

e-ISSN: 2345-0592 Online issue Indexed in <i>Index Copernicus</i>	Medical Sciences Official website: www.medicisciences.com	
--	--	---

Multiple sclerosis' etiology, pathogenesis, clinical symptoms, diagnostics and differential diagnosis

Eglė Kymantaitė¹, Viktorija Bleizgytė¹, Urtė Daužvardytė¹

¹Lithuanian University of Health Sciences, Faculty of Medicine, Kaunas

Abstract

Multiple sclerosis is thought to be the most common non-traumatic cause of disability in young adults. Although both the etiology and pathogenesis have not been fully elucidated, it is thought that the underlying mechanism leading to nervous system damage is autoimmune, which can be initiated by the combination of genetic and environmental factors. The clinical manifestations of multiple sclerosis are diverse and non-specific, which greatly complicates the suspicion of the disease. The fact that multiple sclerosis can occur in four stages also contributes to the heterogeneity of this disease. To multiple sclerosis diagnosis the most important is neurological examination, history, MRI of the brain or spinal cord, and cerebrospinal fluid evaluation, but the diagnosis of this disease is complicated because there are many diseases that can mimic multiple sclerosis.

Aim: to analyze literature related to the etiopathogenesis, diagnosis and differential diagnosis of multiple sclerosis.

Methods: a literature review was performed based on the PubMed, ClinicalKey, and UpToDate databases. Publications were selected using the following keywords in the original language: "Multiple Sclerosis", "Etiology of Multiple Sclerosis", "Pathogenesis of Multiple Sclerosis", "Symptoms of Multiple Sclerosis", "Diagnosis and Differential Diagnosis of Multiple Sclerosis". 60 articles were reviewed, of which 34 articles were selected for further analysis.

Results. Multiple sclerosis is a chronic demyelinating inflammatory disease of the central nervous system. It presents with a wide range of clinical symptoms that are non-specific, making the diagnosis of this disease difficult.

Conclusion. This literature review presents the most important aspects about the etiopathogenesis, clinic, and diagnosis of multiple sclerosis.

Keywords: multiple sclerosis, autoimmune disease, axonal degeneration.

Išsėtinė sklerozė: etiologija, patogenezė, diagnostika ir diferencinė diagnostika

Eglė Kymantaitė¹, Viktorija Bleizgytė¹, Urtė Daužvardytė¹

¹ Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos fakultetas, Kaunas

Santrauka

Išsėtinė sklerozė, manoma, yra dažniausia, nesusijusi su trauma, jaunų suaugusiųjų neįgalumo priežastis. Nors tiek etiologija, tiek patogenezė nėra iki galo išsiaiškinta, manoma, kad pagrindinis mechanizmas, lemiantis nervų sistemos pažeidimą, yra autoimuninis, kuris gali būti inicijuotas veikiant genetiniams ir aplinkos veiksniams kartu. Išsėtinės sklerozės klinikinė išraiška yra įvairi ir nespecifinė, tai labai apsunkina ligos įtarimą. Prie šios ligos heterogeniškumo prisideda ir tai, kad išsėtinė sklerozė gali pasireikšti keturiomis eigomis. Išsėtinės sklerozės diagnostikoje yra svarbiausia neurologinis ištyrimas, anamnezė, galvos ar nugaros smegenų MRT ir smegenų skysčio tyrimas. Tačiau šią ligą diagnozuoti yra nelengva dėl sudėtingos diferencinės diagnostikos, nes daug ligų gali imituoti išsėtinę sklerozę. Šiame straipsnyje apžvelgsime literatūrą, kurioje aprašyta išsėtinės sklerozės etiologija, patogenezė, diagnostika ir diferencinė diagnostika.

Tikslas: atrinkti ir išanalizuoti literatūros šaltinius, susijusius su išsėtinės sklerozės etiopatogeneze, diagnostika ir diferencine diagnostika.

Metodika: literatūros apžvalga buvo atlikta remiantis „PubMed“, „ClinicalKey“ ir „UpToDate“ duomenų bazėmis. Publikacijos rinktos naudojant šiuos raktažodžius originalo kalba: „Išsėtinė sklerozė“, „Išsėtinės sklerozės etiologija“, „Išsėtinės sklerozės patogenezė“, „Išsėtinės sklerozės klinika“, „Išsėtinės sklerozės diagnostika ir diferencinė diagnostika“. Peržvelgta 60 straipsnių, iš kurių atrinkta 34 straipsniai tolimesnei analizei.

Rezultatai. Išsėtinė sklerozė – tai lėtinė demielinizuojanti uždegiminė centrinės nervų sistemos liga. Ji pasireiškia dideliu spektru klinikinių simptomų, kurie yra nespecifiniai, todėl šios ligos diagnostika yra sudėtinga.

Išvados. Ši literatūros apžvalga pateikia svarbiausius aspektus apie išsėtinės sklerozės etiopatogenezę, kliniką ir diagnostiką.

Raktažodžiai: išsėtinė sklerozė, autoimuninė liga, aksonų degeneracija.

Ižanga

Išsėtinė sklerozė (IS) – tai lėtinė demielinizuojanti uždegiminė centrinės nervų sistemos (CNS) liga, kuri pasireiškia neurologinių funkcijų sutrikimo simptomais, ilgainiui sąlygojančiais negalią [1]. Ši liga yra laikoma dažniausia, nesusijusi su trauma, jaunų suaugusių neurologinio neįgalumo priežastimi Vakarų šalyse [2]. Manoma, kad pasaulyje serga apie 2,3 milijonų žmonių. Daugiausiai ši liga yra paplitusi Šiaurės Amerikoje (140 atvejų 100 000 gyventojų) ir Europoje (108 atvejai 100 000 gyventojų), o tuo tarpu Užsacharės Afrikoje (2,1 atvejai 100 000 gyventojų) ir Rytų Azijoje (2,2 atvejai 100 000 gyventojų) sergamumas yra mažiausias [3]. Lietuvoje sergamumas IS yra 6,5 atvejai 100 000 gyventojų ir jis vis didėja (2001 metais nustatyti 162 atvejai, o 2015 metais – 343). IS yra jaunų suaugusių moterų liga, nes ligos pradžia dažniausiai pasireiškia 20 – 40 metais ir ja 2 kartus dažniau serga moterys nei vyrai [4].

Etiologija ir patogenezė

IS yra daugiaetiologinė liga, kurios atsiradimą, manoma, lemia genetinių ir aplinkos veiksnių sąveika. Manoma, kad genai, kurie koduoja žmogaus leukocitų antigenus (HLA) yra atsakingi už didesnę riziką susirgti IS [5]. Vienas iš dažniausiai literatūroje minimų aplinkos veiksnių yra vitamino D trūkumas [6]. Viena iš pagrindinių jo funkcijų yra normalios kalcio apykaitos palaikymas, tačiau šis vitaminas taip pat yra svarbus palaikyti imuninės sistemos balansą ir tinkamą imuninės sistemos atsaką į antigeną, kuris gali lemti autoimuninių ligų atsiradimą. Manoma, kad būtent dėl vitamino D trūkumo kaip galimo priežastinio IS veiksnio yra matomas geografinis šios ligos pasiskirstymas: didesnis sergamumas yra šiaurės pusrutulyje [7]. Kiti

aplinkos rizikos veiksniai yra rūkymas, mityba, hormonai [8,9]. Taip pat manoma, kad bakterinės ir virusinės infekcijos gali būti kaip svarbus veiksnys, paleidžiantis autoimuninį IS mechanizmą genetiškai imliems individams. Tai ypač yra siejama su lėtine Epstein – Baro virusine infekcija. Šis virusas turi baltymą panašų į mieliną ir dėl molekulinės mimikrijos imuninė sistema puola ne virusą, o mielino dangalą [10].

Nors tikslus IS patogenezės mechanizmas nėra žinomas, manoma, kad jo pagrindą sudaro autoimuninis uždegimas, pažeidžiantis mieliną ir aksoną [11]. Šis pažeidimas vyksta keliais etapais. Pirmojo etapo metu vyrauja uždegimas. T ir B limfocitai migruoja per kraujo – smegenų barjerą, infiltruoja CNS, kur išskirdami uždegimo mediatorius ir aktyvindami komplemento sistemą sukelia lokalių uždegimą. Šios aktyvios fazės metu kartu su uždegimu vyksta ir remielinizacija. Sukeltas uždegimas pradeda antrąjį IS etapą – demielinizaciją. Imuninės sistemos ląstelės reaguoja su taikiniai, T limfocitai aktyvina B limfocitus, kurie išskiria antikūnus prieš mieliną, dėl ko šis baltymas ir oligodendrocitai yra suardomi – formuojasi IS plokštelės. Paskutinio patogenezės etapo metu prie mielino ir oligodendrocitų ardymo prisideda ir aksono pažeidimas – vyksta aksono degeneracija, dėl ko sutrinka nervinio impulso sklaidimas ir atsiranda IS simptomai [12–14].

Pagrindinis IS komponentas yra IS plokštelės [15]. Jos gali susidaryti tiek baltojoje, tiek pilkojoje medžiagoje. Jos skirstomos į: aktyvias, neseniai atsiradusias plokšteles, kuriose yra daug imunokompetentinių ląstelių, vyksta remielinizacija, aksono pažeidimas, ir neaktyvias, seniai atsiradusias plokšteles, kuriose vyrauja astrocitinės glijos ląstelės, demielinizuoti aksonai ir yra tik pavienės imuninės ląstelės [16].

Klinika

IS pasireiškia labai įvairiais simptomais, priklausomai nuo to, kurioje galvos smegenų ar

nugaros smegenų vietoje yra išsidėstę plokštelės. Dažniausiai pažeidžiamos sistemos yra pateikiamos 1 lentelėje.

Pažeista sistema	neurologinė	Simptomai
Optinė		Vienpusis regos nervo neuritas, pasireiškiantis regos sutrikimu, skausmingais akies obuolio judesiais
Piramidinė		Galūnių silpnumas, spastiškumas
Smegenėlių		Nistagmas, dizartrijs, intencinis tremoras, ataksija
Smegenų kamieno		Galvos svaigimas, dvejinimasis, dizartrijs
Sensorinė		Trišakio nervo neuralgija, Lhermitte simptomas (jaučiamas „elektros iškrūvis“ nugaroje ir galūnėse, kuomet stipriai yra palenkama galva), liemens, galūnių aptirpimas.
Mažojo dubens		Šlapinimosi, tuštinimosi ir lytinės funkcijos sutrikimai
Kognityvinių sutrikimai	funkcijų	Sutrinka dėmesio sutelkimas, atmintis, informacijos apdorojimo greitis, vizualiniai konstrukciniai sugebėjimai ir valdomosios funkcijos

1 Lentelė. Simptomai, dažniausiai pasireiškiantys sergantiems IS[17–19].

Be anksčiau minėtų simptomų gali pasireikšti nuovargis, skausmas ir emociniai sutrikimai: depresija, euforija [19]. Dėl tokio įvairaus simptomų pasireiškimo šią ligą įtarti yra gana sudėtinga.

IS eigos

Prie šios ligos heterogeniškumo prisideda ir tai, kad IS gali pasireikšti įvairiomis eigomis. 2013 m. buvo atnaujinta IS eigių klasifikacija ir buvo išskirtos 4 pagrindinės klinikinės eigos [20,21].

1. Klinikinis izoliuotasis sindromas. Šios eigos metu yra matoma IS būdinga simptomatika, tačiau galvos smegenų MRT tyrime nerandama šiai ligai būdingų židinių. Dažniausiai ši liga pereina į recidyvuojančią relapsuojančią eigą [22].
2. Remituojanti recidyvuojanti (RR) IS eiga. Ji pasireiškia banguojančia eiga su paūmėjimais ir remisijomis. IS paūmėjimas – tai atsiradę neurologiniai simptomai, kurie trunka daugiau nei 24 val. Trumpiausias laikas tarp paūmėjimo 2 epizodų –

30 dienų. IS remisija – tai paūmėjimo metu atsiradusios neurologinės simptomatikos išnykimas arba sumažėjimas iki stabilaus lygio. Šis laikotarpis turi trukti mėnesį ir ilgiau [23].

3. Pirminė progresuojanti IS eiga. Šios eigos metu ligos simptomai nuo pat pradžių progresuoja be aiškių paūmėjimų ir remisijos epizodų [24].
4. Antrinė progresuojanti IS eiga. Ji atsiranda palaiptai iš RR eigos. Ilgainiui RR IS eigos metu paūmėjimai tampa ne tokie ryškūs, remisijos laikotarpiai išnyksta ir liga pradeda nuolatos progresuoti [25].

Diagnostika

Pagrindiniai IS diagnostikos metodai:

1. Išsami anamnezė
2. Objektyvus neurologinis ištyrimas
3. Galvos ir/arba nugaros smegenų MRT tyrimas
4. Smegenų skysčio tyrimas
5. Sukeltųjų potencialų tyrimas [26].

Būtina sąlyga nustatyti IS yra ligos anamnezė ir židininė neurologinė simptomatika. Kiti tyrimai padeda patvirtinti diagnozę [27].

Atliktame MRT tyrime CNS yra matomi demielinizacijos židiniai, kurie T2 režimu yra matomi kaip hiperintensiniai apvalios formos židiniai, kurių dydis varijuoja nuo kelių milimetrų iki 1 centimetro dydžio. Dažniausia jų lokalizacija yra tilto paviršius, smegenėlių kojytės ir baltoji medžiaga. Šie židiniai gali būti aktyvūs – kaupiantys kontrastą ir parodantys ūminį uždegimą, ir neaktyvūs – MRT matomi kaip hipointensiniai (nekaupiantys kontrasto) židiniai, kurie parodo aksonų pažeidimą ir gliozę [28]. Tačiau vien MRT matomas židinytis nepatvirtina IS diagnozės. Kad būtų galima geriau ir greičiau diagnozuoti šią ligą, buvo sukurti McDonald'o kriterijai, kurie buvo atnaujinti 2017 metais [29]. Remiantis šiais kriterijais,

svarbus ne tik pats židinių buvimas, bet ir jų išplitimas erdvėje ir laike. Išplitimo erdvėje pokyčiai: 1 ar daugiau židinių T2 režimu yra randama 2 ar daugiau iš minimų sričių: periventrikuliariai, jukstakortikaliai ir kortikaliai, infratentorialiai ir nugaros smegenyse. Išplitimą laike parodo naujai atsiradęs T2 kontrastą kaupiantis židinytis, lyginant su pakartotiniais MRT vaizdais arba kartu randami tiek kontrastą kaupiantys, tiek nekaupiantys židiniai [30].

Smegenų skysčio tyrime IS metu gali būti matomi įvairūs pakitimai. IS metu likvoro nustatoma normali citozė, tačiau, esant paūmėjimui, gali būti saikingai padidėjęs limfocitų skaičius. Baltymo kiekis dažniausiai yra normalus, retais atvejais gali būti padidėjęs iki 1,5 g/l. IgG indeksas būna padidėjęs (>0,77), tačiau net 70 proc. atvejų jis būna nepakitęs. Svarbiausias randamas pokytis yra oligokloninės juostos, kurios būna teigiamos net 90 proc. pacientų [8].

Sukeltųjų potencialų tyrimo esmė registruoti, kaip greitai nervinėmis struktūromis plinta elektriniai signalai. IS diagnostikoje šis tyrimas yra svarbus, kuomet nei MRT, nei smegenų skysčio tyrime patologija nenustatoma ir yra informatyvus nustatant simptomais nepasireiškiantį pažeidimą [31].

Diferencinė IS diagnostika

Išsėtinės sklerozės diferencinė diagnostika yra sunki dėl to, kad daug įvairių ligų gali sukelti tiek IS būdingus simptomus, tiek IS būdingus MRT vaizdus. IS reikėtų diferencijuoti nuo šių ligų:

- Ūminio išsėtinio encefalomyelito
- Optinio neuromielito
- Infekcijų (Sifilio, Laimo boreliozės, ŽIV)
- Autoimuninių ligų (sisteminės raudonosios vilkligės)

- Metabolinių sutrikimų (vit. B12 metabolizmo sutrikimo)
- Kraujagyslinių sutrikimų (dauginių smegenų infarktų, antifosfolipidinių antikūnių sindromo)
- Navikų (smegenų kamieno gliomos, CNS limfomos, metastazių) [32–34].

Dėl sudėtingos diferencinės diagnostikos, išsėtinės sklerozės diagnozės nustatymas yra apsunkintas.

Apibendrinimas ir išvados

Išsėtinė sklerozė – CNS paveikianti lėtinė uždegiminė autoimuninė liga. Nors sergamumas šia liga nėra didelis, tačiau stebimas sergančiųjų šia liga didėjimas. Nors nėra iki galo aiški šios ligos etiopatogenezė, manoma, kad, veikiant genetiniams ir aplinkos veiksniams, užsiveda autoimuninis procesas, kuris pažeidžia neuronų mielina ir aksonus. Išsėtinė sklerozė gali pasireikšti įvairia neurologine simptomatika. Ši liga yra heterogeniška tiek savo klinikine išraiška, tiek klinikinėmis eigomis. Svarbiausi tyrimo metodai išsėtinės ligos diagnostikoje yra anamnezė, neurologinis ištyrimas, CNS MRT, likvoro bei sukeltųjų potencialų tyrimas. Išsėtinę sklerozę reikia diferencijuoti nuo daug kitų ligų: ūminio išsėtinio encefalomielito, optinio neurito, infekcinių ligų, navikų. Dėl šios priežasties ir dėl nespecifinių simptomų šios ligos diagnostika yra sudėtinga.

Literatūra

1. Frischer JM, Bramow S, Dal-Bianco A, Lucchinetti CF, Rauschka H, Schmidbauer M, et al. The relation between inflammation and neurodegeneration in multiple sclerosis brains. *Brain*. 2009;132:1175–89.
2. Tremlett H, Zhao Y, Rieckmann P, Hutchinson M.

New perspectives in the natural history of multiple sclerosis Supplemental data at www.neurology.org VIEWS & REVIEWS. *Neurology* [Internet]. 2004;74:2004–15. Available from: www.neurology.org

3. Doshi A, Chataway J. CMJv16n6S-Doshi.indd. *Clin Med (Northfield Il)*. 2016;16:53–9.
4. Valadkeviciene D, Kavaliunas A, Kizlaitiene R, Jocys M, Jatuzis D. Incidence rate and sex ratio in multiple sclerosis in Lithuania. *Brain Behav*. 2019;9:2–7.
5. Hollenbach JA, Oksenberg JR. The immunogenetics of multiple sclerosis: A comprehensive review. *J Autoimmun* [Internet]. Elsevier; 2015;64:13–25. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaut.2015.06.010>
6. Pierrot-Deseilligny C, Souberbielle JC. Vitamin D and multiple sclerosis An update. *Mult Scler Relat Disord*. 2017;14:35–45.
7. Namaka Michael, Turcotte Dana, Leong Christine, Grossberndt Amy KD. Multiple Sclerosis: Etiology and. *Consult Pharm*. 2008;23:886–96.
8. Deisenhammer F, Zetterberg H, Fitzner B, Zettl UK. The cerebrospinal fluid in multiple sclerosis. *Front Immunol*. 2019;10:1–10.
9. Arneith B. Multiple Sclerosis and Smoking. *Am J Med*. Elsevier Inc.; 2020;133:783–8.
10. Tarlinton RE, Khaibullin T, Granatov E, Martynova E, Rizvanov A, Khaiboullina S. The interaction between viral and environmental risk factors in the pathogenesis of multiple sclerosis. *Int J Mol Sci*. 2019;20:1–16.
11. Makris A, Piperopoulos A, Karmanioliou I. Multiple sclerosis: Basic knowledge and new insights in perioperative management. *J Anesth*. 2014;28:267–78.
12. Garg N, Smith TW. An update on

- immunopathogenesis, diagnosis, and treatment of multiple sclerosis. *Brain Behav.* 2015;5:1–13.
13. Martin R, Sospedra M, Rosito M, Engelhardt B. Current multiple sclerosis treatments have improved our understanding of MS autoimmune pathogenesis. *Eur J Immunol.* 2016;46:2078–90.
14. Dobson R, Giovannoni G. Multiple sclerosis – a review. *Eur J Neurol.* 2019;26:27–40.
15. Aliaga ES, Barkhof F. MRI mimics of multiple sclerosis. *Handb Clin Neurol.* 2014;122:291–316.
16. Lemus HN, Warrington AE. Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID- 19 . The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect , the company ’ s public news and information . 2020;
17. Inojosa H, Schriefer D, Ziemssen T. Clinical outcome measures in multiple sclerosis: A review. *Autoimmun Rev [Internet]. Elsevier;* 2020;19:102512. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102512>
18. Nicholas R, Rashid W. Multiple sclerosis. *Am Fam Physician.* 2013;87:712–4.
19. Gelfand JM. Multiple sclerosis: Diagnosis, differential diagnosis, and clinical presentation. [Internet]. 1st ed. *Handb. Clin. Neurol.* Elsevier B.V.; 2014. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-444-52001-2.00011-X>
20. Klineova S, Lublin FD. Clinical course of multiple sclerosis. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2018;8:1–11.
21. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Thompson AJ, Wolinsky JS, et al. <MS clinical definitions.pdf>. *Neurology [Internet].* 2014; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4117366/pdf/NEUROLOGY2013555623.pdf>
22. Hou Y, Jia Y, Hou J. Natural Course of Clinically Isolated Syndrome: A Longitudinal Analysis Using a Markov Model. *Sci Rep [Internet]. Springer US;* 2018;8:1–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-018-29206-y>
23. Brown FS, Glasmacher SA, Kearns PKA, MacDougall N, Hunt D, Connick P, et al. Systematic review of prediction models in relapsing remitting multiple sclerosis. *PLoS One [Internet].* 2020;15:1–13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0233575>
24. Miller DH, Leary SM. Primary-progressive multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2007;6:903–12.
25. Sand IK. Classification, diagnosis, and differential diagnosis of multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol.* 2015;28:193–205.
26. Solomon AJ. Diagnosis, differential diagnosis, and misdiagnosis of multiple sclerosis. *Contin Lifelong Learn Neurol.* 2019;25:611–35.
27. Karussis D. The diagnosis of multiple sclerosis and the various related demyelinating syndromes: A critical review. *J Autoimmun [Internet]. Elsevier Ltd;* 2014;48–49:134–42. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaut.2014.01.022>
28. Hartung HP, Graf J, Aktas O, Mares J, Barnett MH. Diagnosis of multiple sclerosis: Revisions of the McDonald criteria 2017 - Continuity and change. *Curr Opin Neurol.* 2019;32:327–37.
29. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol.* 2018;17:162–73.
30. Brownlee WJ, Hardy TA, Fazekas F, Miller DH. Diagnosis of multiple sclerosis: progress and challenges. *Lancet [Internet]. Elsevier Ltd;* 2017;389:1336–46. Available from:

[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30959-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30959-X)

31. Leocani L, Comi G. Clinical neurophysiology of multiple sclerosis [Internet]. 1st ed. Handb. Clin. Neurol. Elsevier B.V.; 2014. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-444-52001-2.00028-5>
32. Brownlee WJ. Differential diagnosis of multiple sclerosis The better explanations in clinical practice. 2019;1037–8.
33. Siva A. Common Clinical and Imaging Conditions Misdiagnosed as Multiple Sclerosis A Current Approach to the Differential Diagnosis of Multiple Sclerosis. Neurol Clin NA [Internet]. Elsevier Inc; 2021;36:69–117. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2017.08.014>
34. Miller DH, Weinshenker BG, Filippi M, Banwell BL, Cohen JA, Freedman MS, et al. Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis: A consensus approach. Mult Scler. 2008;14:1157–74.