego wg skali EDSS) z funkcjonowaniem poznawczym okazała się niska [23, 24]. Wynika z tego, że zaburzenia kognitywne występują niezależnie od dysfunkcji fizycznych. Co więcej, opisywane są przypadki MS charakteryzujące się dominacją zaburzeń poznawczych w obrazie klinicznym, a nawet przebiegające wyłącznie pod postacią dysfunkcji tego rodzaju (cog-MS) [25].

Również w przypadku chorych we wczesnej fazie MS, w tym u pacjentów po przebytych CIS, nie znaleziono związku między funkcjonowaniem poznawczym a stanem neurologicznym ocenianym w skali EDSS [6, 7, 26]. Wykazano, że zaburzenia poznawcze w przebiegu MS charakteryzuje postępujący przebieg. U chorych prezentujących dysfunkcje na wczesnym etapie dochodziło do ich nasilenia z czasem trwania choroby, natomiast status kognitywny u chorych bez deterioracji poznawczej nie uległ zmianie z upływem czasu [27].

## **Funkcje poznawcze a zmiany demielinizacyjne i zanikowe w obrazowaniu MRI**

Wielu wniosków dotyczących podłoża zaburzeń funkcji poznawczych w przebiegu MS dostarcza obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego. MRI umożliwia ocenę dwóch patofizjologicznych komponentów MS – aktywności zapalnej oraz neurodegeneracji. Korelatami pierwszej komponenty są zmiany demielinizacyjne widoczne jako ogniska hiperintensywne w obrazach T2-zależnych oraz izointensywne lub hipointensywne w obrazach T1-zależnych. Komponenta neurodegeneracyjna jest odzwierciedlona przede wszystkim przez atrofię tkanki mózgowej.

W przeprowadzonych badaniach stwierdzono co najwyżej umiarkowane korelacje pomiędzy zmianami hiperintensywnymi w obrazach T2-zależnych (zarówno co do liczby, jak i objętości zmian) a występowaniem dysfunkcji poznawczych [28–30]. Nie wykazano również korelacji między objętością zmian demielinizacyjnych a nasileniem deterioracji poznawczej [31]. Podobnie obecność ognisk wzmacniających się po podaniu środka kontrastowego nie wpływała na funkcjonowanie poznawcze pacjentów z MS [28, 32]. W innym badaniu wykazano jednak, że pacjenci w trakcie rzutu choroby (bez zajęcia nerwów wzrokowych oraz funkcji ruchowych kończyn górnych), wśród których u 93% występowały zmiany aktywne, uzyskiwali istotnie gorszy wynik w teście SDMT niż przed i 3 miesiące po rzucie [33]. Ponadto w jednym badaniu odnotowano częste (72%) występowanie zmian aktywnych u chorych z początkiem w postaci deficytów poznawczych, pozostających dominującym objawem choroby (cog-MS) – zjawisko to wymaga dalszych obserwacji [34].

W przeciwieństwie do wielu deficytów neurologicznych w przebiegu MS, zaburzenia poznawcze trudno jest wiązać z konkretnymi zmianami ogniskowymi. Odzwierciedlają one raczej globalne zaburzenia strukturalne oraz funkcjonalne mózgu. Niektóre badania wykazały jednak związek obecności zmian w określonych strukturach mózgu ze specyficznym wzorem zaburzeń poznawczych, np. zajęcie przez zmiany demielinizacyjne okolic czołowych związane było z zaburzeniami funkcji wykonawczych, rozwiązywania problemów, pamięci i fluencji słownej, natomiast lokalizacja zmian w lewej okolicy ciemieniowo-potylicznej korelowała z dysfunkcjami w zakresie zdolności wzrokowo-przestrzennych i pamięci werbalnej [35, 36]. W innym badaniu nie wykazano jednak żadnego związku pomiędzy dysfunkcjami poznawczymi a lokalizacją zmian [32].

Poza procesem demielinizacyjnym istotnym aspektem patofizjologii MS jest neurodegeneracja. Markery degeneracji takie jak atrofia mózgu są istotnie związane z deterioracją poznawczą u pacjentów chorujących na MS [28, 30, 37, 38]. Korelacje takie zachodzą również w przypadku oceny zmian zanikowych w obrębie określonych obszarów mózgowia, np. istoty szarej. Przeprowadzone badania dostarczyły licznych dowodów na zajęcie kory mózgowej w przebiegu choroby. Potwierdzono obecność zmian w istocie szarej, tzw. zmian korowych (cortical lesions – CL) [39]. Przedstawiono również związek ilości oraz objętości tych zmian z funkcjonowaniem poznawczym [28, 40, 41]. Ponadto zanik kory mózgowej jest istotnym czynnikiem różnicującym pacjentów dotkniętych deterioracją kognitywną od pacjentów sprawnych poznawczo [7, 28, 42–44].

Inne struktury, których atrofia wiąże się z pogorszeniem funkcjonowania poznawczego u pacjentów chorujących na MS, to ciało modzelowate i hipokamp [45, 46]. W przypadku ciała modzelowatego wyróżniono również wpływ lokalizacji zmian – atrofia przedniego obszaru wpływała na pogorszenie w zakresie pamięci, natomiast atrofia tylnego obszaru związana była z szybkością przetwarzania informacji [45]. Parametrem korelującym również ze sprawnością poznawczą okazała się szerokość komory trzeciej, która jest wykładnikiem zmian zanikowych w ośrodkowym układzie nerwowym, głównie atrofii międzymózgowia [44, 47].

### **Wpływ uszkodzenia niezmięnionej tkanki mózgowej na dysfunkcje poznawcze**

Niezmięniona tkanka mózgowa (normal appearing brain tissue – NABT) to obszary mózgowia o prawidłowym obrazie w standardowych sekwencjach MRI. Nieprawidłowości w NABT można stwierdzić za pomocą bardziej czułych technik neuroobrazowania, takich jak obrazowanie tensora dyfuzji (diffusion tensor imaging – DTI), obrazowanie z zastosowaniem transferu magnetyzacji (magnetization transfer imaging – MTI) oraz spektroskopia protonowa (proton magnetic resonance spectroscopy – <sup>1</sup>H-MRS). NABT dzieli się na niezmięzioną istotę białą (normal appearing white matter – NAWM) oraz niezmięzioną istotę szarą (normal appearing grey matter – NAGM).

Okazuje się, że zaburzenia w obszarze NABT stanowią istotny czynnik determinujący wystąpienie dysfunkcji poznawczych w przebiegu MS. Uszkodzenia te można mierzyć za pomocą techniki DTI, która służy do ilościowej oceny dyfuzji oraz kierunku dyfuzji cząsteczek wody. Umożliwia to wizualizację dróg istoty białej w postaci traktografii. Anizotropia frakcjonowana (fractional anisotropy – FA), parametr pochodzący z DTI, odzwierciedla stopień integralności włókien istoty białej. W przeprowadzonych badaniach stwierdzono korelację między funkcjonowaniem poznawczym a FA [48, 49]. Jednym z mechanizmów wyjaśniających to zjawisko jest dyskoneksja rejonów istotnych dla procesów poznawczych poprzez uszkodzenia włókien istoty białej. Wykazano istotną rolę uszkodzeń włókien ciała modzelowatego, zwłaszcza w części przedniej [50–52]. Zjawisko to wydaje się zrozumiałe ze względu na zaangażowanie tego obszaru w łączenie rejonów przedczołowych, które są związane z funkcjami poznawczymi, głównie pamięcią operacyjną i funkcjami wykonawczymi. Technika DTI podlega dalszej ewolucji, czego przykładem jest metoda HARDI (High Angular Resolution Diffusion Imaging). Umożliwia ona analizę liczby kierunków dyfuzji w tkance, co odzwierciedla krzyżowanie się włókien. Okazało się, że mniejsza liczba kierunków dyfuzji w obrębie kory czołowej wiąże się z deficytem funkcji wykonawczych u pacjentów z MS, niezależnie od spadku FA [53].

Innym parametrem opisującym zaburzenia w zakresie NABT jest współczynnik transferu magnetyzacji (magnetization transfer ratio – MTR). MTR jest metodą pozyskiwania kontrastu tkankowego opartą na zjawisku wymiany magnetyzacji między dwiema pulami protonów – związanych w makromolekułach oraz wolnych zawartych w cząsteczkach wody. MTR w dużej mierze zależy od zawartości mieliny w tkance, dlatego stanowi czuły marker integralności aksonalnej. Wskaźnik ten okazał się istotniejszym czynnikiem determinującym dysfunkcje poznawcze niż objętość mózgu,

objętość zmian demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych, a także zmian korowych [54, 55]. Redukcja MTR w zakresie kory mózgowej korelowała z funkcjonowaniem poznawczym pacjentów z łagodną postacią MS [56]. Wykazano również, że MTR zmierzony na wczesnym etapie choroby stanowi czynnik predykcyjny dla rozwoju zaburzeń poznawczych po kilku latach [57].

Obiecujących wyników dostarczyły również badania, w których użyto <sup>1</sup>H-MRS do oceny zaburzeń w NABT. Jest to metoda służąca określeniu składu metabolicznego w wybranym rejonie mózgu. Wykazano związek pomiędzy zmniejszeniem ilości N-acetyloasparagianinu (NAA), który jest markerem integralności neuronalnej, a procesami poznawczymi. Dla pacjentów prezentujących dysfunkcje poznawcze charakterystyczny okazał się spadek NAA w kilku lokalizacjach, m.in. istocie białej w okolicach czołowych i okolicy rogów tylnych komór bocznych, przedniej części zakrętu obręczy oraz prawego jądra miejsca sinawego, dla którego specyficzny był deficyt uwagi [58–61].

### **Zaburzenia funkcji poznawczych po przebytych CIS**

Wczesny etap choroby, jaki stanowi CIS, również może przebiegać z deficytami funkcji poznawczych [6, 8, 15, 17, 26, 62, 63]. Jak wspomniano we wstępie, występują one rzadziej niż w MS, jednak profil zaburzeń jest podobny. Postać CIS nie ma wpływu na prezentowane objawy kognitywne [26].

Większość badań nie wykazała związku zaburzeń poznawczych ze zmianami demielinizacyjnymi w obrazach T2-zależnych [6, 7, 9, 62]. W badaniach tych stosowano różne kryteria oceny zmian demielinizacyjnych – liczbę zmian, objętość, spełnienie kryteriów rozsiania w przestrzeni wg McDonald'a w modyfikacji Polmana z 2005 roku [64]. W jednym badaniu odnotowano jednak korelację pomiędzy funkcjonowaniem poznawczym a objętością zmian demielinizacyjnych u pacjentów po przebytych pozagałkowym zapaleniu nerwu wzrokowego [17]. W przebiegu MS ujawniono zasadniczą rolę procesów neurodegeneracyjnych wyrażających się atrofią mózgu w indukcji objawów poznawczych, pozostaje jednak pytanie, czy taki mechanizm dotyczy również wczesnego etapu choroby. Atrofia mózgu postępuje stopniowo, wraz z czasem trwania choroby, stąd większe nasilenie zmian zanikowych charakterystyczne jest dla późniejszych stadiów MS [65]. Niemniej jednak atrofia, zwłaszcza w zakresie kory mózgowej, może się ujawnić już u pacjentów, którzy przebyli pierwszy epizod objawów neurologicznych [66–68]. Hipoteza, że wczesne zaburzenia funkcji poznawczych wynikają z procesu neurodegeneracyjnego wyrażającego się atrofią mózgu, nie została potwierdzona w badaniu Khalila i wsp. – objętość kory mózgowej była główną determinantą dla deterioracji poznawczej u pacjentów z MS, jednak jej wartość nie korelowała z funkcjonowaniem poznawczym pacjentów po przebytych CIS [7]. Korelacji z objętością mózgu nie wykazano również w innym badaniu nad grupą pacjentów na wczesnym etapie MS [49].

Jak już wspomniano, zmiany demielinizacyjne w obrazach T1- i T2-zależnych oraz zmiany atroficzne nie wyczerpują zaburzeń strukturalnych występujących w tkance mózgowej w przebiegu MS. Z przeprowadzonych do tej pory nielicznych badań wynika,

że po przebytych CIS, podobnie jak w MS, występują zaburzenia w zakresie NABT. Wykorzystując metodę  $^1\text{H-MRS}$  wykazano spadek NAA w mózgu w tej grupie chorych [69–71]. Ponadto w jednym badaniu stwierdzono wzrost poziomu mioinozytolu (markera gęstości i aktywności komórek glejowych) w NABT [72]. Czułe wskaźniki uszkodzenia tkanki mózgowej, jakimi są MTR oraz FA, również okazały się zaburzone – wykazano obniżony MTR w obrębie NAWM oraz zredukowaną FA w obszarze NAWG, jąder podkorowych i wzgórza u pacjentów po przebytych CIS [73, 74].

Do tej pory przeprowadzono tylko jedno badanie, w którym oceniano zależność pomiędzy zmianami NABT a funkcjonowaniem poznawczym w grupie pacjentów z CIS. W badaniu tym wykazano obecność takiego związku dla MTR kory mózgowej, nie stwierdzono go natomiast dla atrofi kory mózgowej [7]. Daje to podstawy do postawienia hipotezy, że zaburzenia funkcji poznawczych na wczesnym etapie choroby pozostają w związku z procesem neurodegeneracyjnym, który wyrażony jest w większym stopniu zaburzeniami w zakresie NABT niż atrofią mózgu. Zagadnienie to wymaga jednak dalszych obserwacji.

### Wpływ czynników genetycznych na przebieg MS i obecność dysfunkcji poznawczych

Rola czynników genetycznych w rozwoju MS jest znana, jednak dane dotyczące wskaźnika odziedziczalności są rozbieżne. W badaniu nad populacją szwedzką wskaźnik ten wyniósł 64%, w przypadku populacji włoskiej 48%, natomiast w populacji fińskiej tylko 15% [75–77]. Przeprowadzone doświadczenia wyłoniły ponad 50 loci zwiększających ryzyko lub wpływających na przebieg choroby [78, 79]. Najliczniejszą grupę stanowią geny kodujące białka układu odpornościowego. Nosicielstwo allelu antygeny zgodności tkankowej *HLA-DRB1\*1501* istotnie zwiększa ryzyko zachorowania na MS [80]. Skorelowane z MS są także inne loci HLA – *A, B, C, DQA1 i DQB1*, jak również geny związane z cytokinami zapalnymi, w tym *IL7R, IL2RA*, oraz innymi elementami odpowiedzi zapalnej [79, 81]. Za potencjalny czynnik genetyczny związany z MS uważa się również geny białek rodziny transferaz S-glutationowych (GST), uczestniczących w usuwaniu uszkodzeń oksydacyjnych. Wyniki badań wskazują, że mutacje powodujące obniżenie aktywności enzymatycznej GST pogarszają przebieg MS u pacjentów chorujących dłużej niż 10 lat [82], natomiast delecja *GSTT1* zwiększa ryzyko zachorowania na MS [83]. Badania regionu 19q13 zawierającego gen kodujący apolipoproteinę E, która bierze udział w regulacji homeostazy mózgu [84], wyłoniły 3 allele oraz 7 jednonukleotydowych polimorfizmów (single nucleotide polymorphism – SNP) korelujących z przebiegiem choroby i upośledzających funkcje poznawcze [85–87].

Obecność allelu *HLA-DRB1\*1501* jest najczęściej opisywanym czynnikiem genetycznym związanym z MS. Mimo licznych badań nie ustalono jednoznacznie, czy nosicielstwo koreluje z ciężkością przebiegu choroby, w tym z wystąpieniem dysfunkcji poznawczych. W zależności od analizowanej populacji uzyskano przeciwstawne wyniki – w krajach Europy Zachodniej i Skandynawii wykazano korelację występowania allelu z przebiegiem klinicznym MS [88, 89], natomiast analogicznych zależności nie

stwierdzono w grupach pochodzących z Ameryki Północnej i Australii [90, 91]. Nie prowadzono dotąd badań dotyczących tego zagadnienia w populacji Europy Środkowo-Wschodniej. Opublikowana analiza dużej grupy chorych pochodzących ze Stanów Zjednoczonych wykazała, że genotyp *HLA-DRB1\*1501* dotyczy częściej chorych kobiet niż mężczyzn i wiąże się z wcześniejszym wystąpieniem pierwszego rzutu [92]. Jego obecność koreluje z osłabieniem funkcji poznawczych w zakresie szybkości przetwarzania informacji i pamięci operacyjnej, jak również ze zwiększeniem objętości ognisk hiperintensywnych w sekwencji T2 oraz znacznym obniżeniem stężenia NAA w NAWM, nie wpływając na NAWG [92].

Kolejnym czynnikiem związanym z funkcjonowaniem poznawczym jest polimorfizm genu apolipoproteiny E. 3 allele *APOE* – *e2*, *e3* i *e4* – determinują różnice w strukturze i funkcji białka. Obecność *APOE e4* stanowi znany czynnik ryzyka zachorowania na chorobę Alzheimera [93]. Okazało się, że koreluje również z funkcjonowaniem poznawczym w przebiegu MS [86]. Nosicielstwo *APOE e4* sześciokrotnie zwiększa ryzyko wystąpienia zaburzeń w zakresie pamięci werbalnej [94]. U pacjentów w wieku 30–40 lat obecność *APOE e4* koreluje z wystąpieniem i nasileniem deficytów funkcji pamięci i uczenia się [95, 96]. Przeanalizowano również związek pomiędzy występowaniem allelu *APOE e4* a poziomem NAA w obszarze NAWM. Analogicznie jak w przypadku allelu *HLA-DRB1\*1501*, obecność allelu *e4* korelowała ze znacznym obniżeniem stężenia NAA, co wynika najprawdopodobniej ze zwiększonego stopnia uszkodzeń neuronalnych. Ponadto ponowne badanie po dwóch latach wykazało, że u nosicieli *APOE e4* nastąpił istotnie większy spadek stężenia NAA w NAWM [97].

### Podsumowanie

Zrozumienie natury zaburzeń funkcji poznawczych w przebiegu MS stanowi kolejny etap wyjaśniania złożonych patomechanizmów rozwoju choroby. Parametry kliniczne oraz zmiany demielinizacyjne obrazowane metodą MRI nie przekładają się na obecność oraz stopień deterioracji poznawczej, która wydaje się związana bardziej ze składową neurodegeneracyjną procesy chorobowego niż zapalną. Zastosowanie współczesnych technik MRI przyczyniło się do szerszego zrozumienia mechanizmów odpowiedzialnych za rozwój funkcji poznawczych w MS, w tym roli zaburzeń w zakresie niezmienionej tkanki mózgowej. Dużo uwagi poświęca się również patologii istoty szarej, zarówno zmianom korowym, jak i atrofii kory mózgowej. Rozwój badań nad podłożem genetycznym MS przyniósł również pojedyncze doniesienia dotyczące związku profilu genetycznego z dysfunkcjami poznawczymi. Podłoże zaburzeń poznawczych w przebiegu MS nie zostało do tej pory jednoznacznie określone, w związku z tym zachodzi konieczność przeprowadzenia dalszych badań nad tym zagadnieniem, uwzględniających badania neuroobrazowe oraz czynniki genetyczne i immunologiczne jako predyktory rozwoju postaci MS z towarzyszącymi objawami poznawczymi.



**Piśmiennictwo**

1. Chiaravalloti ND, DeLuca J. *Cognitive impairment in multiple sclerosis*. Lancet Neurol. 2008; 7(12): 1139–1151.
2. Lovera J, Kovner B. *Cognitive impairment in multiple sclerosis*. Curr. Neurol. Neurosci. Rep. 2012; 12(5): 618–627.
3. 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(5): 692–696.
4. Sartori E, Edan G. *Assessment of cognitive dysfunction in multiple sclerosis*. J. Neurol. Sci. 2006; 245(1–2): 169–175.
5. Marcus JF, Waubant EL. *Updates on clinically isolated syndrome and diagnostic criteria for multiple sclerosis*. Neurohospitalist 2013; 3(2): 65–80.
6. Glanz BI, Holland CM, Gauthier SA, Amunwa EL, Liptak Z, Houtchens MK. i wsp. *Cognitive dysfunction in patients with clinically isolated syndromes or newly diagnosed multiple sclerosis*. Mult. Scler. 2007; 13(8): 1004–1010.
7. Khalil M, Enzinger C, Langkammer C, Petrovic K, Loitfelder M, Tscherner M. i wsp. *Cognitive impairment in relation to MRI metrics in patients with clinically isolated syndrome*. Mult. Scler. 2011; 17(2): 173–180.
8. Potagas C, Giogkaraki E, Koutsis G, Mandellos D, Tsirempolou E, Sfagos C. i wsp. *Cognitive impairment in different MS subtypes and clinically isolated syndromes*. J. Neurol. Sci. 2008; 267(1–2): 100–106.
9. Zipoli V, Goretti B, Hakiki B, Siracusa G, Sorbi S, Portaccio E. i wsp. *Cognitive impairment predicts conversion to multiple sclerosis in clinically isolated syndromes*. Mult. Scler. 2010; 16(1): 62–67.
10. Portaccio E, Stromillo ML, Goretti B, Zipoli V, Siracusa G, Battaglini M. i wsp. *Neuropsychological and MRI measures predict short-term evolution in benign multiple sclerosis*. Neurology 2009; 73(7): 498–503.
11. Okuda DT, Mowry EM, Beheshtian A, Waubant E, Baranzini SE, Goodin DS. i wsp. *Incidental MRI anomalies suggestive of multiple sclerosis: the radiologically isolated syndrome*. Neurology 2009; 72(9): 800–805.
12. Lebrun C, Blanc F, Brassat D, Zephir H, de Seze J, CFSEP. *Cognitive function in radiologically isolated syndrome*. Mult. Scler. 2010; 16(8): 919–925.
13. Coyle PK. *Early treatment of multiple sclerosis to prevent neurologic damage*. Neurology 2008; 71(24, supl. 3): S3–S7.
14. Fischer JS, Priore RL, Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, Herndon RM. i wsp. *Neuropsychological effects of interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis*. Multiple Sclerosis Collaborative Research Group. Ann. Neurol. 2000; 48(6): 885–892.
15. Anhoque CF, Domingues SCA, Teixeira AL, Domingues RB. *Cognitive impairment in clinically isolated syndrome. A systematic review*. Dement. Neuropsychol. 2010; 4(2): 86–90.
16. Calabrese P. *Neuropsychology of multiple sclerosis: an overview*. J. Neurol. 2006; 253(supl. 1): i10–i15.
17. Feinstein A, Youl B, Ron M. *Acute optic neuritis. A cognitive and magnetic resonance imaging study*. Brain 1992; 115(5): 1403–1415.

18. Tyburski E, Potemkowski A, Chęć M, Sołtys A, Mak M, Samochowiec A. *Specyfika procesów uwagi i hamowania poznawczego u osób ze stwardnieniem rozsianym o przebiegu rzutowo-remisyjnym z uwzględnieniem poziomu nastroju*. Psychiatr. Pol. 2014; 48(2): 307–318.
19. Parmenter BA, Weinstock-Guttman B, Garg N, Munschauer F, Benedict RH. *Screening for cognitive impairment in MS using the Symbol Digit Modalities Test*. Mult. Scler. 2007; 13(1): 52–57.
20. Boringa JB, Lazeron RH, Reuling IE, Adèr HJ, Pfenning L, Lindeboom J. i wsp. *The brief repeatable battery of neuropsychological tests: normative values allow application in multiple sclerosis clinical practice*. Mult. Scler. 2001; 7(4): 263–267.
21. Rao SM, The Cognitive Function Study Group of the National Multiple Sclerosis Society. *A manual for the Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests in multiple sclerosis*. Milwaukee: Section of Neuropsychology, Medical College of Wisconsin; 1990.
22. Benedict RH, Zivadinov R. *Risk factors for and management of cognitive dysfunction in multiple sclerosis*. Nat. Rev. Neurol. 2011; 7(6): 332–342.
23. Beatty WW, Goodkin DE, Hertsgaard D, Monson N. *Clinical demographic predictors of cognitive performance in multiple sclerosis*. Arch. Neurol. 1990; 47(3): 611–619.
24. Lynch SG, Parmenter BA, Denney DR. *The association between cognitive impairment and physical disability in multiple sclerosis*. Mult. Scler. 2005; 11(4): 469–476.
25. Zarei M. *Clinical characteristics of cortical multiple sclerosis*. J. Neurol. Sci. 2006; 245(1–2): 53–58.
26. Feuillet L, Reuter F, Audoin B, Malikova I, Barrau K, Cherif AA. i wsp. *Early cognitive impairment in patients with clinically isolated syndrome suggestive of multiple sclerosis*. Mult. Scler. 2007; 13(1): 124–127.
27. Huijbregts SC, Kalkers NF, de Sonneville LM, de Groot V, Reuling IE, Polman CH. *Differences in cognitive impairment of relapsing remitting, secondary, and primary progressive MS*. Neurology 2004; 63(2): 335–339.
28. Calabrese M, Agosta F, Rinaldi F, Mattisi I, Grossi P, Favaretto A. i wsp. *Cortical lesions and atrophy associated with cognitive impairment in relapsing-remitting multiple sclerosis*. Arch. Neurol. 2009; 66(9): 1144–1150.
29. Filippi M, Rocca MA, Benedict RH, DeLuca J, Geurts JJ, Rombouts SA. i wsp. *The contribution of MRI in assessing cognitive impairment in multiple sclerosis*. Neurology 2010; 75(23): 2121–2128.
30. Rovaris M, Comi G, Filippi M. *MRI markers of destructive pathology in multiple sclerosis-related cognitive dysfunction*. J. Neurol. Sci. 2006; 245(1–2): 111–116.
31. Karlińska I, Siger M, Lewańska M, Selmaj K. *Cognitive impairment in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. The correlation with MRI lesion volume*. Neurol. Neurochir. Pol. 2008; 42(5): 416–423.
32. Heesen C, Schulz KH, Fiehler J, Von der Mark U, Otte C, Jung R. i wsp. *Correlates of cognitive dysfunction in multiple sclerosis*. Brain Behav. Immun. 2010; 24(7): 1148–1155.
33. Benedict RH, Morrow S, Rodgers J, Hojnacki D, Bucello MA, Zivadinov R. i wsp. *Characterizing cognitive function during relapse in multiple sclerosis*. Mult. Scler. 2014; 20(13): 1745–1752.
34. Assouad R, Louapre C, Tourbah A, Papeix C, Galanaud D, Lubetzki C. i wsp. *Clinical and MRI characterization of MS patients with a pure and severe cognitive onset*. Clin. Neurol. Neurosurg. 2014; 126: 55–63.
35. Arnett PA, Rao SM, Bernardin L, Grafman J, Yetkin FZ, Lobeck L. *Relationship between frontal lobe lesions and Wisconsin Card Sorting Test performance in patients with multiple sclerosis*. Neurology 1994; 44(3 Pt 1): 420–425.

36. Swirsky-Sacchetti T, Mitchell DR, Seward J, Gonzales C, Lublin F, Knobler R. i wsp. *Neuropsychological and structural brain lesions in multiple sclerosis: a regional analysis*. *Neurology* 1992; 42(7): 1291–1295.
37. Sastre-Garriga J, Arévalo MJ, Renom M, Alonso J, González I, Galán I. i wsp. *Brain volumetry counterparts of cognitive impairment in patients with multiple sclerosis*. *J. Neurol. Sci.* 2009; 282(1–2): 120–124.
38. Zivadinov R, Sepcic J, Nasuelli D, De Masi R, Bragadin LM, Tommasi MA. i wsp. *A longitudinal study of brain atrophy and cognitive disturbances in the early phase of relapsing-remitting multiple sclerosis*. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2001; 70(6): 773–780.
39. Kutzelnigg A, Lucchinetti CF, Stadelmann C, Brück W, Rauschka H, Bergmann M. i wsp. *Cortical demyelination and diffuse white matter injury in multiple sclerosis*. *Brain* 2005; 128(11): 2705–2712.
40. Rinaldi F, Calabrese M, Grossi P, Puthenparampil M, Perini P, Gallo P. *Cortical lesions and cognitive impairment in multiple sclerosis*. *Neurol. Sci.* 2010; 31(Supl. 2): 235–237.
41. Roosendaal SD, Moraal B, Pouwels PJ, Vrenken H, Castelijns JA, Barkhof F. i wsp. *Accumulation of cortical lesions in MS: relation with cognitive impairment*. *Mult. Scler.* 2009; 15(6): 708–714.
42. Amato MP, Bartolozzi ML, Zipoli V, Portaccio E, Mortilla M, Guidi L. i wsp. *Neocortical volume decrease in relapsing–remitting MS patients with mild cognitive impairment*. *Neurology* 2004; 63(1): 89–93.
43. Amato MP, Portaccio E, Goretti B, Zipoli V, Battaglini M, Bartolozzi ML. i wsp. *Association of neocortical volume changes with cognitive deterioration in relapsing-remitting multiple sclerosis*. *Arch. Neurol.* 2007; 64(8): 1157–1161.
44. Benedict RH, Bruce JM, Dwyer MG, Abdelrahman N, Hussein S, Weinstock-Guttman B. i wsp. *Neocortical atrophy, third ventricular width, and cognitive dysfunction in multiple sclerosis*. *Arch. Neurol.* 2006; 63(9): 1301–1306.
45. Yaldizli Ö, Penner IK, Frontzek K, Naegelin Y, Amann M, Papadopoulou A. i wsp. *The relationship between total and regional corpus callosum atrophy, cognitive impairment and fatigue in multiple sclerosis patients*. *Mult. Scler.* 2014; 20(3): 356–364.
46. Sicotte NL, Kern KC, Giesser BS, Arshanapalli A, Schultz A, Montag M. i wsp. *Regional hippocampal atrophy in multiple sclerosis*. *Brain* 2008; 131(4): 1134–1141.
47. Benedict RH, Weinstock-Guttman B, Fishman I, Sharma J, Tjoa CW, Bakshi R. *Prediction of neuropsychological impairment in multiple sclerosis: comparison of conventional magnetic resonance imaging measures of atrophy and lesion burden*. *Arch. Neurol.* 2004; 61(2): 226–230.
48. Roca M, Torralva T, Meli F, Fiol M, Calcagno M, Carpintiero S. i wsp. *Cognitive deficits in multiple sclerosis correlate with changes in fronto-subcortical tracts*. *Mult. Scler.* 2008; 14(3): 364–369.
49. Rovaris M, Iannucci G, Falautano M, Possa F, Martinelli V, Comi G. i wsp. *Cognitive dysfunction in patients with mildly disabling relapsing-remitting multiple sclerosis: an exploratory study with diffusion tensor MR imaging*. *J. Neurol. Sci.* 2002; 195(2): 103–109.
50. Llufriu S, Blanco Y, Martinez-Heras E, Casanova-Molla J, Gabilondo I, Sepulveda M. i wsp. *Influence of corpus callosum damage on cognition and physical disability in multiple sclerosis: a multimodal study*. *PLoS One* 2012; 7(5): e37167.
51. Mesaros S, Rocca MA, Riccitelli G, Pagani E, Rovaris M, Caputo D. i wsp. *Corpus callosum damage and cognitive dysfunction in benign MS*. *Hum. Brain Mapp.* 2009; 30(8): 2656–2666.
52. Roosendaal SD, Geurts JJ, Vrenken H, Hulst HE, Cover KS, Castelijns JA. i wsp. *Regional DTI differences in multiple sclerosis patients*. *Neuroimage* 2009; 44(4): 1397–1403.

53. Muhlert N, Sethi V, Schneider T, Daga P, Cipolotti L, Haroon HA. i wsp. *Diffusion MRI-based cortical complexity alterations associated with executive function in multiple sclerosis*. J. Mag. Reson. Imaging 2013; 38: 54–63.
54. Filippi M, Tortorella C, Rovaris M, Bozzali M, Possa F, Sormani M. i wsp. *Changes in the normal appearing brain tissue and cognitive impairment in multiple sclerosis*. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 2000; 68(2): 157–161.
55. Rovaris M, Filippi M, Minicucci L, Iannucci G, Santuccio G, Possa F. i wsp. *Cortical/subcortical disease burden and cognitive impairment in patients with multiple sclerosis*. AJNR Am. J. Neuroradiol. 2000; 21(2): 402–408.
56. Amato MP, Portaccio E, Stromillo ML, Goretti B, Zipoli V, Siracusa G. i wsp. *Cognitive assessment and quantitative magnetic resonance metrics can help to identify benign multiple sclerosis*. Neurology 2008; 71(9): 632–638.
57. Summers M, Fisniku L, Anderson V, Miller D, Cipolotti L, Ron M. *Cognitive impairment in relapsing-remitting multiple sclerosis can be predicted by imaging performed several years earlier*. Mult. Scler. 2008; 14(2): 197–204.
58. Christodoulou C, Krupp LB, Liang Z, Huang W, Melville P, Roque C. i wsp. *Cognitive performance and MR markers of cerebral injury in cognitively impaired MS patients*. Neurology 2003; 60(11): 1793–1798.
59. Gadea M, Martínez-Bisbal MC, Martí-Bonmatí L, Espert R, Casanova B, Coret F. i wsp. *Spectroscopic axonal damage of the right locus coeruleus relates to selective attention impairment in early stage relapsing-remitting multiple sclerosis*. Brain 2004; 127(1): 89–98.
60. Staffen W, Zauner H, Mair A, Kutzelnigg A, Kapeller P, Stangl H. i wsp. *Magnetic resonance spectroscopy of memory and frontal brain region in early multiple sclerosis*. J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci. 2005; 17(3): 357–363.
61. Vingara LK, Yu HJ, Wagshul ME, Serafin D, Christodoulou C, Pelczer I. i wsp. *Metabolomic approach to human brain spectroscopy identifies associations between clinical features and the frontal lobe metabolome in multiple sclerosis*. Neuroimage 2013; 82: 586–594.
62. Achiron A, Barak Y. *Cognitive impairment in probable multiple sclerosis*. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 2003; 74(4): 443–446.
63. Anhoque CF, Biccás-Neto L, Domingues SC, Teixeira AL, Domingues RB. *Cognitive impairment and optic nerve axonal loss in patients with clinically isolated syndrome*. Clin. Neurol. Neurosurg. 2013; 115(7): 1032–1035.
64. Polman CH, Reingold SC, Edan G, Filippi M, Hartung HP, Kappos L. i wsp. *Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the “McDonald Criteria”*. Ann. Neurol. 2005; 58(6): 840–846.
65. Rooney WD, Coyle PK. *Recent advances in the neuroimaging of multiple sclerosis*. Curr. Neurol. Neurosci. Rep. 2005; 5(3): 217–224.
66. Di Filippo M, Anderson VM, Altmann DR, Swanton JK, Plant GT, Thompson AJ. i wsp. *Brain atrophy and lesion load measures over 1 year relate to clinical status after 6 years in patients with clinically isolated syndromes*. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 2010; 81(2): 204–208.
67. Pérez-Miralles F, Sastre-Garriga J, Tintoré M, Arrambide G, Nos C, Perkal H. i wsp. *Clinical impact of early brain atrophy in clinically isolated syndromes*. Mult. Scler. 2013; 19(14): 1878–1886.
68. Rojas JI, Patrucco L, Besada C, Bengolea L, Cristiano E. *Brain atrophy in clinically isolated syndrome*. Neurologia 2010; 25(7): 430–434.

69. Tourbah A, Stievenart JL, Abanou A, Iba-Zizen MT, Hamard H, Lyon-Caen O. i wsp. *Normal-appearing white matter in optic neuritis and multiple sclerosis: a comparative proton spectroscopy study*. *Neuroradiology* 1999; 41(10): 738–743.
70. Wattjes MP, Harzheim M, Lutterbey GG, Klotz L, Schild HH, Träber F. *Axonal damage but no increased glial cell activity in the normal-appearing white matter of patients with clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis using high-field magnetic resonance spectroscopy*. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 2007; 28(8): 1517–1522.
71. Wattjes MP, Harzheim M, Lutterbey GG, Bogdanow M, Schild HH, Träber F. *High field MR imaging and 1H-MR spectroscopy in clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis: correlation between metabolic alterations and diagnostic MR imaging criteria*. *J. Neurol.* 2008; 255(1): 56–63.
72. Fernando KT, McLean MA, Chard DT, MacManus DG, Dalton CM, Miskiel KA. i wsp. *Elevated white matter myo-inositol in clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis*. *Brain* 2004; 127(6): 1361–1369.
73. Cappellani R, Bergsland N, Weinstock-Guttman B, Kennedy C, Carl E, Ramasamy DP. i wsp. *Diffusion tensor MRI alterations of subcortical deep gray matter in clinically isolated syndrome*. *J. Neurol. Sci.* 2014; 338(1–2): 128–134.
74. Fooladi M, Alam NR, Harirchyan MH, Firuznia K, Oghabian MA, Shakiba M. i wsp. *Prognostic value of brain tissue pathological changes in patients with clinically isolated syndromes (CIS) suggestive of multiple sclerosis using magnetization transfer ratio (MTR)*. *Conf. Proc. IEEE Eng. Med. Biol. Soc.* 2007; 2007: 2031–2033.
75. Ristori G, Cannoni S, Stazi A, Vanacore N, Cotichini R, Alfò M. i wsp. *Multiple sclerosis in twins from continental Italy and Sardinia: a nationwide study*. *Ann. Neurol.* 2006; 59: 27–34.
76. Kuusisto H, Kaprio J, Kinnunen E, Luukkaala T, Koskenvuo M, Elvaara I. *Concordance and heritability of multiple sclerosis in Finland: study on a nationwide series of twins*. *Eur. J. Neurol.* 2008; 15: 1106–1110.
77. Westerlind H, Ramanujam R, Uvehag D, Kuja-Halkola R, Boman M, Bottai M. i wsp. *Modest familial risks for multiple sclerosis: a registry-based study of the population of Sweden*. *Brain* 2014; 137(3): 770–778.
78. International Multiple Sclerosis Genetics Consortium, Hafler DA, Compston A, Sawcer S, Lander ES, Daly MJ. i wsp. *Risk alleles for multiple sclerosis identified by a genomewide study*. *N. Engl. J. Med.* 2007; 357(9): 851–862.
79. Kantarci OH. *Genetics and natural history of multiple sclerosis*. *Semin. Neurol.* 2008; 28(1): 7–16.
80. Van der Walt A, Stankovich J, Bahlo M, Taylor BV, Van der Mei IA, Foote SJ. i wsp. *Heterogeneity at the HLA-DRB1 allelic variation locus does not influence multiple sclerosis disease severity, brain atrophy or cognition*. *Mult. Scler.* 2011; 17(3): 344–352.
81. International Multiple Sclerosis Genetics Consortium; Wellcome Trust Case Control Consortium 2, Sawcer S, Hellenthal G, Pirinen M, Spencer CC. i wsp. *Genetic risk and a primary role for cell-mediated immune mechanisms in multiple sclerosis*. *Nature* 2011; 476(7359): 214–219.
82. Mann CL, Davies MB, Boggild MD, Alldersea J, Fryer AA, Jones PW. i wsp. *Glutathione S-transferase polymorphisms in MS: their relationship to disability*. *Neurology* 2000; 54(3): 552–557.
83. Živković M, Životić I, Dinčić E, Stojković L, Vojinović S, Stanković A. *The glutathione S-transferase T1 deletion is associated with susceptibility to multiple sclerosis*. *J. Neurol. Sci.* 2013; 334(1–2): 6–9.

84. Gee JR, Keller JN. *Astrocytes: regulation of brain homeostasis via apolipoprotein E*. Int. J. Biochem. Cell Biol. 2005; 37(6): 1145–1150.
85. Schmidt S, Barcellos LF, DeSombre K. *Association of polymorphisms in the apolipoprotein E region with susceptibility to and progression of multiple sclerosis*. Am. J. Hum. Genet. 2002; 70(3): 708–717.
86. Savettieri G, Messina D, Andreoli V. *Gender-related effect of clinical and genetic variables on the cognitive impairment in multiple sclerosis*. J. Neurol. 2004; 251(10): 1208–1214.
87. Parmenter BA, Denney DR, Lynch SG, Middleton LS, Harlan LM. *Cognitive impairment in patients with multiple sclerosis: association with the APOE gene and promoter polymorphisms*. Mult. Scler. 2007; 13(1): 25–32.
88. Weatherby SJ, Thomson W, Pepper L, Donn R, Worthington J, Mann CL. i wsp. *HLA-DRB1 and disease outcome in multiple sclerosis*. J. Neurol. 2001; 248(4): 304–310.
89. Smestad C, Brynedal B, Jonasdottir G, Lorentzen AR, Masterman T, Akesson E. i wsp. *The impact of HLA-A and –DRB1 on age at onset, disease course and severity in Scandinavian multiple sclerosis patients*. Eur. J. Neurol. 2007; 14(8): 835–840.
90. Barcellos LF, Sawcer S, Ramsay PP, Baranzini SE, Thomson G, Briggs F. i wsp. *Heterogeneity at the HLA-DRB1 locus and risk for multiple sclerosis*. Hum. Mol. Genet. 2006; 15(18): 2813–2824.
91. Wu JS, Qiu W, Castley A, James I, Mastaglia FL, Christiansen FT. i wsp. *Modifying effects of HLA-DRB1 allele interactions on age at onset of multiple sclerosis in Western Australia*. Mult. Scler. 2010; 16(1): 15–20.
92. Okuda DT, Srinivasan R, Oksenberg JR, Goodin DS, Baranzini SE, Beheshtian A. i wsp. *Genotype-Phenotype correlations in multiple sclerosis: HLA genes influence disease severity inferred by IHMR spectroscopy and MRI measures*. Brain 2009; 132: 250–259.
93. Ghaffar O, Reis M, Pennell N, O'Connor P, Feinstein A. *APOE ε4 and the cognitive genetics of multiple sclerosis*. Neurology 2010; 74(20): 1611–1618.
94. Koutsis G, Panas M, Giogkaraki E, Potagas C, Karadima G, Sfagos C. i wsp. *APOE epsilon4 is associated with impaired verbal learning in patients with MS*. Neurology 2007; 68(8): 546–549.
95. Shi J, Zhao CB, Vollmer TL, Tyry TM, Kuniyoshi SM. *APOE epsilon 4 allele is associated with cognitive impairment in patients with multiple sclerosis*. Neurology 2008; 70(3): 185–190.
96. Shi J, Tu JL, Gale SD, Baxter L, Vollmer TL, Campagnolo DI. i wsp. *APOE ε4 is associated with exacerbation of cognitive decline in patients with multiple sclerosis*. Cogn. Behav. Neurol. 2011; 24(3): 128–133.
97. Enzinger C, Ropele S, Strasser-Fuchs S, Kapeller P, Schmidt H, Poltrum B. i wsp. *Lower levels of N-acetylaspartate in multiple sclerosis patients with the apolipoprotein E epsilon4 allele*. Arch. Neurol. 2003; 60(1): 65–70.

Adres: Wojciech Guenter  
Katedra Neuropsychologii Klinicznej CM UMK  
85-094 Bydgoszcz, ul. M. Skłodowskiej-Curie 9

Otrzymano: 28.06.2014  
Zrecenzowano: 1.10.2014  
Otrzymano po poprawie: 4.10.2014  
Przyjęto do druku: 5.10.2014