

# CẬP NHẬT ĐIỀU TRỊ XƠ CỨNG NHIỀU NƠI

Lê Văn Tuấn<sup>1</sup>

## Tóm tắt

Xơ cứng nhiều nơi là nguyên nhân thường nhất gây tàn phế do thần kinh ở người trẻ. Bệnh vẫn tiến triển dù không có các cơn tái phát trên lâm sàng. Có nhiều tiến bộ trong điều trị, quan trọng nhất là dùng interferon-beta điều trị sớm. Bài tổng quan này xem xét lại một số định nghĩa, các tiêu chuẩn chẩn đoán mới và những tiến bộ trong điều trị bệnh xơ cứng nhiều nơi.

## Abstract

### UPDATE ON TREATMENT OF MULTIPLE SCLEROSIS

Multiple sclerosis is the most common cause of disability in young patient. The disease still exacerbate even though no relapses were found. There have been many progresses in treatment, most important is early therapy by using interferon-beta. This article review some new definitions, diagnostic criteria and progresses in treatment of multiple sclerosis.

Xơ cứng nhiều nơi (tiếng Anh: multiple sclerosis) hay còn gọi là xơ cứng rải rác từng đám (tiếng Pháp: sclerose en plaques) là một bệnh khử myelin-viêm thường gặp nhất của hệ thần kinh trung ương và là nguyên nhân thường nhất gây tàn phế do thần kinh ở người trẻ và trung niên. Xơ cứng nhiều nơi ảnh hưởng khoảng 2 triệu người trên thế giới. Khởi phát của xơ cứng nhiều nơi thường ở người từ 15-50 tuổi, tuy nhiên bệnh cũng có thể xảy ra ở trẻ nhỏ hay người già. Về giới tính thì nữ nhiều hơn nam (gấp 3 lần). Trong quá khứ, xơ cứng nhiều nơi đã được định nghĩa như là một bệnh tái phát/thuyên giảm của myelin thứ phát do viêm và thường không ảnh hưởng đến nhận thức. Những tiến bộ gần đây cho thấy bệnh sinh của xơ cứng nhiều nơi đã thay đổi nhiều và những định nghĩa cũ không nói lên được đặc điểm đa dạng của bệnh cũng như ý nghĩa về mặt điều trị<sup>(3)</sup>.

## Xơ cứng nhiều nơi có phải là một bệnh đặc trưng bởi tái phát/thuyên giảm hay không?

Trong quá khứ thì rõ ràng xơ cứng nhiều nơi đã được nhận biết như là một bệnh tái phát/thuyên giảm. Trong bài báo của mình, Lubin và cộng sự đã mô tả 4 dạng lâm sàng của xơ cứng nhiều nơi đại diện cho diễn tiến của bệnh<sup>(10)</sup>. Khoảng 85% xơ cứng nhiều nơi biểu hiện đầu tiên bằng dạng cổ điển tái phát/thuyên giảm. Tuy nhiên, khoảng 90% bệnh nhân này sẽ chuyển sang dạng thứ hai là dạng tiến triển thứ phát sau 20 năm. Trong thời gian đầu của dạng thứ hai này thì nhiều cơn và nhiều sang thương được chẩn đoán trên MRI. Tuy nhiên, khi bệnh tiến triển thì bệnh nhân có ít cơn và ít sang thương tăng gadolinium hơn. Trong thời gian sau của dạng thứ hai này thì xơ cứng nhiều nơi được đặc trưng bởi tình trạng tàn phế tăng chậm, không cơn hay không có các sang thương mới tăng gadolinium. Dạng thứ ba của bệnh là dạng xơ cứng

<sup>1</sup> ThS, Giảng viên Bộ Môn Thần Kinh, ĐHYD TPHCM

nhiều nơi tiến triển nguyên phát. Bệnh nhân bắt đầu bằng các triệu chứng ở chi dưới, tiến triển chậm mỗi năm nhưng không có các cơn nặng rõ ràng. MRI não có thể thấy ít sang thương với ít bằng chứng viêm. Dạng thứ tư thì hiếm gặp gọi là xơ cứng nhiều nơi tái phát-tiến triển. Bệnh nhân với bệnh tiến triển ngay từ đầu nhưng có thể cũng có các cơn nặng hơn xen kẽ với tiến triển bệnh.

*Các dạng:*

- Tái phát-thuyên giảm (RRMS: relasing-remitting MS)
- Tiến triển thứ phát (SPMS: secondary progressive MS)
- Tiến triển nguyên phát (PPMS: primary progressive MS)
- Tái phát tiến triển (PRMS: progressive relasing MS)

Một thay đổi khác về định nghĩa là trước đây dạng xơ cứng nhiều nơi tái phát/thuyên giảm được cho là bệnh chỉ hoạt động trong các cơn tái phát bởi vì lâm sàng bệnh nhân ổn định giữa các cơn. Tuy nhiên, nhiều sang thương MRI có thể được phát hiện ở những bệnh nhân có lâm sàng ổn định. Quan điểm trước đây là sau cơn tái phát thì bệnh thường ngủ yên cho đến khi xuất hiện cơn mới đã hoàn toàn thay đổi với những bằng chứng mới của MRI. Thật sự, nhiều sang thương mới trên MRI gấp nhiều lần hơn các cơn tái phát trên lâm sàng. Mặc dầu im lặng trên lâm sàng, nhưng những tổn thương não vẫn đang diễn tiến và gây ra phá hủy não và khi tổn thương đã xảy ra thì không thể hồi phục được.

### **Xơ cứng nhiều nơi có phải là một bệnh của myelin hay không?**

Một thay đổi khác là bệnh học cũ tập trung vào bệnh lý của myelin. Các dữ liệu hiện tại cho thấy cùng với sự phá hủy bao myelin thì xơ cứng nhiều nơi gây ra phá hủy không hồi phục các sợi trục và các tế bào thần kinh ở giai đoạn sớm. Khi tổn thương sợi trục gia tăng thì độ nặng và tình trạng tàn phế do thần kinh gia tăng. Trong các mảng xơ cứng nhiều nơi đang hoạt động thì có nhiều sợi trục bị cắt ngang, thậm chí ở những bệnh nhân có diễn tiến bệnh mãn tính. Chất trắng mà có hình dáng bình thường cũng có thể có các sợi trục bị cắt ngang, điều này cũng cho thấy là tổn thương sợi trục vẫn đang tiếp diễn thậm chí ở các chất trắng bình thường <sup>(14)</sup>. Ngoài ra, xơ cứng nhiều nơi còn ảnh hưởng đến các neuron và vỏ não. Bình thường vỏ não có khả năng đáp ứng thích nghi với tổn thương, tuy nhiên trong xơ cứng nhiều nơi thì khả năng này giảm và góp phần làm mức độ tàn phế tăng thêm <sup>(6)</sup>.

### **Xơ cứng nhiều nơi có phải là bệnh không ảnh hưởng đến nhận thức?**

Các nghiên cứu gần đây cho thấy xơ cứng nhiều nơi ảnh hưởng đến nhận thức hơn 50% bệnh nhân trong giai đoạn sớm của bệnh và những ảnh hưởng nhận thức này không liên quan đến sự suy giảm của vận động. Khác với các rối loạn nhận thức của bệnh Alzheimer do ảnh hưởng của chất xám, rối loạn nhận thức của bệnh nhân xơ cứng nhiều nơi là loại dưới vỏ với biểu hiện giảm chức năng thực thi và hoạt động trí nhớ. Giảm chức năng thực thi do giảm khả năng hợp nhất chức năng vỏ não cao hơn do vậy

ảnh hưởng đến các hoạt động hàng ngày như khả năng hiểu các tuần tự công việc, khả năng tổ chức, khả năng bắt đầu công việc.

### **Xơ cứng nhiều nơi có phải chỉ do quá trình viêm gây ra?**

Quan điểm xơ cứng nhiều nơi chỉ do quá trình viêm sẽ đưa đến việc điều trị chỉ tập trung vào điều trị kháng viêm. Tuy nhiên, các dữ liệu gần đây cho thấy quá trình thoái hóa (chết tế bào có chương trình) không liên quan trực tiếp đến quá trình viêm cũng xảy ra trong não.

### **Xơ cứng nhiều nơi có thật sự là một bệnh?**

Các nghiên cứu bệnh học thần kinh gần đây cho thấy có 4 đặc điểm bệnh học riêng biệt: bệnh học loại I là bệnh qua trung gian tế bào T liên quan đến đại thực bào và các cytokine, đây là bệnh học điển hình của xơ cứng nhiều nơi; bệnh học loại II là bệnh học loại I cộng với các kháng thể, bệnh học loại II là bệnh học thường gặp nhất và đây cũng là vấn đề vì việc điều trị chỉ tập trung vào tế bào T mà quên đi các kháng thể; bệnh học loại III khác nhiều so với bệnh học loại I và II, loại này có bệnh học phá hủy lan rộng giống như thương do virus hay độc tính hay thậm chí là thiếu máu cục bộ lan rộng, loại III không có các sang thương riêng biệt mà là sự phá hủy toàn bộ hệ thống thần kinh; bệnh học loại IV không cho thấy hiện tượng viêm và thậm chí không ảnh hưởng nguyên phát đến bao myelin<sup>(11)</sup>, đây là bệnh thoái hóa các tế bào thần kinh ít nhánh sản sinh ra bao myelin. Bốn bệnh học khác nhau này của xơ cứng nhiều nơi làm cho xơ cứng nhiều nơi như là một hội chứng hơn là một bệnh, do vậy nếu chỉ áp dụng một cách điều trị có thể không đủ để kiểm soát bệnh.

### **Chẩn đoán**

#### ***Tiêu chuẩn Schumacher :***

- Khám thần kinh phát hiện các bất thường khách quan chức năng hệ thần kinh trung ương.
- Bệnh sử cho thấy liên quan ít nhất hai vị trí của hệ TKTU.
- Bệnh thần kinh trung ương ảnh hưởng chủ yếu là chất trắng.
- Liên quan hệ thần kinh theo một trong hai cách sau:
- Hai hay nhiều giai đoạn, mỗi giai đoạn kéo dài ít nhất 24 giờ và cách xa ít nhất một tháng.
- Các triệu chứng tiến triển chậm hay từng bậc trong ít nhất 6 tháng.
- Tuổi khởi bệnh từ 10-50.
- Loại trừ các bệnh lý khác.

#### ***Tiêu chuẩn Poser:***

##### ***Chẩn đoán xác định dựa vào lâm sàng***

- 2 cơn và bằng chứng lâm sàng hai sang thương khác nhau

- 2 cơn, bằng chứng lâm sàng một sang thương và bằng chứng cận lâm sàng một sang thương khác

*Chẩn đoán xác định được trợ giúp bởi cận lâm sàng*

- Hai cơn, bằng chứng lâm sàng hoặc cận lâm sàng một sang thương và bất thường miễn dịch trong dịch não tủy
- 1 cơn, bằng chứng lâm sàng hai sang thương riêng biệt và bất thường dịch não tủy
- 1 cơn, bằng chứng lâm sàng một sang thương và bằng chứng cận lâm sàng một sang thương riêng biệt khác, và bất thường dịch não tủy

*Chẩn đoán có lẽ xơ cứng nhiều nơi dựa vào lâm sàng*

- 2 cơn và bằng chứng lâm sàng một sang thương
- 1 cơn và bằng chứng lâm sàng hai sang thương riêng biệt
- 1 cơn, bằng chứng lâm sàng một sang thương, và bằng chứng cận lâm sàng một sang thương khác

*Chẩn đoán có lẽ xơ cứng nhiều nơi được hỗ trợ bởi cận lâm sàng*

- 2 cơn và bất thường dịch não tủy

***Tiêu chuẩn sửa đổi:***

- Nếu có hai hay nhiều cơn và bằng chứng lâm sàng hai sang thương thì đủ chẩn đoán và không cần dữ liệu thêm.
- Nếu có hai hay nhiều cơn và bằng chứng lâm sàng một sang thương thì cần tiêu chuẩn thêm về lan theo không gian gồm MRI có ít nhất hai sang thương phù hợp với xơ cứng nhiều nơi và biểu hiện dịch não tủy dương tính hay chờ cơn lâm sàng khác ảnh hưởng đến vị trí lâm sàng khác.
- Nếu có một cơn và bằng chứng lâm sàng hai hay nhiều sang thương thì cần dữ liệu thêm về lan theo thời gian mà được chẩn đoán bằng MRI hay chờ cơn lâm sàng thứ hai.
- Nếu có một cơn và bằng chứng lâm sàng một sang thương, thì cần dữ liệu thêm (1) lan theo không gian gồm MRI có ít nhất hai sang thương phù hợp với xơ cứng nhiều nơi và biểu hiện dịch não tủy; và (2) lan theo thời gian mà được chẩn đoán bằng MRI hay chờ cơn lâm sàng thứ hai.
- Nếu tiến triển thần kinh từ từ gợi ý xơ cứng nhiều nơi, cần dữ liệu thêm là tiến triển bệnh trong một năm và 2 trong các tiêu chuẩn sau: (1) biểu hiện MRI não dương tính, (2), biểu hiện MRI tủy sống dương tính và (3) biểu hiện dịch não tủy dương tính.

***Các tiêu chuẩn MRI***

- Các tiêu chuẩn sửa đổi cho phép các sang thương tăng cản từ hay sang thương T2 xuất hiện trong vài tuần đầu tiên sau khi khởi bệnh là tiêu chuẩn lan theo thời gian.

- Các sang thương T2 xuất hiện trong vài tuần đầu của cơn đầu tiên không nên được xem như là biến cố riêng biệt đối với tiêu chuẩn lan theo thời gian.
- Bất cứ sang thương T2 nào mà xuất hiện sau ít nhất 30 ngày kể từ biến cố lâm sàng đầu tiên có thể là tiêu chuẩn chẩn đoán hữu ích.
- Sang thương T2 mới phải có kích thước và vị trí đủ để loại trừ sang thương không được nhận biết trước đây.
- Các sang thương tủy sống được phát hiện trên T2 có thể giúp chẩn đoán nếu hình ảnh học não bộ không cho thấy lan theo không gian ở bệnh nhân nghi ngờ xơ cứng nhiều nơi.
- Các sang thương tủy sống nên có tính khu trú.
- Đối với tiêu chuẩn lan theo không gian, sang thương tủy sống tương đương và có thể thay thế sang thương não dưới lều nhưng không thay thế sang thương quanh não thất hay cạnh vỏ não.
- Sang thương tủy sống tăng cản từ tương đương với sang thương não tăng cản từ.
- Các sang thương tủy sống riêng biệt cùng với các sang thương não riêng biệt có thể giúp chẩn đoán xơ cứng nhiều nơi thể tiến triển nguyên phát.
- Nếu không có triệu chứng viêm tủy thì không nên chụp tủy sống lại vì nó ít giá trị ngoại trừ bằng chứng lâm sàng cho thấy sang thương mới của tủy sống.

### ***Chẩn đoán*** xơ cứng nhiều nơi ***thể tiến triển nguyên phát***

Tiêu chuẩn chẩn đoán xơ cứng nhiều nơi thể tiến triển nguyên phát 2005 được đơn giản hóa:

- Biểu hiện dịch não tủy dương tính không còn là tiêu chuẩn cần thiết để chẩn đoán xơ cứng nhiều nơi thể tiến triển nguyên phát.
- Tiêu chuẩn bây giờ bao gồm bệnh tiến triển 1 năm và hai trong các tiêu chuẩn sau: (1) kết quả MRI não dương tính (9 sang thương T2 hay ít nhất 4 sang thương T2 với điện thế gợn thính giác), (2) MRI tủy dương tính với hình sang thương T2 khu trú), và (3) biểu hiện dịch não tủy dương tính.

### **Điều trị**

#### ***Chiến lược điều trị:***

- Điều trị cơn cấp.
- Ngừa các cơn cấp mới.
- Làm chậm tiến triển tàn phế.

*Các cơn tái phát:* corticosteroid làm gia tăng thời gian hồi phục cơn. Thường là dùng methylprednisolone IV trong 5 ngày sau đó chuyển sang dạng uống rồi giảm liều dần. Có nghiên cứu cho thấy prednisone làm nguy cơ tái phát bệnh trong Thử Nghiệm Điều Trị Viêm TK Thị. Hiện nay ít dùng prednisone uống để điều trị viêm TK thị cấp. Corticosteroid không có ích lợi ở dạng tiến triển. Bài tổng kết của Dữ liệu Cochrane: có 6 thử nghiệm với tổng số 377 người (199 điều trị, 178 giả dược). Thuốc được phân

tích là methylprednisolone (6 thử nghiệm, 140 người) và ACTH (2 thử nghiệm, 273 người). Kết quả: methylprednisolone và ACTH hiệu quả làm bệnh ổn định hay không nặng hơn (OD 0,37, 95% CI 0,24 đến 0,57). Methylprednisolone 5 ngày và 15 ngày không khác biệt nhau. Không có dữ liệu nào theo dõi trong 1 năm mà cho thấy hiệu quả lâu dài <sup>(7)</sup>. Cách điều trị khác là thay huyết tương cách ngày 7 lần ở bn không đáp ứng corticosteroid cho thấy hiệu quả trong 40%.

### ***Làm chậm tiến triển tàn phế:***

*Điều trị điều hòa miễn dịch* là lĩnh vực nghiên cứu quan trọng trong 15 năm qua. Có 5 thuốc được nghiên cứu và được chấp nhận dùng rộng rãi là Avonex, Rebif, Betaseron (betaferon), Glatiramer acetate và Natalizumab.

**Avonex, rebif** là interferon beta-1a và **betaseron (betaferon)** là interferon beta-1b. Các cơ chế tác dụng của interferon là: giảm tăng sinh tế bào T, giảm tạo TNF alpha, giảm biểu lộ kháng nguyên, thay đổi tạo cytokine, tăng tiết interleukin-10, giảm các tế bào miễn dịch băng qua hàng rào máu não. Interferon có hiệu quả trên: tàn phế, tái phát, thay đổi sang thương trên MRI, teo não và rối loạn chức năng tâm thần kinh <sup>(1,4,8)</sup>. Trong các thử nghiệm với interferon beta-1b và 1a điều trị dạng tái phát-thuyên giảm thì ghi nhận tỉ lệ tái phát giảm khoảng 30% trong tất cả các nghiên cứu <sup>(8)</sup>. Trong thử nghiệm PRISMS khi so sánh Rebif 22 hay 44 microgram dùng 3 lần mỗi tuần thì thấy so với giả dược có sự khác biệt về hiệu quả và liều cao hơn thì thay đổi quan trọng hơn trên MRI và gánh nặng do bệnh gây ra. Sự khác biệt lâm sàng quan trọng có thể muộn sau hai năm theo dõi. Nghiên cứu này cũng cho thấy nếu dùng sớm thì hiệu quả tốt hơn là dùng muộn. Một nghiên cứu khác khi so sánh Betaseron 8-mIU cách ngày và Avonex 30 microgram mỗi tuần (thử nghiệm INCOMIN) thì ghi nhận: tỉ lệ tái phát hàng năm của nhóm Betaseron là 0,5 (giảm 76%) và nhóm Avonex là 0,7 (giảm 37%); 49% nhóm Betaseron và 64% nhóm Avonex có ít nhất một lần tái phát; 49% nhóm Betaseron và 75% nhóm Avonex có biểu hiện bệnh đang hoạt động trên MRI (sang thương T2 mới hay lớn thêm hay sang thương tăng Gadolinium). Trong các thử nghiệm điều trị dạng tiến triển thứ phát thì ghi nhận hiệu quả quan trọng trên tỉ lệ tái phát và hoạt động viêm trên MRI (nói lại theo Koppas)<sup>(8)</sup>. Tuy nhiên, sau một thời gian điều trị trung bình 26 tháng thì 40% bệnh nhân xơ cứng nhiều nơi dạng tái phát-thuyên giảm vẫn tiếp tục diễn tiến <sup>(5)</sup>. Tác dụng phụ của interferon: tác dụng phụ chính là triệu chứng như cúm: sốt, đổ mồ hôi đêm, đau cơ. Các tác dụng phụ này thường giảm sau vài tháng và đáp ứng tốt với ibuprofen. Tác dụng phụ khác có thể gặp là: ngộ độc gan thường ở bn dùng liều cao, nhưng thường nhẹ, trầm cảm, phản ứng ở vị trí tiêm. Avonex ít tác dụng phụ hơn Betaseron hay Rebif do dùng liều thấp hơn.

**Glatiramer acetate (copaxone)**: làm giảm tái phát cơn và thay đổi MRI, hiệu quả nhất ở bệnh nhân tàn phế nhẹ với chẩn đoán mới và mong muốn được điều trị sớm. Thuốc có cơ chế hoạt động là: (1) cạnh tranh với protein cơ bản của myelin khi gắn vào phức hợp tương hợp mô chính; (2) cạnh tranh của glatiramer/phức hợp tương hợp mô chính với protein cơ bản của myelin/phức hợp tương hợp mô chính khi gắn vào thụ thể của tế

bào T; (3) hoạt hóa và gây dung nạp một phần ở các tế bào T đặc hiệu của protein cơ bản của myelin; (4) tạo ra các tế bào điều hòa Th2. Một số nghiên cứu ghi nhận thuốc này có vai trò bảo vệ các tế bào thần kinh trong bệnh xơ cứng nhiều nơi. Glatiramer khi phối hợp với interferon cũng được ghi nhận có kết quả tốt so với giả dược và interferon. Thuốc này thường được dung nạp tốt. Tác dụng phụ có thể gặp là: phản ứng tại chỗ tiêm, đỏ mặt, đau ngực, đau khớp, yếu, buồn nôn, lo âu, cứng cơ<sup>(12)</sup>.

**Natalizumab**: là một kháng thể đơn dòng. Đây là chất đối kháng với alpha 4 integrin liên quan trong bệnh sinh xơ cứng nhiều nơi. Thuốc này được ghi nhận có hiệu quả làm giảm tỉ lệ tái phát và tạo các sang thương viêm tăng gadolinium trên MRI<sup>(13)</sup>.

Bất lợi của tất cả các thuốc trên là đắt tiền (khoảng 10.000 USD/năm), tác dụng phụ nhiều, hiệu quả lâu dài chưa xác định được. Tuy nhiên, một điểm cần lưu ý là chi phí sẽ càng tăng nếu xơ cứng nhiều nơi càng nặng<sup>(9)</sup>. Do vậy, nếu điều trị bằng các thuốc điều hòa miễn dịch mắc tiền nhưng so với chi phí do hậu quả của một bệnh có mức tàn phế cao thì cũng có thể chấp nhận được.

#### *Điều trị ức chế miễn dịch*

Các thuốc ức chế miễn dịch như azathioprine, cyclophosphamide và methotrexate đã được nghiên cứu nhiều trên 20 năm qua với các kết quả khác nhau. Tuy nhiên, các thuốc này chưa được công nhận dùng chính thức ở bệnh nhân xơ cứng nhiều nơi. Chỉ một thuốc ức chế miễn dịch được chấp nhận dùng là mitoxantrone. Thuốc này ức chế tế bào T, B và đại thực bào. Mitoxantrone được ghi nhận làm giảm đáng kể tỉ lệ tái phát và các cơn nặng lên so với những bệnh nhân dùng giả dược trong 2 năm điều trị<sup>(2)</sup>. Thời gian điều trị khu trú trong 2-3 năm ngộ độc tim ở liều cao. Đa số các trung tâm chỉ dùng thuốc này khi các thuốc điều hòa miễn dịch thất bại<sup>(3)</sup>.

#### **Tài liệu tham khảo**

- 1) Ann Marrie R, Rudick RA (2006). Drug insight: interferon treatment in multiple sclerosis. *Nat Clin Pract Neurol* 2(1):34-44. (abstract)
- 2) Bryant J, Clegg A, Milne R (2001). Systematic review of immunomodulatory drugs for the treatment of people with multiple sclerosis: Is there good quality evidence on effectiveness and cost? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 70: 574 - 579.
- 3) Burks J (2005). Interferon-β1b for multiple sclerosis. *Expert Rev Neurotherapeutics* 5(2): 153-164.
- 4) Coppola et al (2006). Long-term clinical experience with weekly interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 13(9):1014-21.
- 5) Dubois BD et al (2003). Interferon beta in multiple sclerosis: experience in a British specialist multiple sclerosis centre. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 74: 946 - 949.
- 6) Filippi M, Rocca MA (2004). Cortical reorganisation in patients with MS *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 75:1087-1089.
- 7) Filippini G, Brusaferrì F, Sibley WA, Citterio A, Ciucci G, Midgard R, Candelise L (2000). Corticosteroids or ACTH for acute exacerbations in multiple sclerosis. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 4.
- 8) Kappos L (2003). Interferons in Multiple Sclerosis. *Neurol Clin* 23:189-214.

- 9) Kobelt G, Berg J, Lindgren P, Fredrikson S, Jönsson B (2006). Costs and quality of life of patients with multiple sclerosis in Europe. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 77:918-926.
- 10) Lubin FD, Reingold SC (1996). Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology* 46:907-911.
- 11) Lucchinetti C, Bruck W, Parisi J, Scheithauer B, Rodriguez M, Lassmann H (2000). Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination. *Ann Neurol* 47:707-717.
- 12) Miller AE (2003). Glatiramer acetate in the Treatment of Multiple Sclerosis. *Neurol Clin* 23:215-231.
- 13) Miller DH, Khan OA, Sheremata WA, for the International Natalizumab Multiple Sclerosis Trial Group, *et al* (2003). A controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 348:15–23.
- 14) Trapp BD, Peterson J, Ransohoff RM, Rudick R, Mork S, Bo L (1998). Axonal transection in the lesions of multiple sclerosis. *N Engl J Med* 338:276-285.