



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

Α' ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ, ΑΙΓΙΝΗΤΕΙΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ

**Νευροφυσιολογική και νευροψυχολογική διερεύνηση των διαταραχών των
γνωστικών λειτουργιών σε ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας**

ΑΡΤΕΜΙΑΛΗΣ Κ. ΑΡΤΕΜΙΟΣ
ΝΕΥΡΟΛΟΓΟΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

Αθήνα, 2018

(η σελίδα έμεινε σκόπιμα κενή)



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

Α' ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ, ΑΙΓΙΝΗΤΕΙΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ

**Νευροφυσιολογική και νευροψυχολογική διερεύνηση των διαταραχών των
γνωστικών λειτουργιών σε ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας**

ΑΡΤΕΜΙΑΛΗΣ Κ. ΑΡΤΕΜΙΟΣ
ΝΕΥΡΟΛΟΓΟΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

Αθήνα, 2018

Ημερομηνία αιτήσεως του υποψηφίου: 01.02.2013

Ημερομηνία ορισμού 3μελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: 06.06.2013

Ημερομηνία ορισμού του θέματος: 12.07.2013

Ημερομηνία κατάθεσης της διδακτορικής διατριβής: 02.03.2018

Τα μέλη της 3μελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:

1. **Αναγνωστούλη Μαρία**, Επίκουρη Καθηγήτρια Νευρολογίας (Επιβλέπουσα)
(Τμήμα Απομυελινωτικών Νοσημάτων & Ερευνητικό Εργαστήριο Ανοσογενετικής, Α' Νευρολογική Κλινική, Αιγινήτειο Νοσοκομείο, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών)
2. **Ρέντζος Μιχαήλ**, Αναπληρωτής Καθηγητής Νευρολογίας
(Α' Νευρολογική Κλινική, Αιγινήτειο Νοσοκομείο, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών)
(σε αντικατάσταση του αποχωρήσαντα λόγω συνταξιοδότησης καθ. Τριανταφύλλου Νίκου)
3. **Ζαλώνης Ιωάννης**, Επίκουρος Καθηγητής
(Νευροψυχολογικό Εργαστήριο, Α' Νευρολογική Κλινική, Αιγινήτειο Νοσοκομείο, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών)

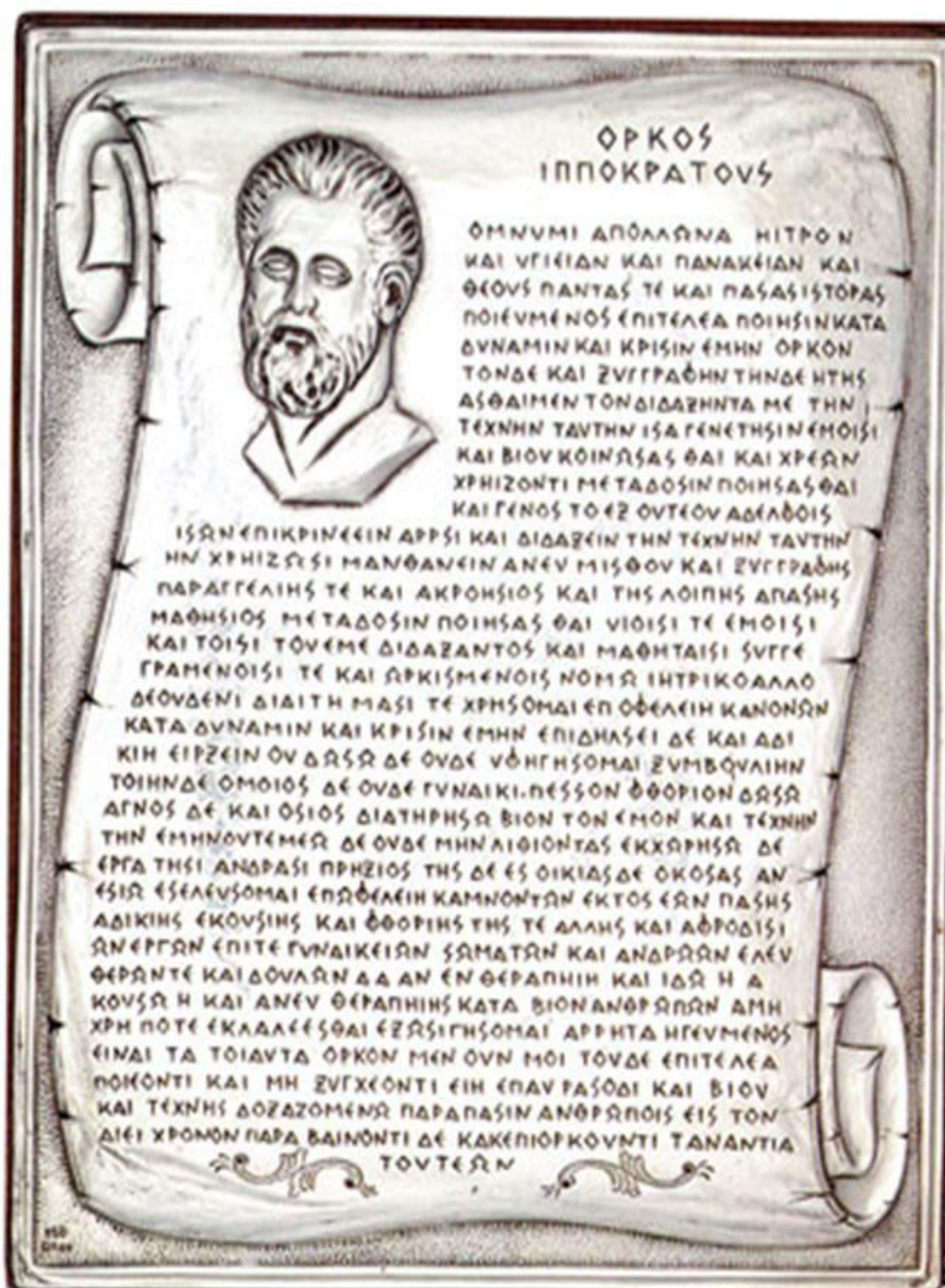
Πρόεδρος της Ιατρικής Σχολής: Σφηκάκης Π. Πέτρος

Ονόματα μελών της 7μελούς επιτροπής:

1. **Αναγνωστούλη Μαρία**, Επίκουρη Καθηγήτρια Νευρολογίας
2. **Ρέντζος Μιχαήλ**, Αναπληρωτής Καθηγητής Νευρολογίας
3. **Ζαλώνης Ιωάννης**, Επίκουρος Καθηγητής
4. **Ευαγγελοπούλου Μαρία-Ελθερία**, Επίκουρη Καθηγήτρια Νευρολογίας
5. **Χρούσος Γιώργος**, Καθηγητής Παιδιατρικής-Ενδοκρινολογίας
6. **Παρασκευάς Γιώργος**, Επίκουρος Καθηγητής Νευρολογίας
7. **Ψάρρος Κωνσταντίνος**, Επίκουρος Καθηγητής Ψυχιατρικής

Βαθμός με τον οποίο έγινε αποδεκτή η διδακτορική διατριβή: ΑΡΙΣΤΑ (10)

Ο Όρκος του Ιπποκράτους



Στους Γονείς μου,

Κυριάκο και Μαρία

Στα αδέρφια μου,

Ντόρα και Παναγιώτη

Στην γυναίκα μου,

Χρύσα

Σύντομο Βιογραφικό

Βασικές Σπουδές

Σεπτέμβριος 1999 – Ιούλιος 2005

Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

Πτυχίο Ιατρικής Σχολής

ΚΑΛΩΣ)

Αθήνα

Βαθμός πτυχίου: 7,34 (ΛΙΑΝ

Μεταπτυχιακές Σπουδές

Οκτώβριος 2009 – Ιούλιος 2010

Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

«Έλεγχος του Στρες και Προαγωγή της Υγείας»

(ΑΡΙΣΤΑ)

Υπεύθυνοι Καθ. : Χρούσος Γ., Δαρβίρη Χ.

Αθήνα

Βαθμός πτυχίου: 9,78

Διπλωματική Εργασία Μεταπτυχιακού Προγράμματος

Σεπτέμβριος 2010-Ιούνιος 2011

Οι επιδράσεις της διαφραγματικής αναπνοής και της προοδευτικής μυϊκής χαλάρωσης στη σωματική και ψυχική υγεία των ασθενών με σκλήρυνση κατά πλάκας. Πιλοτική τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη.

Αιγινήτειο Νοσοκομείο, Πανεπιστήμιο Αθηνών

(ΑΡΙΣΤΑ)

Βαθμός διπλωματικής εργασίας: 10

Επόπτης: Αναγνωστούλη Μαρία,

Επίκουρη Καθ. Νευρολογίας, Πανεπιστήμιο Αθηνών

Γλώσσες

Αγγλικά

Κάτοχος διπλωμάτων Certificate of Proficiency in English, University of Cambridge και Certificate of Proficiency in English, University of Michigan.

Γνώσεις Η/Υ

Λειτουργικά Συστήματα : *Windows (Άριστα)*

Λογισμικό : Microsoft Office, SPSS, Zotero (Άριστα)

Εργασιακές Θέσεις

Απρίλιος 2012-Σήμερα

Νοσοκομείο ΝΙΜΤΣ, Νευρολογικό Τμήμα

Ειδικεύομενος Νευρολογίας

Επιβλέπων ιατρός: Παπαναστασίου Ιωάννης (Διευθυντής Νευρολογικής

Κλινικής)

Αθήνα

Σεπτέμβριος 2010-Σήμερα

Ίδρυμα Ιατροβιολογικών Ερευνών Ακαδημίας Αθηνών

Επιστημονικός Συνεργάτης Μεταπτυχιακού Προγράμματος "Έλεγχος του

Στρες και Προαγωγή της Υγείας", Ιατρική Σχολή Πανεπιστήμιο Αθηνών

Επιβλέπων: Χρούσος Γιώργος (Καθηγητής Πανεπιστημίου Αθηνών)

Αθήνα

Ιανουάριος 2012-Απρίλιος 2012

Νοσοκομείο Παίδων "Η Αγία Σοφία", Νευρολογικό Τμήμα

Αθήνα

Ειδικευόμενος Παιδονευρολογίας

Επιβλέπων ιατρός: Σκιαδάς Κωνσταντίνος (Διευθυντής Νευρολογικής Κλινικής)

Οκτώβριος 2011-Ιανουάριος 2012, Δεκέμβριος 2014-Μάρτιος 2015

Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών Κοεργιαλένιο-Μπενάκειο, Ψυχιατρικό Τμήμα

Αθήνα

Ειδικευόμενος Ψυχιατρικής

Επιβλέπων ιατρός: Στάυρος Ηλίας (Διευθυντής Ψυχιατρικού Τμήματος)

Αύγουστος 2008 – Σεπτέμβριος 2009

Αιγινήτειο Νοσοκομείο

Αθήνα

Επιστημονικός συνεργάτης σε εξωτερικά νευρολογικά ιατρεία

Επιβλέπων ιατρός: Αναγνωστούλη Μαρία (Επίκουρη Καθ. Νευρολογίας Πανεπιστημίου Αθηνών)

Δεκέμβριος 2007 – Ιούλιος 2008

Γενικό Νοσοκομείο Λιβαδειάς, Παθολογική Κλινική

Λιβαδειά

Ειδικευόμενος παθολογίας

Επιβλέπων Ιατρός: Σαββάκης Γεώργιος (Διευθυντής Παθολογικής Κλινικής)

Μάιος 2007 – Νοέμβριος 2007

Περιφερικό Ιατρείο Φιλωτίου Νάξου - Γενικό Νοσοκομείο Νάξου

Νάξος

Αγροτικός Ιατρός

Επιβλέπων ιατρός: Καραμπάτσος Ηλίας (Γενικός Ιατρός)

Φεβρουάριος 2007 – Μάιος 2007

Γενικό Νοσοκομείο Σύρου

Σύρος

Αγροτικός Ιατρός

Νοέμβριος 2005 – Αύγουστος 2006

Στρατιωτικά κέντρα Άρτας, Αθήνας, Σάμου

Άρτα, Αθήνα,
Σάμος

Οπλίτης Ιατρός (Στρατιωτική Θητεία)

Διδακτική Εμπειρία

Σεπτέμβριος 2010-Σήμερα

Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα Σπουδών "Έλεγχος του Στρες και Προαγωγή της Υγείας", Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών

Αθήνα

Καθηγητής στα μαθήματα Βιολογία και Ψυχοφυσιολογία του Στρες, Στατιστική, Μεθοδολογία Έρευνας και Συγγραφή ερευνητικής εργασίας και μεμονωμένες διαλέξεις (Στρες και σκλήρυνση κατά πλάκας, Στρες και ανάπτυξη εγκεφάλου κ.α)

Μάρτιος 2009 – Ιούνιος 2009

ΙΕΚ ΑΚΜΗ

Αθήνα

Καθηγητής Νευρολογίας

Υπεύθυνος τμήματος: Τσεκουρά Μαρία

Μεμονωμένες Ομιλίες μετά από πρόσκληση:

Σεπτέμβριος, 2017

Αθήνα

Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών

"Νευρολογικά Νοσήματα - Σύγχρονη Πρακτική Βασισμένη σε Ενδείξεις"

Τμήμα Νοσηλευτικής

Ομιλία με Θέμα: "Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο-Διεπιστημονική Φροντίδα"

Ξένες Δημοσιεύσεις

Artemiadis AK, Anagnostouli MC, Zalonis IG, Chairopoulos KG, Triantafyllou NI. Structural MRI Correlates of Cognitive Event-Related Potentials in Multiple Sclerosis. J Clin Neurophysiol. 2018 Apr 10.

Artemiadis AK, Zis P. Neuropathic Pain in Acute and Subacute Neuropathies: A Systematic Review. Pain Physician. 2018 Mar;21(2):111-120.

Artemiadis A, Anagnostouli M, Zalonis I, Triantafyllou N. Structural MRI correlates of cognitive function in multiple sclerosis. Mult Scler Relat Disord 2018 Feb;21:1-8.

Tsoli S, Vasdekis S, Tigani X, **Artemiadis A**, Chrousos G, Darviri C. A novel cognitive behavioral treatment for patients with chronic insomnia: A pilot experimental study. Complement Ther Med 2018 Apr;37:61-63.

Darviri C, **Artemiadis A**, Tigani X, Darviri P, Gnardellis C. Simple sleep questions can predict 12-year mortality in a rural population. Sleep Biol Rythms 2018 Jan;1:1-6.

Kampoli GD, Antoniou AS, **Artemiadis A**, Chrousos GP, Darviri C. Investigating the association between school bullying and specific stressors in children and adolescents. Psychology 2017 Dec;8:2398-2409.

Bitchava IC, Paleologou MA, **Artemiadis AK**, Chrousos GP, Darviri C. Pythagorean self-awareness serves effectively for stress management on freshmen: A quasi-experimental study. Socrates. 2017 Jun; 5(2):15-37.

Oikonomidi T, Vikelis M, **Artemiadis A**, Chrousos G, Darviri C. Reliability and validity of the Greek Migraine Disability Assessment (MIDAS) questionnaire. Pharmacoeconom open. 2017 Jun;1:1-9.

Zalonis I, Christidi F, **Artemiadis A**, Psarros C, Papadopoulos G, Tsigoulis G, Gatzonis S, Siatouni A, Velonakis G, Karavasilis E, Kararizou E, Triantafyllou N. Verbal and Figural Fluency in Temporal Lobe Epilepsy: Does Hippocampal Sclerosis Affect Performance? Cogn Behav Neurol. 2017 Jun;30(2):48-56

Artemiadis AK, Terentiou A, Kolokythopoulos D, Tegos N, Nikolaou G. Bing-Neel syndrome. Arq Neuropsiquiatr. 2017 Apr;75(4):262.

Katsavos S, **Artemiadis AK**, Zacharis M, Argyrou P, Theotoka I, Chrysovitsanou C, Anagnostouli M. Predicting caregiving status and caregivers' burden in multiple sclerosis. A short report. Neurol Res. 2017 Jan;39(1):13-15

Zis P, Anagnostopoulos F, **Artemiadis AK**. Residency Training: Work engagement during neurology training. Neurology. 2016 Aug;87(5):e45-8.

Anagnostouli M, Katsavos S, **Artemiadis A**, Zacharis M, Argyrou P, Theotoka I, Christidi F, Zalonis I, Liappas I. Determinants of stigma in a cohort of hellenic patients suffering from multiple sclerosis: a cross-sectional study. BMC Neurol. 2016 Jul;16:101.

Artemiadis AK, Peppas C, Giannopoulos S, Zouvelou V, Triantafyllou N. Case of Young-Onset Sporadic Amyotrophic Lateral Sclerosis. *J Clin Neuromuscul Dis*. 2016 Jun;17(4):220-222.

Darviri C, **Artemiadis AK**, Protogerou A, Soldatos P, Kranioutou C, Vasdekis S, Varvogli L, Nasothimiou E, Vasilopoulou E, Karantzi E, Linardatou A, Michou M, Chrousos GP. A HEALth Promotion and STRESS Management Program (HEAL-STRESS study) for prehypertensive and hypertensive patients: a quasi-experimental study in Greece. *J Hum Hypertens*. 2016 Jun;30(6):397-403.

Metikaridis TD, Hadjipavlou A, **Artemiadis A**, Chrousos G, Darviri C. Effect of a stress management program on subjects with neck pain: A pilot randomized controlled trial. *J Back Musculoskelet Rehabil*. 2016 May. [Epub ahead of print]

Darviri C, Zavitsanou C, Delikou A, Giotaki A, **Artemiadis A**, Terentiou A, Chrousos G. A Novel Non-Pharmaceutical Treatment for Patients with Mild Cognitive Impairment. *Psychology* 2016 May;7:678-686.

Darviri C, **Artemiadis A**, Tigani X, Darvyri P, Gnardellis C. Religiosity as a Predictor of Mortality: A Retrospective Cohort Study in 1,519 Rural Citizens in Greece. *Psychol Health*. 2016 May;5:1-24.

Darviri C, Zavitsanou C, Delikou A, Giotaki A, **Artemiadis A**, Anagnostouli M, Varvogli L, Vasdekis S, Chrousos GP. Pythagorean Self-Awareness Serves Successfully as a New Cognitive Behavioral-Based Technique in Multiple Sclerosis Physical and Psychosocial Well-Being and Quality of Life. *Psychology*. 2016 April;7:572-583.

Artemiadis AK, Karantoni E, Nikolaou G, Terentiou A. Varicella-zoster virus vasculopathy in a 75-year-old immunocompetent man. *Neurol India* 2016 Mar-Apr; 64(7):118-120.

Artemiadis AK, Lambrinoudaki I, Voskou P, Tsivgoulis G, Safouris A, Bougea A, Giannopoulos S, Gatzonis S, Triantafyllou N. Preliminary evidence for gender effects of levetiracetam monotherapy duration on bone health of patients with epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2016 Feb; 55:84-86.

Katsavos S, **Artemiadis A**, Tsivgoulis G, Kararizou E, Papadopoulos G, Triantafyllou N. Clinical and Imaging Correlations of Generalized Hypersynchronous Alpha Activity in Human EEG Recordings, During Alertness. *J Clin Neurophysiol*. 2015 Oct;32(5):413-418.

Triantafyllou N, Thoda P, Armeni E, Rizos D, Kaparos G, Augoulea A, Alexandrou A, Creatsa M, Tsivgoulis G, **Artemiadis A**, Panoulis C, Lambrinoudaki I. Association of sex hormones and glucose metabolism with the severity of multiple sclerosis. *Int J Neurosci*. 2015 Sep;25:1-8.

Zis P, **Artemiadis AK**, Lykouri M, Xirou S, Roussopoulou A, Papageorgiou E, Bakola E, Anagnostopoulos F. Residency Training: Determinants of burnout of neurology trainees in Attica, Greece. *Neurology*. 2015 Sep;85(11):e81-84.

N Ifantopoulou P, **K Artemiadis A**, Triantafyllou N, Chrousos G, Papanastasiou I, Darviri C. Self-esteem is associated with perceived stress in multiple sclerosis patients. *Neurol Res*. 2015 Jul;37(7):588-592.

Artemiadis A, Nikolaou G, Kolokythopoulos D, Tegos N, Terentiou A, Triantafyllou N, Papanastasiou I. Visceral leishmaniasis infection in a fingolimod-treated multiple sclerosis patient. *Mult Scler*. 2015 May;21(6):795-796.

Sotiriou K, **Artemiadis AK**, Papanastasiou I. Ping-pong Gaze in a Patient with Bilateral Hemispheric Ischemic Stroke: Case Report and Video. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2015 Mar;24(3):e67-68.

Darviri C, Alexopoulos EC, **Artemiadis AK**, Tigani X, Kraniotou C, Darviri P, Chrousos GP. The Healthy Lifestyle and Personal Control Questionnaire (HLPCQ): a novel tool for assessing self-empowerment through a constellation of daily activities. *BMC Public Health.* 2014 Sep;14(1):995.

Darviri P, Galanakis M, Avgoustidis AG, Vasdekis S, **Artemiadis A**, Tigani X, Chrousos GP, Darviri C. The spiritual well-being scale (SWB) in Greek population of Attica. *Psychology* 2014 Sep;5:1575-1582.

Kalaitzidou I, Venetikou MS, Konstadinidis K, **Artemiadis AK**, Chrousos G, Darviri C. Stress management and erectile dysfunction: a pilot comparative study. *Andrologia.* 2014 Aug;46(6):698-702.

Anagnostouli MC, Acquaviva T, **Artemiadis AK**, Rentzos M, Karandreas N, Davaki P, Stamboulis E. HLA-DRB1* alleles genotyping in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy in Greek patients. *J Peripher Nerv Syst.* 2014 Jun;19(2):187-189.

Anagnostouli MC, Manouseli A, **Artemiadis AK**, Katsavos S, Fillipopoulou C, Youroukos S, Efthimiopoulos S, Doxiadis I. HLA-DRB1* allele frequencies in pediatric, adolescent and adult-onset multiple sclerosis patients, in a Hellenic sample. Evidence for new and established associations. *J Mult Scler* 2014 May;1:104.

Artemiadis AK, Fili M, Papadopoulos G, Christidi F, Gatzonis S, Zalonis I, Nikolaou G, Triantafyllou N. Auditory event-related potentials (P300) and mesial temporal sclerosis in temporal lobe epilepsy patients. *Epileptic Disord.* 2014 Mar;16(1):67-73.

Chaniotis D, Soultatou P, **Artemiadis AK**, Papadimitriou E, Darviri C. Health professional students' self-reported test anxiety and stress. *Health Science Journal.* 2013 Apr-Jun;7(2):201-208.

Gika DM, **Artemiadis AK**, Alexopoulos EC, Darviri C, Papanikolaou K, Chrousos GP. Use of a relaxation technique by mothers of children with autism, a case-series study. *Psychol Rep.* 2012 Dec;111:797-804.

Artemiadis AK, Vervainioti AA, Alexopoulos EC, Rombos A, Anagnostouli MC, Darviri C. Stress Management and Multiple Sclerosis: A Randomized Controlled Trial. *Arch Clin Neuropsychol.* 2012 Jun;27(4):406-416.

Tigani X, **Artemiadis AK**, Alexopoulos EC, Chrousos GP, Darviri C. Self-rated health in centenarians: A nation-wide cross-sectional Greek study. *Arch Gerontol Geriatr.* 2012 May-Jun;54(3):e342-348.

Darviri C, Fouka G, Gnardellis C, **Artemiadis AK**, Tigani X, Alexopoulos EC. Determinants of self-rated health in a representative sample of a rural population: A cross-sectional study in Greece. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2012 Mar;9(3):943-954.

Artemiadis AK, Anagnostouli MC, Alexopoulos EC. Stress as a risk factor for multiple sclerosis onset or relapse: a systematic review. *Neuroepidemiology.* 2011;36(2):109-120.

Tigani X, **Artemiadis AK**, Alexopoulos EC, Chrousos GP, Darviri C. Gender differences in Greek centenarians. A cross-sectional nation-wide study, examining multiple socio-demographic and personality factors and health locus of control. *BMC Geriatr.* 2011 Dec;11:87.

Darviri C, **Artemiadis AK**, Tigani X, Alexopoulos EC. Lifestyle and self-rated health: a cross-sectional study of 3,601 citizens of Athens, Greece. *BMC Public Health.* 2011 Aug;11:619.

Artemiadis AK, Anagnostouli MC. Apoptosis of oligodendrocytes and post-translational modifications of myelin basic protein in multiple sclerosis: possible role for the early stages of multiple sclerosis. *Eur Neurol.* 2010;63(2):65-72.

Ελληνικές Δημοσιεύσεις

A.Αρτεμιάδης, Μ.Αναγνωστούλη. Σκλήρυνση κατά πλάκας: Κλασσικά και νεότερα δεδομένα για την αιτιοπαθογένεια της νόσου. *Ιατρική* 2006, 90(4):294-312.

A.Αρτεμιάδης, Α.Τυλιγάδα. Αλλεργιογόνα εσωτερικού χώρου: κατανομή, ευαισθητοποίηση του οργανισμού και ανοσολογικοί μηχανισμοί. *Ιατρική* 2004, 85(1-2): 24-35.

Δημοσιεύσεις σε Ελληνικά και Ξένα Συνέδρια

Anagnostouli M, Katsavos S, **Artemiadis A**. Different HLADPB1 allele frequencies among early-onset and adult onset multiple sclerosis patients and healthy controls in a Hellenic cohort. 32nd Immunogenetics and Histocompatibility Conference, Venice-Lido, Italy, May 2018 [P157].

M. Anagnostouli, G. Karagiorgis, **A. Artemiadis**, P. Dimopoulou, P. Katsika, P. Koutsoudaki, G. Koutsis, M.-E. Evangelopoulos, E. Andreadou, K. Kilindireas. Cyclophosphamide in the treatment of multiple sclerosis. Can the "elders" protect against neurodegeneration? "7th Joint ECTRIMS-ECTRIMS meeting", Paris, France, London, October 2017 [EP1672].

Markomanolaki ZS, Tigani X, Siamatras T, Tsartsalis A, **Artemiadis A**, Chrousos G, Darviri C. Applying a novel stress management and health promotion approach for enhancing health and well being in patients with Hashimoto's disease. 1st Hellenic Chinese Congress on Health, Athens, Greece, May 2017 [Poster]

Charitomeni N Chatzinikolaou, **Artemios Artemiadis**, Serafim Katsavos, Maria Gontika, Charalampos Skarlis, Dr. Phophi Kamposiora, Maria Anagnostouli. Oral Health Status of Multiple Sclerosis Patients in Greece: first attempt of record towards further intervention. Congress of the Americas Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis Forum, Orlando, USA, February 2017 [ePoster2014].

I Theotoka, S Katsavos, M Gontika, **A Artemiadis**, F Christidi, P Argyrou, M Zacharis, I Zalonis, T Paparrigopoulos, M Anagnostouli. Co-morbidity rate of mental disorders is higher in greek multiple sclerosis patients, possibly reflecting stress-related states due to ongoing economical crisis. "32th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis", London, UK, September 2016 [ePoster1382].

M. Gontika, S. Katsavos, **A. Artemiadis**, K. Kilidireas, M. Anagnostouli. Demographic and clinical aspects of pediatric and adolescent multiple sclerosis in Greece: lower presence of pediatric prevalence, primary progressive type presentation and expanded disability status

scale (EDSS) progression rate. "32th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis", London, UK, September 2016 [ePoster1261].

Γλία Θεοτοκά, Σεραφείμ Κατσαβός, Φωτεινή Χρηστίδη, **Αρτέμιος Αρτεμιιάδης**, Μαρία Γόντικα, Παρασκευή Αργυρού, Μάρκος Ζαχαρής, Ιωάννης Ζαλώνης, Θωμάς Παπαρρηγόπουλος, Μαρία Αναγνωστούλη. Γνωστικές διαταραχές και συννοσηρότητα ψυχιατρικών παθήσεων, σε ασθενείς με Πολλαπλή Σκλήρυνση. Επιστημονική Εκδήλωση, "Νοητικές Διαταραχές στην MS. Από την Παθολογική Ανατομία στη Φαινομενολογία", Πόρος, Ελλάδα, Ιούνιος 2016 (Ομιλία).

Gontika M, Katsavos S, **Artemiadis A**, Kilidireas K, Anagnostouli M. Demographic and clinical aspects of pediatric and adolescent multiple sclerosis in Greece: lower presence of pediatric prevalence, primary progressive type presentation and expanded disability status scale (EDSS) progeression rate. "31th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis", Barcelona, Spain, October 2015 [ePoster1261].

Darviri Christina, **Artemiadis Artemios**, Soldatos Panagiotis, Protogerou Athanasios, Basdekis Spyridon, Varvogli Liza, Michou Maria, Nasothimiou Efthimia, Kraniotou Christina, Karantzi Evangelia, Linardatou Alkaterini, Vasilopoulou Eleni. Chrousos P. George. Non Pharmaceutical Stress Management & Lifestyle Change Program (Heal Stress Study) for Blood Pressure Control and Psychosocial Wellbeing in Hypertensive Patients in Attica, Greece: Subgroup Analysis. Stress Management Summit, Philadelphia, USA, July 2015.

Darviri Christina, Zavitsanou Chrysa, Delikou Aikaterini, Giotaki Aikaterini, **Artemiadis Artemios**, Terentiou Aspasia, Chrousos P. George. Pythagorean Self-awareness for Stress Management, Memory Improvement and Sense of Well-being in Mild Cognitive Impairment: A Pilot Study. Stress Management Summit, Philadelphia, USA, July 2015.

Darviri C, **Artemiadis A**, Soldatos P, Protogerou A, Vasdekis S, Varvogli L, Michou M, Nasothymiou E, Kraniotou C, Karantzi E, Linardatou A, Vasilopoulou E, Chrousos G. Non pharmaceutical stress management and lifestyle change programme (Heal Stress Study) for blood pressure control and psychosocial wellbeing in 553 patients in Attica, Greece. J Hypertens. 2015;33 Suppl 1 - ESH 2015 Abstract Book:e71-e72 [Oral Session: 5D.04]

P. Zis, **A. Artemiadis**, M. Lykouri, S. Xirou, A. Roussopoulou, E. Papageorgiou, E. Bakola, P. Iliopoulos, I. Stavropoulos, S. Katsavos, F. Anagnostopoulos. Work engagement during Neurology residency: results from the Attica Study. 1st Congress of the European Academy of Neurology, Berlin, Germany, June 2015 [Poster 2126]

P. Zis, **A. Artemiadis**, M. Lykouri, S. Xirou, A. Roussopoulou, E. Papageorgiou, E. Bakola, P. Iliopoulos, I. Stavropoulos, S. Katsavos, F. Anagnostopoulos. Neuroticism and job-related factors among neurology residents: results from the Attica Study. 1st Congress of the European Academy of Neurology, Berlin, Germany, June 2015 [Poster 2127]

M. Anagnostouli, S. Katsavos, **A. Artemiadis**. Strong HLA-DPB1*03:01 association with multiple sclerosis risk in patients of a Hellenic cohort study. 1st Congress of the European Academy of Neurology, Berlin, Germany, June 2015 [Poster 3160]

Διαχείριση στρες και εξωσωματική γονιμοποίηση: Τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη Μ. Κουμπάρου, Γ. Χρούσος, Χ. Δαρβίρη, **Α. Αρτεμιιάδης**, Γ. Κουμαντάκης, Β. Κελλάρης, Α. Παππάς, Α. Πάντου, Μ. Φακιδίδου, Κ. Πάντος. 13ο Πανελλήνιο Συνέδριο Μαιευτικής και Γυναικολογίας, Βόλος Μαΐου 2015 [EA-071]

Χ. Δαρβίρη, Π. Σολδάτος, **Α. Αρτεμιάδης**, Α. Πρωτογέρου, Μ. Μίχου, Ε. Νασοθυμιου, Χ. Κρανιώτου, Ε. Καραντζή, Α. Λιναρδάτου, Ε. Βασιλοπούλου, Γ.Π. Χρούσος. Μη φαρμακευτικό πρόγραμμα διαχείρισης του στρες και αλλαγής του τρόπου ζωής (HEAL STRESS STUDY) για τον έλεγχο της αρτηριακής υπέρτασης σε δείγμα 553 ασθενών στην Αττική: αυτοαξιολόγηση υγείας και ποιότητα ζωής 15ο Πανελλήνιο Συνέδριο Αρτηριακής Υπέρτασης, Θεσσαλονίκη, Ελλάδα, Μάρτιος 2015 [Poster:P25].

Χ. Δαρβίρη, **Α. Αρτεμιάδης**, Α. Πρωτογέρου, Π. Σολδάτος, Μ. Μίχου, Ε. Νασοθύμιου, Χ. Κρανιώτου, Ε. Καραντζή, Α. Λιναρδάτου, Ε. Βασιλοπούλου, Γ.Π. Χρούσος. Μη φαρμακευτικό πρόγραμμα διαχείρισης του στρες και αλλαγής του τρόπου ζωής (HEAL STRESS STUDY) για τον έλεγχο της αρτηριακής υπέρτασης: αναλύσεις αυτοαναφοράς με βελτίωση σε δείγμα 553 ασθενών στην Αττική. 15ο Πανελλήνιο Συνέδριο Αρτηριακής Υπέρτασης, Θεσσαλονίκη, Ελλάδα, Μάρτιος 2015 [Poster:P24].

Μ. Anagnostouli, **A. Artemiadis**, S. Katsavos, P. Argirou, M. Zacharis, I. Theotoka, F. Christidou, I. Zalonis, C. Kilidireas, I. Liappas, E. Stamboulis (Greece). On quality of life of multiple sclerosis patients in Greece. A population cohort study 2nd Joint WPA-INA-HSRPS International Psychiatric Congress, Athens, Greece, October 2014. [Poster: PP11]

I. Theotoka, S. Katsavos, **A. Artemiadis**, M. Zacharis, P. Argirou, I. Liappas, E. Stamboulis, T. Paparrigopoulos, M. Anagnostouli (Greece). Prevalence of psychiatric disorders in a cohort of Hellenic multiple sclerosis patients. 2nd Joint WPA-INA-HSRPS International Psychiatric Congress, Athens, Greece, October 2014. [Poster: PP13]

Αρτεμιάδης ΑΚ, Φάκας Ν, Μητσικώστας ΔΔ, Νικολάου Γ, Καραντώνη Ε, Υφαντοπούλου ΠΝ, Μαρέτση ΛΕ, Κρομμύδα Μ, Παπαναστασίου Ι. Θεραπεία με φινγκολιμόδη σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα σκλήρυνση κατά πλάκας: Μελέτη παρατήρησης. 2ο Πανελλήνιο Συνέδριο της Ελληνικής Ακαδημίας Νευροανοσολογίας για την πολλαπλή σκλήρυνση, Θεσσαλονίκη, Ελλάδα, Οκτώβριος 2014. [Poster O.01]

Anagnostouli M, Katsavos S, **Artemiadis A**, Zacharis M, Argirou P, Theotoka I, Christidi F, Zalonis I, Rombos A, Liappas I, Stamboulis E. Determinants of stigma experienced by patients suffering from multiple sclerosis. A Hellenic population study. Joint ACTRIMS-ECTRIMS Meeting Congress, Boston, USA, September 2014. [Poster 006]

Zis P, **Artemiadis AK**, Sykioti P, Zisimopoulou V, Micheli M, Michas D, Papageorgiou E, Tavernarakis A, Anagnostopoulos F. "Prevalence and determinants of burn out amongst trainee neurologists in Athens; Preliminary results". European Federation of Neurological Societies (EFNS) Congress, Stockholm, Sweden, September, 2012. [Poster 2401]

Φωτίου Α., Παπαγαρουφαλάκης Α., Βάρβογλη Λ., **Αρτεμιάδης Α.**, Μπακογιάννης Γ., Μπακούλα Χ. "Διερεύνηση στρες σε γονείς με πρόωρα νεογνά σε μονάδα εντατικής νοσηλείας νεογνών." 17ο Πανελλήνιο Συνέδριο Περιγεννητικής Ιατρικής, Αθήνα, Νοέμβριος 2013. [Ομιλία: EA-15].

Αναγνωστούλη Μ., **Αρτεμιάδης Α.**, Κατσαβός Σ., Ζαχαρής Μ., Ζαλώνης Ι., Θεοτοκά Ι., Αργυρού Π., Χρηστίδου Φ., Ρόμπος Α., Λιάππας Ι., Σταμπουλής Ε. Προσδιοριστικοί παράγοντες του βαθμού επιβάρυνσης των φροντιστών ασθενών με σκλήρυνση κατά πλάκας στον ελληνικό πληθυσμό. Πιλοτικά αποτελέσματα του πρωτόκολλου "εκτίμηση της

ποιότητας ζωής των ασθενών με σκλήρυνση κατά πλάκας και του βαθμού επιβάρυνσης των φροντιστών τους". Συγχρονική κλινική μελέτη. 26ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ελλήνων Νευρολόγων, Θεσσαλονίκη, Ιούνιος 2013. [Ομιλία: 0015]

Αναγνωστούλη Μ., Κατσαβός Σ., **Αρτεμιάδης Α.**, Αργυρού Π., Ζαχαρή Μ., Θεοτοκά Ι., Χρηστίδου Φ., Ζαλώνης Ι., Ρόμπος Α., Λιάππας Ι., Σταμπουλής Ε. Προσδιοριστικοί παράγοντες του βαθμού του στίγματος σε ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας στον ελληνικό πληθυσμό. Πιλοτικά αποτελέσματα του πρωτόκολλου "εκτίμηση της ποιότητας ζωής των ασθενών με σκλήρυνση κατά πλάκας και του βαθμού επιβάρυνσης των φροντιστών τους". Συγχρονική κλινική μελέτη. 26ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ελλήνων Νευρολόγων, Θεσσαλονίκη, Ιούνιος 2013. [Ομιλία: 0016]

Αρτεμιάδης Α., Καραντώνη Ε., Συναπίδη Α., Υφαντοπούλου Π., Παπαναστασίου Ι. Συνύπαρξη μυασθένειας Gravis και συνδρόμου Lambert-Eaton σε ασθενή με υποτροπιάζον κακώθες θύμωμα. 26ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ελλήνων Νευρολόγων, Θεσσαλονίκη, Ιούνιος 2013. [Ομιλία: 0019]

Μανουσέλη Α., Φιλιπποπούλου Κ., **Αρτεμιάδης Α.**, Κατσαβός Σ., Ευθυμιόπουλος Σ., Αναγνωστούλη Μ. HLADRB1* τυποποίηση ασθενών με παιδικής/εφηβικής έναρξης σκλήρυνση κατά πλάκας, στον ελληνικό πληθυσμό. 26ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ελλήνων Νευρολόγων, Θεσσαλονίκη, Ιούνιος 2013. [Ομιλία: 0074]

Αρτεμιάδης Α., Καραντώνη Ε., Ιγκόρ Σ., Μαρμαγγιώλη Β., Νικολάου Γ., Υφαντοπούλου Π., Παπαναστασίου Ι. Μυελίτιδα σχετιζόμενη με ANTI-DNA και ANTI-RO (SSA αυτοαντισώματα, ως πιθανή αρχική εκδήλωση συστηματικού ερυθματώδη λύκου. 26ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ελλήνων Νευρολόγων, Θεσσαλονίκη, Ιούνιος 2013. [Ομιλία: 0114]

Αρτεμιάδης Α., Παπαδόπουλος Γ., Φίλη Μ., Χρηστίδη Φ., Γκατζώνης Σ., Ζαλώνης Ι., Σιατούνη Α., Νικολάου Γ., Τριανταφύλλου Ν. Ακουστικά γνωστικά απρόκλητα δυναμικά (P300) και σκλήρυνση ιππόκαμπου σε ασθενείς με επιληψία κροταφικού λοβού. 26ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ελλήνων Νευρολόγων, Θεσσαλονίκη, Ιούνιος 2013. [Ομιλία: 0142]

Μεσσαριτάκης Ι., Σπανού Ε., Παπαβασιλείου Δ., Κορογιάννου Μ., Τουρκαντώνης Ι., **Αρτεμιάδης Α.**, Καζάνης Χ., Σαββάκης Γ. "Ισχαιμικά αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια (ΑΕΕ) σε ηλικιωμένους-Επιδημιολογικά Χαρακτηριστικά". 10^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Γεροντολογίας Γηριατρικής, Αθήνα, Φεβρουάριος 2008.

Δημοσιεύσεις σε Ενημερωτικά Περιοδικά

Αρτεμιάδης Α., Τερεντίου Ασπασία, Νικολάου Γ., Παπαναστασίου Ι. Οι γνωστικές λειτουργίες στη ΣΚΠ. Τριμηνιαίο ενημερωτικό περιοδικό του Συλλόγου Ατόμων με Σκλήρυνση κατά Πλάκας και της Πανελλήνιας Ομοσπονδίας Ατόμων με Σκλήρυνση κατά Πλάκας. "Επικοινωνούμε" 2015, 33: 4-5.

Αρτεμιάδης Α., Υφαντοπούλου Π., Καραντώνη Ε., Νικολάου Γ., Τερεντίου Α., Παπαναστασίου Ι. Στρες και σκλήρυνση κατά πλάκας. Βασικές έννοιες του στρες και σύγχρονα δεδομένα για τη συμμετοχή του στη νόσο. Τριμηνιαίο ενημερωτικό περιοδικό του Συλλόγου Ατόμων με Σκλήρυνση κατά Πλάκας και της Πανελλήνιας Ομοσπονδίας Ατόμων με Σκλήρυνση κατά Πλάκας. "Επικοινωνούμε" 2014, 29: 8-11.

Αρτεμιάδης Α., Δαρβίρη Χ., Διαμαντή-Κηπιώτη Α. Στρες και στοματική υγεία Ι. Οδοντιατρικό Βήμα 2012, τεύχος 84.

Αρτεμιάδης Α., Δαρβίρη Χ., Διαμαντή-Κηπιώτη Α. Στρες και στοματική υγεία Π. Οδοντιατρικό Βήμα 2012, τεύχος 85.

Κεφάλαια σε Βιβλία

Αρτεμιάδης Αρτέμιος, Πρωτόπαππας Νίκος, Δαρβίρη Χριστίνα, Αλεξόπουλος Ευάγγελος. Στρες και Ψυχικές διαταραχές. σελ. 138-156. Βιβλίο: Ιατρική της Εργασίας και του Περιβάλλοντος. Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης: Αθήνα, 2014.

Αρτεμιάδης Αρτέμιος, Σταύρου Αλέξιος. Η οσφυονωτιαία παρακέντηση και η εργαστηριακή ανάλυση του εγκεφαλονωτιαίου υγρού. σελ. 1173-1186. Βιβλίο: Εντατική Θεραπεία και Επείγουσα Ιατρική. Εργαστηριακός Έλεγχος. Επιμέλεια: Γιώργος Μπαλτόπουλος.

Μεταφράσεις

Δεκέμβριος 2008 – Ιούνιος 2009

Ιατρικές Εκδόσεις Λίτσας

Oxford Handbook of Clinical Medicine (7th ed), (880 σελίδων).

Διακρίσεις

Υποτροφία υψηλότερης βαθμολογίας στο δίπλωμα των μεταπτυχιακών σπουδών στην Ιατρική σχολή Αθηνών

Βραβείο 3ης καλύτερης φωτογραφίας για το διαγωνισμό "Photoneuroesthetics" στα πλαίσια του Διεπιστημονικού Συμποσίου για τη Νευροαισθητική με θέμα "Διάλογοι Ελλήνων Νευροεπιστημόνων για τη Νευροαισθητική". Αθήνα, Σεπτέμβριος, 2012

Εξειδικεύσεις-Πιστοποιήσεις

Certified for "Good Clinical Practice and Regulatory Requirements for Clinical Trials" by Cambridge University Hospitals (NHS Foundation trust)

Αθήνα

Δεκέμβριος, 2012

ESCI Intensive Course on the Principles and Practice of Clinical Research

Αθήνα

Certified by exam for Clinical Investigator

Οκτώβριος 2010

The European Society for Clinical Investigation

Έλαβα πιστοποίηση Κλινικού Ερευνητή ύστερα από εξετάσεις

A.T.L.S (Advanced Trauma Life Support for Doctors)

Αθήνα

Δεκέμβριος 2006

American College of Surgeons

Έλαβα την πιστοποίηση στο πρόγραμμα A.T.L.S. ύστερα από προφορικές και γραπτές εξετάσεις

Περιεχόμενα

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ	1
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	2
ΠΕΡΙΛΗΨΗ (ΑΓΓΛΙΚΑ).....	5
ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ	7
1 Η ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ ΚΑΤΑ ΠΛΑΚΑΣ	8
1.1 Επιδημιολογία της ΣκΠ.....	8
1.2 Παθογένεια της ΣκΠ	10
1.3 Κλινική Εικόνα και Διάγνωση της ΣκΠ	12
1.4 Πρόγνωση της ΣκΠ	16
2 ΟΙ ΓΝΩΣΤΙΚΕΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΕΣ ΣΤΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ ΚΑΤΑ ΠΛΑΚΑΣ.....	16
2.1 Ο τύπος της γνωστικής διαταραχής στη ΣκΠ	16
2.2 Η συχνότητα της γνωστικής διαταραχής στη ΣκΠ	18
2.3 Οι μέθοδοι εκτίμησης της γνωστικής διαταραχής στη ΣκΠ.....	19
2.4 Ο προγνωστικός ρόλος της γνωστικής διαταραχής στη ΣκΠ.....	21
2.5 Ογκομετρική MRI ανάλυση και γνωστική διαταραχή στη ΣκΠ	22
3 Η ΝΕΥΡΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΤΩΝ ΓΝΩΣΤΙΚΩΝ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΩΝ ΣΤΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ ΚΑΤΑ ΠΛΑΚΑΣ.....	27
3.1 Το κύμα P300	27
3.2 Το κύμα P300 στη ΣκΠ	34
4 ΣΤΟΧΟΙ ΕΡΕΥΝΑΣ	42
5 ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ.....	42
5.1 Διαδικασία της μελέτης.....	42

5.2	Μετρήσεις	43
5.3	Στατιστική ανάλυση	49
6	ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	51
6.1	Περιγραφικά στοιχεία του δείγματος	51
6.2	Περιγραφικά στοιχεία σχετιζόμενα με τη ΣκΠ στους ασθενείς	52
6.3	Η αναγνώριση των ΣκΠ ασθενών με ΓΔ με βάση το εργαλείο BICAMS.....	53
6.4	Αναγνώριση των ΣκΠ ασθενών με ηλεκτροφυσιολογικά βεβαιωμένη ΓΔ	55
6.5	Διερεύνηση της συνεισφοράς του ύψους και της χρονοκαθυστέρησης του κύματος P300 στις γνωστικές λειτουργίες	57
6.6	Σύγκριση των νευροψυχολογικών και των νευροφυσιολογικών μετρήσεων	58
6.7	Συγκρίσεις μεταξύ των ασθενών με και χωρίς ΓΔ και των υγείων για τις μετρήσεις της μελέτης	60
6.8	Συγκρίσεις μεταξύ των ασθενών με και χωρίς ΓΔ και των υγείων για τις βασικές μετρήσεις (γνωστικά, απεικονιστικά) της μελέτης	63
6.9	Συγκρίσεις μεταξύ των ασθενών με και χωρίς ηλεκτροφυσιολογικά βεβαιωμένη ΓΔ και των υγείων για τις βασικές μετρήσεις (γνωστικά, απεικονιστικά) της μελέτης	67
6.10	Προσδιοριστικοί παράγοντες των νευροψυχολογικών και ηλεκτροφυσιολογικών μετρήσεων στους ασθενείς με ΣκΠ	71
6.11	Επιπλέον συσχετίσεις με τους απεικονιστικούς δείκτες της μελέτης	73
6.12	Ο έλεγχος του τροποποιητικού ρόλου του εγκεφαλικού αποθέματος στη γνωστική λειτουργία	74
7	ΣΥΖΗΤΗΣΗ	76
8	ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	85
	Πίνακας 1 Τύποι των απομυελινωτικών εστιών στη ΣκΠ.....	8
	Πίνακας 2 Τα κριτήρια McDonalds 2010 για τη διάγνωση της ΣκΠ	13
	Πίνακας 3 Μελέτες του κύματος P300 στη ΣκΠ.....	34
	Πίνακας 4 Περιγραφικά στοιχεία εξομίωσης του δείγματος	50
	Πίνακας 5 Περιγραφικά στοιχεία σχετιζόμενα με τη νόσο στους ασθενείς με ΣκΠ...50	
	Πίνακας 6 Φαρμακευτικό ιστορικό των ΣκΠ ασθενών του δείγματος.....	51
	Πίνακας 7 Οι γνωστικές μετρήσεις σε ασθενείς με ΣκΠ και στους υγιείς	51
	Πίνακας 8 Αναγνώριση των ΣκΠ ασθενών με ΓΔ βάσει δύο μεθόδων ¹	52

Πίνακας 9 Οι γνωστικές μετρήσεις στους ΣκΠ ασθενείς με και χωρίς ΓΔ	52
Πίνακας 10 Οι ηλεκτροφυσιολογικοί δείκτες του κύματος P300 σε ασθενείς και υγιείς	53
Πίνακας 11 Αναγνώριση των ΣκΠ ασθενών με ηλεκτροφυσιολογικά βεβαιωμένη ΓΔ (ΗΦ-ΓΔ) βάσει δύο μεθόδων	54
Πίνακας 12 Ηλεκτροφυσιολογικές μετρήσεις σε ασθενείς με και χωρίς ηλεκτροφυσιολογικά βεβαιωμένη ΓΔ (ΗΦΓΔ)	54
Πίνακας 13 Το ύψος και η χρονοκαθυστέρηση P300 σε σχέση με το νευροψυχολογικό έλεγχο στους ασθενείς με ΣκΠ.....	55
Πίνακας 14 Σύγκριση της συχνότητας της ΓΔ ανάλογα με τη μέθοδο εκτίμησης.....	56
Πίνακας 15 Διαγνωστική ακρίβεια νευροψυχολογικών και νευροφυσιολογικών μετρήσεων για τη διάκριση υγιών-ασθενών	57
Πίνακας 16 Συσχετίσεις μεταξύ νευροψυχολογικών και νευροφυσιολογικών δεικτών στο σύνολο των ασθενών και μαρτύρων	58
Πίνακας 17 Συγκρίσεις μεταξύ ασθενών (με ή χωρίς ΓΔ) και μαρτύρων για τις μετρήσεις της μελέτης	59
Πίνακας 18 Συγκρίσεις μεταξύ ασθενών (με ή χωρίς ηλεκτροφυσιολογικά βεβαιωμένη ΓΔ) και μαρτύρων για τις μετρήσεις της μελέτης	60
Πίνακας 19 Συγκρίσεις μεταξύ ασθενών (με ή χωρίς ΓΔ) και μαρτύρων για τις νευροψυχολογικές μετρήσεις της μελέτης.....	62
Πίνακας 20 Συγκρίσεις μεταξύ ασθενών (με ή χωρίς ΓΔ) και μαρτύρων για τις ηλεκτροφυσιολογικές μετρήσεις της μελέτης.....	62
Πίνακας 21 Συγκρίσεις μεταξύ ασθενών με και χωρίς ΓΔ για τις απεικονιστικές μετρήσεις της μελέτης	63
Πίνακας 22 Συγκρίσεις μεταξύ ασθενών με και χωρίς ΓΔ για τις υποφλοιώδεις εγκεφαλικές δομές της μελέτης	64
Πίνακας 23 Συγκρίσεις μεταξύ ασθενών (με ή χωρίς ηλεκτροφυσιολογικά βεβαιωμένη ΓΔ) και μαρτύρων για τις νευροψυχολογικές μετρήσεις της μελέτης.....	65
Πίνακας 24 Συγκρίσεις μεταξύ ασθενών (με ή χωρίς ΗΦΓΔ) και μαρτύρων για τις ηλεκτροφυσιολογικές μετρήσεις της μελέτης.....	66
Πίνακας 25 Συγκρίσεις μεταξύ ασθενών με και χωρίς ηλεκτροφυσιολογικά βεβαιωμένη ΓΔ για τις απεικονιστικές μετρήσεις της μελέτης	67
Πίνακας 26 Συγκρίσεις μεταξύ ασθενών με και χωρίς ηλεκτροφυσιολογικά βεβαιωμένη ΓΔ για τις υποφλοιώδεις εγκεφαλικές δομές της μελέτης.....	67

Πίνακας 27 Σύγκριση απεικονιστικών δεικτών σε επιμέρους κατηγορίες φυσιολογικής και παθολογικής P300 απόκρισης.....	68
Πίνακας 28 Συσχετίσεις μεταξύ γνωστικών και απεικονιστικών δεικτών	69
Πίνακας 29 Γραμμικά μοντέλα για τους στατιστικά σημαντικούς προσδιοριστικούς απεικονιστικούς παράγοντες των γνωστικών δεικτών	70
Πίνακας 30 Έλεγχος συγχυτικών επιδράσεων στην επίδραση των απεικονιστικών δεικτών (NFHW, NBV) στο ύψος του P300	71
Πίνακας 31 Σημαντικές συσχετίσεις των μεταβλητών της μελέτης με απεικονιστικούς δείκτες	72
Πίνακας 32 Κατηγορικές μεταβλητές με στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις με τους απεικονιστικούς δείκτες της μελέτης	72
Πίνακας 33 Ο τροποποιητικός ρόλος του εγκεφαλικού αποθέματος στο γνωστικό σκορ	73
Πίνακας 34 Ο τροποποιητικός ρόλος του εγκεφαλικού αποθέματος στο P300 ύψος	73
Πίνακας 35 Ο τροποποιητικός ρόλος του εγκεφαλικού αποθέματος στο CVLT-II και το Fz P300 ύψος.....	74
 Εικόνα 1 Οι κλινικές μορφές της ΣκΠ.....	11
Εικόνα 2 Η συχνότητα των γνωστικών διαταραχών στη ΣκΠ	15
Εικόνα 3 Τα δυναμικά που καταγράφονται στο υπόδειγμα τυχαίας παρεμβολής.....	26
Εικόνα 4 Η χρονοκαυστέρηση και το ύψος του κύματος P300 σε σχέση με την ηλικία	28
Εικόνα 5 Το κύμα P3a	29
Εικόνα 6 Η παραγωγή του κύματος P300	31
Εικόνα 7 Οι γραμμικές (δύο διαστάσεων) μετρήσεις στην MRI.....	46
Εικόνα 8 Καμπύλες ROC για τη διάκριση μεταξύ ασθενών και υγείων μαρτύρων....	57

Ευχαριστίες

Θέλω να ευχαριστήσω τους καθηγητές μου Αναγνωστούλη Μαρία, Τριανταφύλλου Νίκο και Ζαλώνη Ιωάννη για την τιμή που μου έκαναν να ανήκουν στην τριμελή συμβουλευτική επιτροπή της διατριβής μου και για όλη την επιστημονική και ηθική συμπαράσταση και εμπιστοσύνη που μου παρείχαν καθ' όλη τη διάρκεια της εκπόνησής της. Ιδιαίτερα θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά την καθηγήτρια Αναγνωστούλη Μαρία που συνέβαλε καθοριστικά στη διαμόρφωση της επιστημονικής μου ταυτότητας, στα 14 περίπου χρόνια γνωριμίας και συνεργασίας μας και που με υποστήριξε ηθικά και ψυχολογικά σε όλη μου την πορεία του κλινικού ιατρού και ερευνητή.

Η παρούσα έρευνα δεν θα μπορούσε να εκπονηθεί χωρίς την υποστήριξη και ενθάρρυνση του πρώην διευθυντή της Νευρολογικής κλινικής του νοσοκομείου NIMTS ιατρό νευρολόγο Παπαναστασίου Ιωάννη και του νυν διευθυντή ιατρό νευρολόγο Χαιρόπουλο Κωνσταντίνο. Ιδιαίτερη ευγνωμοσύνη οφείλω, επίσης, στον ιατρό νευρολόγο Σωτηρίου Κωνσταντίνο που με μύησε στην ηλεκτροφυσιολογία των προκλητών δυναμικών και στην ογκομετρία της μαγνητικής απεικόνισης του εγκεφάλου. Τέλος, οφείλω να ευχαριστήσω θερμά την τεχνολόγο του εργαστηρίου εγκεφαλογραφίας του νοσοκομείου NIMTS κυρία Κοσμά Αντιγόνη για την πολύτιμη βοήθεια της στην εκτέλεση των προκλητών δυναμικών στο εργαστήριο και για το ειλικρινές ενδιαφέρον της για τη σωστή και επιτυχή περάτωση της έρευνας.

Οφείλω μεγάλη ευγνωμοσύνη στους γονείς μου Κυριάκο και Μαρία για την ανατροφή και τη διαπαιδαγώγηση που μου παρείχαν με αυταπάρνηση και προσωπικές στερήσεις, αποτελώντας για εμένα ένα θαυμαστό παράδειγμα αξιοπρεπούς, παραγωγικού και περήφανου βίου. Ευχαριστώ, επίσης, τον αδερφό μου Παναγιώτη και ιδιαίτερα την αδερφή μου Ντόρα, για την αγάπη και την υποστήριξη τους. Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω την γυναίκα μου Χρύσα που είναι άξια συνοδοιπόρος μου στον προσωπικό και επιστημονικό μου βίο και που με υπομονή και σωφροσύνη συνέβαλε καταλυτικά στην προσωπική και επιστημονική μου διαμόρφωση.

Περίληψη

Εισαγωγή

Η σκλήρυνση κατά πλάκας (ΣκΠ) είναι μία επίκτητη αγνώστου αιτιολογίας απομυελινωτική νόσος του κεντρικού νευρικού συστήματος που προσβάλλει κυρίως τους νέους ενήλικες προκαλώντας μία σειρά από νευρολογικά συμπτώματα, μεταξύ των οποίων είναι και η γνωστική διαταραχή (ΓΔ). Η συχνότητα της ΓΔ στους ασθενείς είναι περίπου 26-60%, εμφανίζεται νωρίς κατά την πορεία της νόσου και επηρεάζει την συνολική ποιότητα ζωής των ασθενών. Αφορά κυρίως τη μνήμη, την ταχύτητα επεξεργασίας των πληροφοριών, την οπτικοχωρική αντίληψη και το λόγο, ενώ ο κύριος τρόπος αξιολόγησης της ΓΔ στην κλινική πράξη είναι ο νευροψυχολογικός έλεγχος. Στην πρόσφατη βιβλιογραφία νέες απεικονιστικές MRI (Magnetic Resonance Imaging) τεχνικές και δείκτες έχουν αποκαλύψει ενδιαφέρουσες συσχετίσεις με τη ΓΔ στη νόσο. Παράλληλα, έχουν γίνει προσπάθειες εκτίμησης της ΓΔ με τη χρήση του προκλητού δυναμικού P300 που αντανακλά τη λειτουργία του εγκεφάλου στη νοητική δοκιμασία της τυχαίας παρεμβολής (oddball paradigm). Μέχρι στιγμής, δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες που να διερευνούν τη σχέση των λειτουργικών εγκεφαλικών γνωστικών δεικτών που προσφέρει η ηλεκτροφυσιολογία με τους νέους αυτοματοποιημένους και μη, δείκτες της ανατομικής απεικόνισης με MRI.

Σκοπός

Πρωταρχικός στόχος της παρούσας μελέτης είναι να διερευνηθεί η σχέση των ειδικών απεικονιστικών MRI δεικτών με τη νευροφυσιολογική εκτίμηση της ΓΔ με βάση το προκλητό δυναμικό P300 σε ασθενείς με ΣκΠ. Δευτερεύοντες στόχοι είναι η διερεύνηση της διαγνωστικής ακρίβειας του νευροψυχολογικού και νευροφυσιολογικού ελέγχου και του ρόλου των δεικτών της MRI και του κύματος P300 στη γνωστική λειτουργία στη ΣκΠ.

Υλικό-Μέθοδος

Πρόκειται για συγχρονική μελέτη 61 ασθενών με υποτροπιάζουσα ΣκΠ και 51 εξομοιωμένων ως προς το φύλο και την ηλικία υγείων μαρτύρων. Ένα δείγμα 156 υγείων εθελοντών χρησιμοποιήθηκε επιπλέον για την αναγνώριση των κριτηρίων της ΓΔ με βάση του νευροψυχολογικού ελέγχου. Οι μετρήσεις στο βασικό δείγμα της μελέτης περιλάμβαναν κοινωνικοδημογραφικούς παράγοντες, χαρακτηριστικά της νόσου, τον νευροψυχολογικό έλεγχο (Brief International Cognitive Assessment for

Multiple Sclerosis-BICAMS), την κόπωση (με τη χρήση οπτικών αναλογικών κλιμάκων), τη ψυχολογική κατάσταση (Depression Anxiety Stress Scale 21-DASS-21), τον ηλεκτροφυσιολογικό έλεγχο με οπτικά προκλητά δυναμικά P300 και τον απεικονιστικό MRI έλεγχο με τη χρήση αυτοματοποιημένων ογκομετρικών δεικτών συνολικά του εγκεφάλου και των υποφλοιωδών δομών (μέθοδοι MIPAV, SIENAX και FIRST) και μη αυτοματοποιημένων γραμμικών δεικτών (π.χ. όγκος τρίτης κοιλίας, δείκτης μεσολοβίου κ.α.).

Αποτελέσματα

Το 44.3% και το 67.2% των ασθενών με ΣκΠ βρέθηκε με νευροψυχολογικά τεκμηριωμένη ΓΔ και με ηλεκτροφυσιολογικά βεβαιωμένη ΓΔ (ΗΦΓΔ), αντιστοίχως. Ο βαθμός συμφωνίας μεταξύ της νευροψυχολογικής και της ηλεκτροφυσιολογικής εκτίμησης της γνωστικής λειτουργίας στους ασθενείς με ΣκΠ ήταν 56.9%. Η ηλεκτροφυσιολογική αξιολόγηση με βάση το κύμα P300 είχε ελαφρά μεγαλύτερη διαγνωστική ακρίβεια από ότι η νευροψυχολογική (76.1% vs. 71.4%) για τη διάκριση των ασθενών με ΣκΠ από τους υγιείς. Το ύψος του P300 κύματος και η χρονοκαθυστέρηση του P300 κύματος συσχετίστηκαν θετικά και αρνητικά, αντιστοίχως, με την επίδοση στο νευροψυχολογικό έλεγχο. Η χρονοκαθυστέρηση του κύματος P300 διέκρινε καλύτερα ασθενείς με υγιείς ανεξάρτητα της παρουσίας ΓΔ, ενώ το ύψος P300 ήταν πιο ειδικός δείκτης για τη ΓΔ στους ασθενείς. Η οπτικοχωρική μνήμη ήταν πιο ειδική στη διάκριση των ασθενών με ή χωρίς ΗΦΓΔ, ενώ η ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών ήταν πιο ειδική για τη διάκριση υγιών και ασθενών. Το παθολογικά μειωμένο ύψος P300 σχετίστηκε με μικρότερο σταθμισμένο όγκο της συνολικής φαιάς και της περιφερικής φαιάς ουσίας του εγκεφάλου. Σημαντικοί προσδιοριστικοί παράγοντες για το P300 ύψος ήταν η σταθμισμένη απόσταση των μετωπιαίων κεράτων των κοιλιών του εγκεφάλου και ο συνολικός σταθμισμένος όγκος του εγκεφάλου. Δεν βρέθηκε κανένας σημαντικός απεικονιστικός δείκτης για τη P300 χρονοκαθυστέρηση. Στατιστικά σημαντικές διαφορές ανάμεσα στους ασθενείς με και χωρίς ΓΔ βρέθηκαν για το σταθμισμένο πλάτος και όγκο της τρίτης κοιλίας, για τον δείκτη του μεσολοβίου και τον συνολικό όγκο των απομυελινωτικών εστιών. Οι κυριότεροι προσδιοριστικοί απεικονιστικοί παράγοντες για τη συνολική γνωστική βαθμολογία ήταν ο δείκτης του μεσολοβίου και ο συνολικός όγκος των απομυελινωτικών εστιών, για την ταχύτητα επεξεργασίας των πληροφοριών ο δείκτης του μεσολοβίου, για τη λεκτική μνήμη η σταθμισμένη

απόσταση των μετωπιαίων κεράτων, και ο συνολικός όγκος των εστιών και για την οπτικοχωρική μνήμη το σταθμισμένο πλάτος της 3ης κοιλίας.

Συμπεράσματα

Η μελέτη έδειξε ότι η γνωστική νευροφυσιολογική εξέταση μπορεί να χρησιμοποιηθεί αποτελεσματικά, όπως και ο κλινικός νευροψυχολογικός έλεγχος, για την εκτίμηση της γνωστικής λειτουργίας στη ΣκΠ. Επιπλέον, η αξιολόγηση νέων ειδικών ανατομικών MRI δεικτών συνδυαζόμενη με τις λειτουργικές εγκεφαλικές δοκιμασίες των προκλητών δυναμικών επιτρέπει την πληρέστερη κλινική γνωστική εκτίμηση του ασθενούς. Στο μέλλον, ο συνδυασμός αυτών των εξετάσεων αναμένεται να διαδραματίσει σημαντικό ρόλο στην κλινική έρευνα της νόσου και στην παρακολούθηση των ασθενών από τον κλινικό νευρολόγο.

Περίληψη (Αγγλικά)

Background

Multiple sclerosis (MS) is an acquired demyelinating disease of the central nervous system of unknown origin, affecting mainly young adults and causing various neurological symptoms, including cognitive impairment (CI). The prevalence of CI among patients is 26-60%, it occurs early in the disease course and affects the quality of life of patients. CI in MS affects cognitive processing speed, visuospatial and verbal memory, cardinally assessed by neuropsychological testing (NPT). In the recently published literature, interesting associations between new MRI (Magnetic Resonance Imaging) techniques and indices have been documented. In parallel, there have been attempts to link CI with the P300 event-related potential, which reflects brain cognitive function during the oddball paradigm task. To our knowledge, there have been no studies examining the relationship between the electrophysiological and the new automated and non-automated MRI markers of CI in MS.

Aim

The primary aim of this study was to investigate the relationship between specific MRI markers and the P300 event-related potential in MS. Secondary aims include the examination of the diagnostic accuracy of the NPT and neurophysiological testing and the role of neurophysiology and neuroimaging in CI in MS.

Materials and Methods

This is a cross-sectional study of 61 patients with relapsing-remitting MS and 51 age and gender matched healthy controls. A sample of 156 healthy controls was also used to ascertain CI based on the NPT. Measurements included sociodemographic factors, disease-related characteristics, NPT (Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis-BICAMS), fatigue (using visual analogue scales), psychological state (Depression Anxiety Stress Scale 21-DASS-21), electrophysiological markers of the P300 event-related potential and fully automated (3D, MIPAV, SIENAX and FIRST methods) and non-automated (2D, e.g. third ventricle width, corpus callosum index etc.) MRI assessments.

Results

44.3% and 67.2% of MS patients were found with CI based on NPT and neurophysiological testing, respectively. The agreement rate of these two testing methods reached 56.9%. Electrophysiological testing had slightly more diagnostic accuracy compared to NPT (76.1% vs. 71.4%) for separating MS and healthy status. P300 amplitude and latency were significantly positively and negatively correlated with cognitive function, respectively. P300 latency was better at discriminating MS patients vs. healthy controls, irrespective of their cognitive function, while P300 amplitude was better at detecting CI among MS patients. Visuospatial memory separated patients with and without electrophysiologically defined CI, while cognitive speed processing distinguished MS patients from healthy controls. Reduced P300 amplitude was associated with decreased both grey matter and peripheral grey matter volume. Frontal horn and third ventricle width were found to be significant determinants of the P300 amplitude. P300 latency was not associated with any MRI marker. Statistically significant differences between patients with and without CI were also found for third ventricle width and volume, corpus callosum index and lesion volume. The main determinants of the total cognitive score were the corpus callosum index and lesion volume. The main determinants of the cognitive speed processing was the corpus callosum index, for verbal memory the frontal horn width and lesion volume and for visuospatial memory the third ventricle width.

Conclusions

This study showed that electrophysiological testing is as effective as NPT for assessing cognitive function in MS. In addition, the combined MRI and electrophysiological testing permits a more comprehensive assessment of cognitive function in MS. In the future, these assessments are expected to play a crucial role both in the clinical research and in the clinical surveillance of MS patients by neurologists.

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

ΕΛΛΗΝΙΚΕΣ

ΑΜΣ	:Ακτινολογικά Μεμονωμένο Σύνδρομο
ΓΔ	:Γνωστική Διαταραχή
ΗΦΓΔ	:ΗλεκτροΦυσιολογικά βεβαιωμένη Γνωστική Διαταραχή
ΚΜΣ	:Κλινικά Μεμονωμένο Σύνδρομο
ΚΝΣ	:Κεντρικό Νευρικό Σύστημα
ΣκΠ	:Σκλήρυνση κατά Πλάκας

ΑΓΓΛΙΚΕΣ

AUC	:Area Under the Curve
BCR	:Bicaudate Ratio
BICAMS	:Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis
BRB-N	:Brief Repeatable Battery of Neuropsychological tests
BVMT-R	:Brief Visuospatial Memory Test-Revised
CCI	:Corpus Callosum Index
CVLT	:California Verbal Learning Test
EBV	:Epstein-Barr Virus
EDSS	:Expanded Disability Status Scale
ERP	:Evoked-Related Potential
FHW	:Frontal Horn Width
FLAIR	:Fluid Attenuation Inversion Recovery
HLA	:Human Leucocyte Antigen
MACFIMS	:Minimal Assessment of Cognitive Function in Multiple Sclerosis
MAG	:Myelin Associated Glycoprotein
MHC	:Major Histocompatibility Complex
MRI	:Magnetic Resonance Imaging
NBV	:Normalized Brain Volume
NFHW	:Normalized Frontal Horn Width
NTVV	:Normalized Third Ventricle Volume
NTVW	:Third Ventricle Width
PASAT	:Paced Auditory Serial Addition Test
SDMT	:Symbol Digit Modality Test
SF	:Scaling Factor
SRT	:Selective Reminding Test
TVV	:Third Ventricle Volume
TVW	:Third Ventricle Width

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1 Η Σκλήρυνση κατά Πλάκας

1.1 Επιδημιολογία της ΣκΠ

Η σκλήρυνση κατά πλάκας (ΣκΠ) ή πολλαπλή σκλήρυνση είναι μία επίκτητη απομυελινωτική νόσος του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) που προσβάλλει κυρίως νέους ενήλικες συχνότερα κατά τη 3η δεκαετία της ζωής τους.

Στην Ευρώπη η ετήσια επίπτωση της νόσου είναι κατά μέσο όρο 4.3 περιστατικά ανά 100,000 ανθρωποέτη και ο μέσος επιπολασμός 83 άτομα ανά 100,000 κατοίκους, με μεγαλύτερους αριθμούς να σημειώνονται στις βορειότερες Ευρωπαϊκές χώρες (1). Ο λόγος γυναίκες προς άνδρες ποικίλλει ανάμεσα σε χώρες και κυμαίνεται γύρω από ένα μέσο όρο του 2:1, ενώ η μέση ηλικία εμφάνισης της νόσου είναι τα 35-64 έτη. Θετικό οικογενειακό ιστορικό εμφανίζει περίπου το 5-10% των αρρώστων με μία μικρή μητρική επικράτηση (1). Στις ΗΠΑ ο επιπολασμός της νόσου είναι 149.2 ανά 100,000 κατοίκους με τις Ανατολικές Πολιτείες να σημειώνουν τον μεγαλύτερο επιπολασμό, ενώ ο μέσος όρος του λόγου γυναικών προς άντρες είναι περίπου 3.13:1 (2). Στην Λατινική Αμερική η ετήσια επίπτωση της νόσου είναι 0.15-1.9 περιστατικά ανά 100,000 ανθρωποέτη και ο επιπολασμός 0.75-21.5 ανά 100,000 κατοίκους (3). Στην Ασία ο επιπολασμός της νόσου κυμαίνεται στο 0.77-5.80 ανά 100,000 κατοίκους, ο λόγος γυναικών προς άνδρες από 0.7-9.0:1 και η μέση ηλικία εμφάνισης της νόσου είναι τα 25.3-46.4 έτη (4). Όσο αφορά τη Μέση Ανατολή και την Βόρεια Αφρική, ο επιπολασμός της νόσου κυμαίνεται στο 14.77-101.4 ανά 100,000 κατοίκους, ο λόγος γυναικών προς άνδρες είναι 0.8-4.3:1 και η μέση ηλικία εμφάνισης της νόσου τα 25.2-32.5 έτη (5).

Στην Ελλάδα, μελέτες κυρίως στην Δυτική χώρα από το 1984 μέχρι το 2006 δείχνουν μία αύξηση του επιπολασμού από 10.1/100,000 σε 119.61/100,000 και της επίπτωσης από 2.71/100,000 σε 10.73/100,000 (6).

Για πολλά χρόνια είχε αναδειχθεί ο ρόλος της απόστασης από τον ισημερινό στον επιπολασμό της νόσου. Συγκεκριμένα, βορειότερες χώρες έχουν διαπιστωθεί με αυξημένη επίπτωση και επιπολασμό σε σχέση με χώρες που βρίσκονται κοντά στον ισημερινό. Παρόλα αυτά, αυτή η θεώρηση τείνει να εγκαταλειφτεί σε νεότερες

αναλύσεις των επιδημιολογικών δεδομένων και ιδιαίτερα για τις Νοτιότερες χώρες της Αυστραλίας (7). Επίσης, τις τελευταίες δεκαετίες έχει σημειωθεί αύξηση του επιπολασμού και της επίπτωσης της νόσου, ιδιαίτερα στις γυναίκες, γεγονός που έχει προκαλέσει αρκετές συζητήσεις για τους παράγοντες κινδύνου που την προκαλούν (7). Είναι ενδιαφέρον ότι σε μελέτες μεταναστών έχει βρεθεί ότι η μετανάστευση μεταξύ χωρών με διαφορετικό κίνδυνο εμφάνισης της νόσου προκαλεί αντίστοιχη αλλαγή του κινδύνου μόνο όταν αυτή συμβαίνει σε μικρές ηλικίες των 10-20 ετών (8).

Όσο αφορά τους παράγοντες κινδύνου, εκείνοι που έχουν αναδειχθεί ως ιδιαίτερα σημαντικοί είναι συνοπτικά οι παρακάτω: ο μικρός βαθμός έκθεσης σε μικροβιακά αντιγόνα και ιούς σε μικρή ηλικία (βλ. υπόθεση της υγιεινής) σε συνδυασμό με την έκθεση στον ιό Epstein-Barr virus (EBV) σε μεγάλη ηλικία, η έλλειψη βιταμίνης D και τα χαμηλά επίπεδα της 25-υδροξυβιταμίνης D3 σε συνδυασμό μάλιστα με την παρουσία του HLA-DRB1*1501 απλότυπου από την περίοδο της κύησης μέχρι τη γέννηση και την ενηλικίωση του ατόμου, ο γενετικός απλότυπος HLA-DRB1*1501-DRB5*0101 με προσθετική επίδραση των ορολογικών εξετάσεων για τον ιό EBV, το κάπνισμα και η παρουσία του απλότυπου HLA-DRB1*1501 απουσία του HLA-A*02 σε συνδυασμό με την παχυσαρκία (9–11). Πλήθος γονιδιακών πολυμορφισμών έχει συνδεθεί επίσης με τη νόσο και αφορούν γονίδια κυρίως ιντερλευκινών (π.χ. IL2, IL7 κ.α.) και κυτοκινών (π.χ. TNFα, heat shock proteins κ.α.) (12,13). Από τους περιβαλλοντικούς παράγοντες κινδύνου τόσο για την έναρξη όσο και για την υποτροπή της νόσου, το στρες αποτελεί επίσης έναν σημαντικό αναδυόμενο παράγοντα (14).

Τα ποσοστά οικογενειακής κληρονομικότητας που έχουν βρεθεί σε μία μετα-ανάλυση είναι τα παρακάτω: μονοζυγωτικά δίδυμα κορίτσια 16.3%, μονοζυγωτικά δίδυμα αγόρια 8.9%, διζυγωτικά δίδυμα κορίτσια 4.7%, διζυγωτικά δίδυμα αγόρια 4.1%, αδέρφια ίδιου φύλου 4.6%, αδέρφια διαφορετικού φύλου 3.2%, αδέρφια γενικά 2.18%, γονέας 1.42%, τέκνο 0.63%, 2ου ή 3ου βαθμού συγγενής <1% (15). Η συνεισφορά του HLA συστήματος (Human Leucocyte Antigen) στη γενετική επιρρέπεια στη νόσο είναι περίπου 18% (15). Σε μία πρόσφατη μετα-ανάλυση των μελετών σε διδύμους βρέθηκε ότι η γενετική κληρονομικότητα συνολικά συμβάλει κατά 40-60%, το περιβάλλον κατά 29% και η γενετική και το περιβάλλον μαζί κατά 10-30% στην επιρρέπεια στη νόσο (16).

1.2 Παθογένεια της ΣκΠ

Η παθογένεια της νόσου είναι πολύπλοκη με αυτοάνοσους μηχανισμούς να εμπλέκονται τόσο στην έναρξη όσο και στην πορεία της νόσου, αν και έχει διατυπωθεί η άποψη ότι μπορεί να προηγείται μία μη ανοσομεσολαβούμενη καταστροφή κυττάρων (κυρίως ολιγοδεντροκυττάρων) του ΚΝΣ (17). Οι κυριότερες παθογενετικές διαδικασίες που λαμβάνουν χώρα στις πλάκες ή εστίες της νόσου είναι η λεμφοκυτταρική διήθηση, η ενεργοποίηση της μικρογλοίας, η απομυελίνωση, η αξονική βλάβη και η αστρογλοιακή ουλή (18). Όσο αφορά την παθολογική ανατομική των πλακών ή εστιών που σηματοδοτούν τις βλάβες στον εγκέφαλο και το νωτιαίο μυελό, έχουν περιγραφεί τέσσερις τύποι (Πίνακας 1) (19,20). Ακόμα δεν είναι γνωστό, αν ο τύπος των εστιών μένει σταθερός ή μεταβάλλεται με την πορεία της νόσου (19). Μία άλλη παθολογοανατομική κατάταξη της απομυελινωτικής πλάκας είναι σε οξεία (υπερκυτταρικότητα, φαγοκυττάρωση μυελίνης από μακροφάγα, διάχυτη έκφραση του MHC τάξης II -Major Histocompatibility Complex- μορίων από την μικρογλοία), χρόνια ενεργή (ενεργή απομυελίνωση, φαγοκυττάρωση μυελίνης από μακροφάγα, έκφραση MHC-II μορίων από μικρογλοιακά κύτταρα και μακροφάγα μόνο στην περιφέρεια της πλάκας) και χρόνια ανενεργή (αστρογλοιακή ουλή, απομυελίνωση, απουσία φλεγμονωδών κυττάρων και MHC-II έκφρασης) (21).

Πίνακας 1 Τύποι των απομυελινωτικών εστιών στη ΣκΠ

Τύπος	Ανοσολογία	Ολιγοδεντροκύτταρα	Χαρακτηριστικά εστίας	Σχόλια
I	CD8+ T-λεμφοκύτταρα, μακροφάγα, ενεργοποιημένα μικρογλοιακά κύτταρα	Διάσωση μεγάλου αριθμού, ταχεία επαναμυελίνωση	Σαφή όρια, περιφλεβική φλεγμονή	15% των ασθενών
II	Όπως το I, επιπλέον αντισώματα και ενεργοποιημένο συμπλήρωμα	Διάσωση μεγάλου αριθμού, ταχεία επαναμυελίνωση	Σαφή όρια, περιφλεβική φλεγμονή	58% των ασθενών
III	Ενεργοποιημένη μικρογλοία	Απόπτωση, ανάστροφη (dying-back) ολιγοδενδροπάθεια Εκλεκτική απώλεια πρωτεΐνης MAG (myelin associated glycoprotein) Αξονική βλάβη	Ασαφή όρια, όχι περιφλεβική φλεγμονή	26% των ασθενών
IV	Μακροφάγα και T-λεμφοκύτταρα	Μεγάλη μη αποπτωτική απώλεια Αξονική βλάβη	Σαφή όρια, περιφλεβική ή μη φλεγμονή	1%, κυρίως στην πρωτοπαθή προϊούσα μορφή της νόσου

Οι εστίες ή βλάβες, σύμφωνα με τις επικρατούσες θεωρίες, προκαλούνται από ανοσολογικούς μηχανισμούς που ξεκινούν από την περιφέρεια (π.χ. λεμφικό σύστημα) με αναγνώριση άγνωστων μέχρι στιγμής αντιγόνων από τα αυτοδραστικά λεμφοκύτταρα. Ρόλο στην παθογένεια της νόσου έχουν σχεδόν όλοι οι τύποι των ανοσοκυττάρων: CD4+ Th1 και Th2 βοηθητικά T-λεμφοκύτταρα, CD8+ T-λεμφοκύτταρα, CD4+CD25+ T-ρυθμιστικά λεμφοκύτταρα, Th17 λεμφοκύτταρα, γδ-T λεμφοκύτταρα, τα κύτταρα φυσικοί φονείς και τα B-λεμφοκύτταρα, ακόμα και τα μαστοκύτταρα, τα ουδετερόφιλα και τα μακροφάγα (22). Οι θεωρίες για την ενεργοποίηση των λεμφοκυττάρων είναι πολλές και περιλαμβάνουν τη μοριακή μίμηση με μικροβιακά ή ιικά αντιγόνα, την παρατυχούσα επιτοπική διασπορά (bystander epitope spreading) μετά από ιογενή ή άλλη λοίμωξη, την διέγερση από υπεραντιγόνα, την αναγνώριση νεοεμφανιζόμενων ίδιων επιτόπων (π.χ. Αβ κρυσταλλίνη), την αναγνώριση τροποποιημένων επιτόπων σε μυελινικές πρωτεΐνες κ.α. (22). Τα ενεργοποιημένα και τα μη ενεργοποιημένα λεμφοκύτταρα εισέρχονται στο ΚΝΣ μέσα από τον διασπασμένο αιματοεγκεφαλικό φραγμό και προκαλούν βλάβες κυρίως στη λευκή ουσία του εγκεφάλου αναγνωρίζοντας μυελινικά και μη μυελινικά αντιγόνα που παρουσιάζονται από αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα (π.χ. ενδοθήλιο, μακροφάγα, μικρογλοία, B-λεμφοκύτταρα, νευρώνες, αστροκύτταρα κ.α.) με τη βοήθεια των μορίων του μείζονος συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας MHC τάξης I και II (22). Οι κύριοι ενορχηστρωτές της φλεγμονής είναι τα CD4+ T-βοηθητικά λεμφοκύτταρα, ενώ σημαντικό ρόλο παίζουν τα μακροφάγα με την φαγοκυττάρωση της μυελίνης και τη διάσπασή της στα λυσοσώματα (21,22).

Παρόλα αυτά, οι εστίες εμφανίζονται όχι μόνο στη λευκή ουσία του εγκεφάλου αλλά και στη φαιά ουσία (3 τύποι: α. φλοιϊκές-υποφλοιώδεις, β. φλοιϊκές και γ. υποχorioειδικές) με συμμετοχή της χοριοειδούς μήνιγγας, κυρίως στις προοδευτικές μορφές της νόσου (23). Ιδιαίτερο ρόλο στις φλοιϊκές-υποφλοιώδεις και φλοιϊκές εστίες παίζουν τα T-λεμφοκύτταρα (και λιγότερο τα B-λεμφοκύτταρα) και η περιαγγειακή φλεγμονή στις αρχικές φάσεις της νόσου και οι θύλακες των B-λεμφοκυττάρων (και λιγότερο T-λεμφοκυττάρων) στην χοριοειδή μήνιγγα για τις υποχorioειδικές εστίες στην προοδευτική μορφή της ΣκΠ (18,20,23).

Στον μηχανισμό της φλεγμονής και της κινητικής των κυττάρων στο ΚΝΣ συμμετέχουν μόρια προσκόλλησης (cell adhesion molecules), κυτοκίνες, χυμοκίνες και πρωτεάσες που συμβάλλουν στην ιστική βλάβη, αρχικά των ολιγοδεντροκυττάρων και δευτερευόντως των νευρώνων με τους άξονές τους. Η

αστρογλοιακή ουλή σηματοδοτεί τη χρονιότητα της πλάκας και τη λειτουργική βλάβη της περιοχής της (23). Παράλληλα, η φυσιολογικά εμφανιζόμενες λευκή και φαία ουσία, οι οποίες είναι ελεύθερες πλακών, εμφανίζουν και αυτές αλλαγές όπως είναι διάχυτη φλεγμονή, απώλεια αξόνων, ενεργοποίηση μικρογλοίας και αστρογλοιακών κυττάρων που μόλις μερικώς σχετίζονται με τις γειτνιάζουσες πλάκες απομυελίνωσης (23).

Με την πρόοδο της νόσου, η φλεγμονή φαίνεται να περιορίζεται μόνο στο ΚΝΣ (διαμερισματοποιημένη), ενώ προστίθενται ο καταστροφικός ρόλος της μη ανοσομεσολαβούμενης νευροεκφύλισης στην οποία συμβάλλουν μηχανισμοί όπως η εναπόθεση σιδήρου, η υποξία, η τοξικότητα του γλουταμινικού οξέος, το οξειδωτικό στρες και η βλάβη των μιτοχονδρίων (18,23). Στις προοδευτικές μορφές της νόσου φαίνεται επίσης ότι ο ρόλος των Β-λεμφοκυττάρων είναι πιο καθοριστικός από ότι αυτός των Τ-λεμφοκυττάρων (20,23).

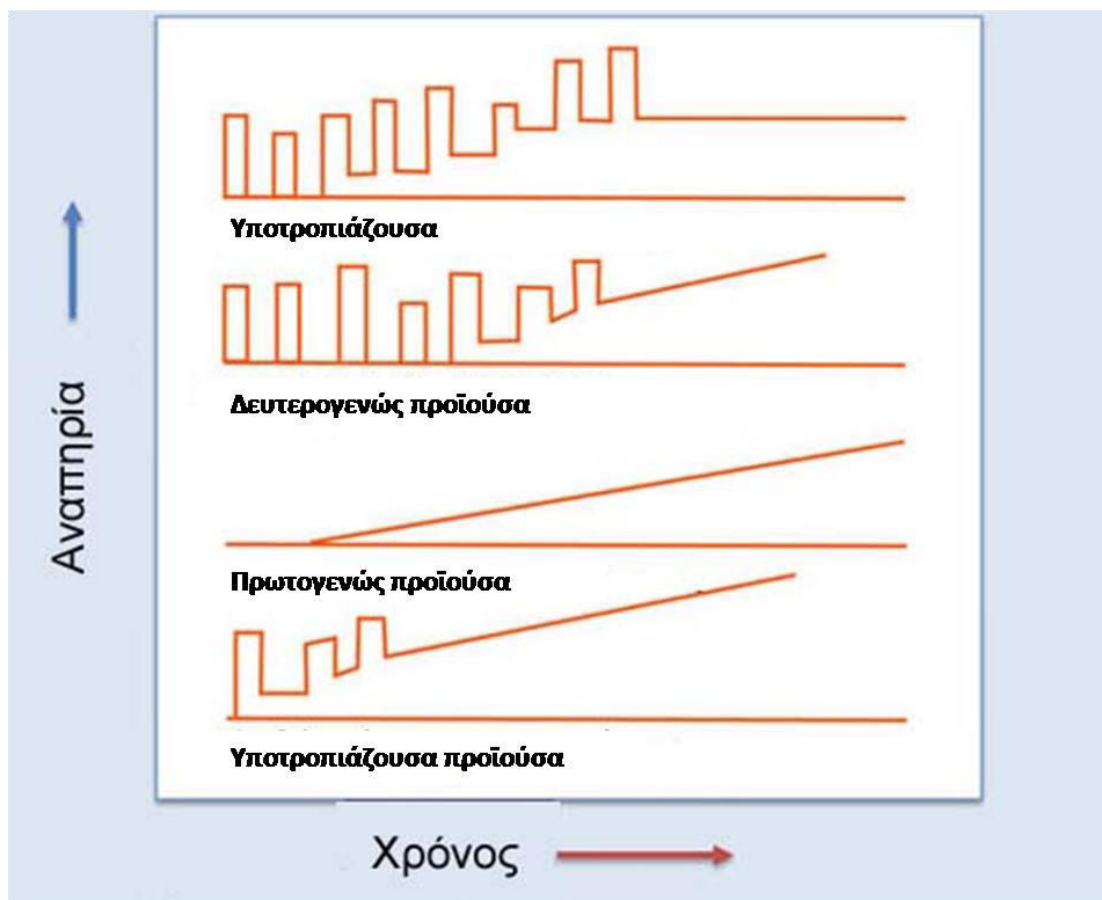
Στα πρώτα στάδια της νόσου φαίνεται ότι υπάρχει κάποιος βαθμός επιδιόρθωσης των βλαβών κυρίως μέσω του μηχανισμού της επαναμυελίνωσης (20). Παράλληλα, το νευρικό σύστημα φαίνεται να αντισταθμίζει τις λειτουργικές βλάβες μέσα από επιστράτευση υγιών περιοχών, με αποτέλεσμα την καθυστέρηση της εμφάνισης της αναπηρίας. Όταν οι μηχανισμοί επιδιόρθωσης και λειτουργικής αντιστάθμισης υπερκεραστούν, η συνεχιζόμενη νευροεκφύλιση προκαλεί έκδηλη και προοδευτικά εξελισσόμενη αναπηρία στον ασθενή.

1.3 Κλινική Εικόνα και Διάγνωση της ΣκΠ

Η ΣκΠ προκαλεί συμπτώματα και νευρολογικά σημεία σχεδόν από όλα τα λειτουργικά συστήματα π.χ. αισθητικά, αισθητηριακά, κινητικά, βάδισης και ισορροπίας, σφιγκτηριακά, ψυχικά και γνωστικά (24). Μερικά τυπικά εναρκτήρια συμπτώματα είναι η θόλωση της όρασης, η διπλωπία, οι αιμωδίες, η απώλεια της αισθητικότητας, οι διαταραχές της βάδισης, η πάρεση ή παράλυση κίνησης κάποιου άκρου ή μέλους, οι διαταραχές ούρησης και αφόδευσης, οι σεξουαλικές διαταραχές και το αίσθημα ηλεκτρικού ρεύματος κατά μήκος της σπονδυλικής στήλης ειδικά κατά την κάμψη του αυχένα (σημείο Lhermitte) (25). Παρόλα αυτά άλλα πιο σπάνια συμπτώματα όπως αιφνίδια κώφωση μπορεί να σηματοδοτήσουν την έναρξη της νόσου (26). Τα συμπτώματα εξελίσσονται συνήθως σε ώρες και ημέρες και μεγιστοποιούνται σε 4 εβδομάδες, για να υφεθούν αργότερα αυτόματα χωρίς

θεραπεία. Στις προοδευτικές μορφές της νόσου η εξέλιξη των συμπτωμάτων είναι πιο αργή, ενώ η ύφεση συνήθως λείπει ή είναι μερική.

Η πορεία της νόσου ποικίλλει από ασθενή σε ασθενή και μπορεί να είναι με εξάρσεις και υφέσεις (υποτροπιάζουσα) ή προοδευτική (Εικόνα 1). Η πρώτη αντιστοιχεί στο 85-90% των ασθενών και είναι πιο συχνή σε γυναίκες και νέους γύρω στα 30 έτη της ζωής τους (25). Χαρακτηρίζεται από επεισόδια νευρολογικής επιδείνωσης που κρατούν πάνω από 24 ώρες και δεν συνοδεύονται από πυρετό. Η αποκατάσταση μπορεί να είναι πλήρης ή ατελής, ενώ κατά τη διάρκεια των υφέσεων η κλινική εικόνα του ασθενή είναι σταθερή. Αντίθετα, στην πρωτοπαθώς προοδευτική ή προϊούσα μορφή της νόσου, λείπουν οι εξάρσεις, ενώ η κλινική εικόνα του αρρώστου σταδιακά επιδεινώνεται. Αντιστοιχεί στο 10-15% των περιπτώσεων, είναι το ίδιο συχνή στους άντρες και στις γυναίκες και εμφανίζεται σε μεγαλύτερες συνήθως ηλικίες (μέσος όρος τα 40 έτη) (25). Οι ασθενείς με υποτροπιάζουσα ΣκΠ εμφανίζουν συχνά δευτερογενώς προϊούσα πορεία με ελάχιστες ή καθόλου εξάρσεις και σταδιακή συσσώρευση αναπηρίας.



Εικόνα 1 Οι κλινικές μορφές της ΣκΠ

Για την αρχική διάγνωση της νόσου χρησιμοποιούνται τόσο κλινικά όσο και ακτινολογικά και εργαστηριακά κριτήρια, για την στοιχειοθέτηση της λεγόμενης "διασποράς στο χώρο και στο χρόνο" (25). Το ιστορικό και η κλινική εξέταση είναι εξαιρετικά σημαντικά για τη διαπίστωση των λειτουργικών συστημάτων που πάσχουν, των επεισοδίων και της χρονικής τους εμφάνισης. Αυτά συμπληρώνονται από την απεικόνιση με μαγνητική τομογραφία MRI (Magnetic Resonance Imaging) εγκεφάλου και νωτιαίου σωλήνα με την χρήση παραμαγνητικής ουσίας. Σε αυτήν, σε πάνω από το 80-90% των ασθενών αναδεικνύονται εστίες περικοιλιακά, υποφλοιωδώς, υποσκληνιδιακά ή στο νωτιαίο σωλήνα, με διάμετρο άνω των 3mm και με ένα κλασικό ωοειδές σχήμα που είναι χαρακτηριστικές τις απομυελίνωσης, κυρίως στις T2 και FLAIR (Fluid Attenuation Inversion Recovery) ακολουθίες (25). Η πρόσληψη παραμαγνητικής ουσίας από αυτές τις εστίες στις T1 ακολουθίες είναι στοιχείο ενεργότητας και φλεγμονής. Η παρουσία "μαύρων τρυπών" ("black holes") στις T1 ακολουθίες σηματοδοτεί ενεργότητα ή παλαιότητα των εστιών λόγω γλοίωσης (27). Η εξέταση του εγκεφαλονωτιαίου υγρού αναδεικνύει συχνά ήπια πλειοκυττάρωση λεμφοκυτταρικού τύπου (<25 κύτταρα/cm³), υψηλή πρωτεΐνη (συνήθως <100 mg/dl) και παρουσία IgG ολιγοκλωνικών ζωνών με αύξηση του IgG index (>0.6) στο 90% των περιπτώσεων (25). Παρόλα αυτά η ανεύρεση ολιγοκλωνικών ζωνών, αν και είναι πολύ ευαίσθητη για τη ΣκΠ, δεν είναι ειδική για τη νόσο. Πολύ σημαντικό ρόλο επίσης στη διάγνωση της νόσου παίζουν οι ηλεκτροφυσιολογικές εξετάσεις και κυρίως τα οπτικά και τα ακουστικά προκλητά δυναμικά. Η ανεύρεση παθολογικών καταγραφών σε αυτά σηματοδοτεί την παρουσία υποκλινικής εστίας στο ΚΝΣ και άρα διασποράς στο χώρο.

Ο κλινικός ιατρός που βρίσκεται αντιμέτωπος με ασθενή με υποψία ΣκΠ αφού έχει συλλέξει όλες τις παραπάνω κλινικές, απεικονιστικές και εργαστηριακές πληροφορίες καλείται να εφαρμόσει τα διαγνωστικά για τη νόσο κριτήρια McDonald 2010, αφού βέβαια έχει αποκλείσει άλλους μιμητές της ΣκΠ (28). Τα κριτήρια αυτά φαίνονται στον Πίνακα 2. Τα κριτήρια McDonald είναι ειδικά για τη ΣΚΠ και δεν βοηθούν στη διάκριση της ΣκΠ με άλλα νοσήματα με παρόμοιες εκδηλώσεις, γι' αυτό θεωρούνται ότι είναι ευαίσθητα και όχι ειδικά για τη νόσο. Πράγματι στο 5-10% των περιπτώσεων υπάρχει εσφαλμένη διάγνωση της ΣΚΠ και αυτό το ποσοστό αντιστοιχεί σε άλλα αυτοάνοσα (π.χ. ανιφωσφολιπιδικό σύνδρομο), λοιμώδη (π.χ. νόσος Lyme), μεταβολικά (π.χ. έλλειψη B12) και κληρονομικά νοσήματα (π.χ.

αδρενολευκοδυστροφία) που θα πρέπει να αποκλείονται (29). Σε περίπτωση ενός κλινικού χρονικά μεμονωμένου επεισοδίου όπου ο ασθενής δεν πληροί τα κριτήρια του χρόνου, αλλά μπορεί να πληροί τα κριτήρια του χώρου, τότε η τίθεται η διάγνωση του κλινικά μεμονωμένου συνδρόμου ή επεισοδίου (ΚΜΣ, clinically isolated syndrome, CIS) (30). Η παρουσία εστιών ενδεικτικών απομυελίνωσης, χωρίς όμως την παρουσία κλινικής συμπτωματολογίας ή σημειολογίας ή λειτουργικής έκπτωσης του ατόμου, συνθέτουν ένα άλλο σύνδρομο το ακτινολογικά μεμονωμένο σύνδρομο (ΑΜΣ, radiologically isolated syndrome, RIS), με βάση τα κριτήρια Barkhof-Tintore (31,32).

Πίνακας 2 Τα κριτήρια McDonalds 2010 για τη διάγνωση της ΣκΠ

<i>Κλινικά Επεισόδια¹</i>	<i>Βλάβες</i>	<i>Επιπλέον Κριτήρια για τη Διάγνωση</i>
2 ή περισσότερα σε διαφορετικό χρόνο ² και περιοχή του ΚΝΣ	Αντικειμενική ³ κλινική επιβεβαίωση για 2 ή περισσότερα επεισόδια ή 1 επεισόδιο με αξιόπιστο θετικό ιστορικό για ένα επιπλέον παλαιότερο σε διαφορετική περιοχή του ΚΝΣ	Κανένα.
2 ή περισσότερα σε διαφορετικό χρόνο ²	Αντικειμενική ³ κλινική επιβεβαίωση για 1 περιοχή του ΚΝΣ και στα 2 επεισόδια	Διασπορά στο χώρο ⁴ : - ≥ 1 T2 εστία σε ≥ 2 περιοχές (υποφλοιώδης, περικοιλιακή, υποσκηνιδιακή, νωτιαίος μυελός) Ή - αναμονή για ένα επιπλέον κλινικό επεισόδιο σε διαφορετική περιοχή του ΚΝΣ
1	Αντικειμενική ³ κλινική επιβεβαίωση για 2 περιοχές του ΚΝΣ	Διασπορά σε χρόνο: - Ταυτόχρονη παρουσία ενεργών (Gd+) και ανενεργών περιοχών Ή - Καινούρια εστία σε MRI ανεξαρτήτως χρόνου Ή - Αναμονή για νέο κλινικό επεισόδιο
1	Αντικειμενική ³ κλινική επιβεβαίωση για 1 περιοχή του ΚΝΣ	Κριτήρια για διασπορά σε χρόνο και χώρο
Προοδευτική ΣκΠ	1 έτος προοδευτικής πορείας νόσου και τουλάχιστον 2 από τα παρακάτω 3: 1. Διασπορά σε χώρο με παρουσία ≥ 1 εστιών περικοιλιακά, υποφλοιωδώς ή υποσκηνιδιακά 2. Παρουσία ≥ 2 εστιών στο νωτιαίο μυελό 3. Θετικές ολιγοκλωνικές ζώνες στο ENY (και όχι στον ορό) ή/και αυξημένος IgG index	

¹Κλινικά συμπτώματα ή σημεία συμβατά με τη νόσο, διάρκειας 24 ωρών ή περισσότερο, απουσία πυρετού ή λοίμωξης και αφού έχει προηγηθεί διάστημα 30 ημερών νευρολογικής σταθερότητας.

²Απόσταση χρονική άνω των 30 ημερών

³Αντικειμενική επιβεβαίωση με κλινική εξέταση ή/και νευροφυσιολογικές εξετάσεις. Η εμφάνιση τυπικών συμπτωμάτων για τη νόσο, απουσία αντικειμενικών ευρημάτων μπορεί να στοιχειοθετήσει ένα αντικειμενικό κλινικό επεισόδιο.

⁴Οι εστίες που προκαλούν κλινικά έκδηλο στελεχιαίο ή νωτιαίο σύνδρομο δεν προσμετρούνται.

ΚΝΣ: Κεντρικό Νευρικό Σύστημα, MRI: Magnetic Resonance Imaging, ENY: Εγκεφαλονωτιαίο Υγρό

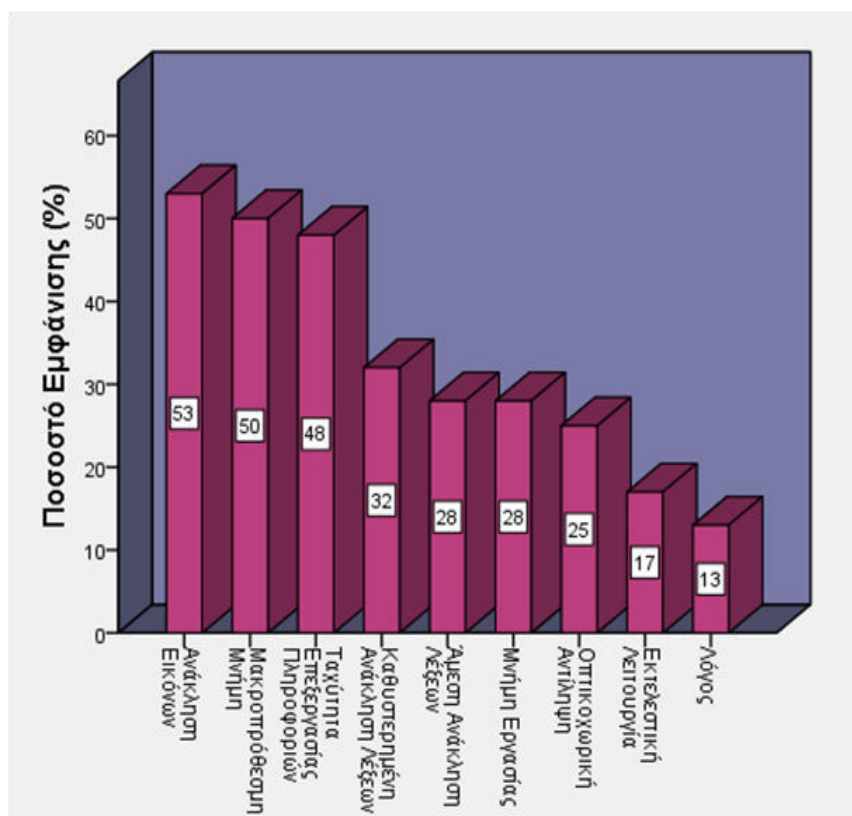
1.4 Πρόγνωση της ΣκΠ

Συνολικά, το 50% των ασθενών θα χρειαστεί υποστήριξη στη βάδιση σε 15 χρόνια από την έναρξη της νόσου, ενώ μόλις το 10% δεν θα έχει μείζονα αναπηρία μετά από 25 χρόνια ακόμα και χωρίς θεραπεία (33). Αρνητικά προγνωστικά χαρακτηριστικά είναι το αντρικό φύλο, η μεγάλη ηλικία έναρξης της νόσου, η παρουσία κινητικών συμπτωμάτων κατά την έναρξη και η προοδευτική μορφή της νόσου (33). Το 50% των ασθενών με υποτροπιάζουσα ΣκΠ θα μεταπέσει στη δευτερογενή προϊούσα μορφή στα 10 χρόνια από την έναρξη (34). Μελέτη της φυσικής ιστορίας της νόσου αποκάλυψε ότι η ΣκΠ είναι μία νόσος δύο σταδίων: το πρώτο στάδιο αφορά το χρονικό διάστημα μέχρι ο ασθενής να αποκτήσει μέτρια αναπηρία (σκορ 3.0 κατά Expanded Disability Status Scale, EDSS) (35) στο οποίο επικρατεί η φλεγμονή και οποιαδήποτε παρέμβαση μπορεί να αλλάξει τη μελλοντική φυσική πορεία της νόσου, και το δεύτερο στάδιο (σκορ EDSS μεγαλύτερο του 3.0) στο οποίο επικρατεί η νευροεκφύλιση και ο χρόνος μέχρι την μεγαλύτερη αναπηρία (EDSS σκορ 6.0, δηλ. βοήθεια κατά τη βάδιση) δεν επηρεάζεται από κανέναν προγνωστικό παράγοντα (π.χ. τύπος νόσου, φαρμακευτική αγωγή κτλ.) (36). Αυτό έχει δώσει το έναυσμα για την ανάπτυξη θεραπειών που χρησιμοποιούνται στο πρώτο στάδιο της νόσου και που μπορούν να αλλάξουν τη φυσική πορεία της νόσου. Πράγματι το "οπλοστάσιο" του σύγχρονου νευρολόγου έχει σήμερα αναβαθμιστεί με πλήθος ανοσοτροποποιητικών θεραπειών όπως είναι οι ιντερφερόνες, η οξική γλατιραμέρη, η τεριφλουναμίδη, ο φουμαρικός διμεθυλεστέρας, η φινγκολιμόδη, η ναταλιζουμάμπη και η αλεμτουζουμάμπη, αλλά και ανοσοκασταλτικών θεραπειών όπως είναι τα κορτικοειδή, η μιτοξανδρόνη, η κυκλοφωσφαμίδη, η αζαθειοπρίνη και η μεθοτρεξάτη (37,38). Η εξατομικευμένη ανοσοτροποποιητική θεραπεία βασισμένη σε ειδικούς βιοδείκτες αποτελεί μία σύγχρονη κλινική ανάγκη και σίγουρα το μέλλον της θεραπευτικής της νόσου τα επόμενα χρόνια (39).

2 Οι Γνωστικές Λειτουργίες στη Σκλήρυνση κατά Πλάκας

2.1 Ο τύπος της γνωστικής διαταραχής στη ΣκΠ

Η γνωστική διαταραχή (ΓΔ) στη ΣκΠ αφορά την ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών, τη μνήμη εργασίας, τη λεκτική μνήμη, τη μάθηση, την οπτικοχωρική μάθηση και μνήμη, την σύνθετη προσοχή, τις εκτελεστικές λειτουργίες και την επίλυση προβλημάτων (40) (Εικόνα 2). Επίσης, η διαταραχή στη λεκτική (φωνηματική) ευφράδεια και στην εκτελεστική λειτουργία είναι από τις πρώτες που παρουσιάζονται στη ΣκΠ ακόμα και σε ασθενείς με ελάχιστη αναπηρία (41,42). Σε ασθενείς με θετικές ολιγοκλωνικές ζώνες φαίνεται ότι επικρατεί η διαταραχή στην οπτικοχωρική μνήμη (43). Κατά την πορεία της νόσου, η ταχύτητα επεξεργασίας των πληροφοριών και η σύνθετη προσοχή είναι αυτές που επιδεινώνονται σε μεγαλύτερο βαθμό (44), με την πρώτη να είναι ο πιο αξιόπιστος δείκτης της ΓΔ σε μια περίοδο 5 ετών παρακολούθησης (45).



Εικόνα 2 Η συχνότητα των γνωστικών διαταραχών στη ΣκΠ

Οι τομείς των γνωστικών δυσλειτουργιών στη νόσο δεν είναι ανεξάρτητοι μεταξύ τους. Για παράδειγμα, η μειωμένη ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών εξηγεί σε ένα βαθμό την χαμηλότερη επίδοση και στις εκτελεστικές λειτουργίες των ασθενών αυτών στα γνωστικά τεστ (46). Επίσης, ασθενείς με εκτελεστικές διαταραχές

εμφανίζουν σημαντικά προβλήματα στη λήψη καθημερινών αποφάσεων (47). Μελέτη έχει δείξει ότι η εκτελεστική λειτουργία είναι η σημαντικότερη για την επίδοση στους περισσότερους γνωστικούς τομείς π.χ. της μνήμης, μάθησης κτλ (48,49).

2.2 Η συχνότητα της γνωστικής διαταραχής στη ΣκΠ

Σε μια πρόσφατη μελέτη ο επιπολασμός της ΓΔ ήταν 40.5% για το ΚΜΣ, 36.9% για τη υποτροπιάζουσα ΣκΠ, 96.8% για τη δευτερογενώς προϊούσα ΣκΠ και 85.7% για την πρωτοπαθώς προϊούσα ΣκΠ (50). Μια άλλη επιδημιολογική προοπτική μελέτη στη Κατάνια της Σικελίας αξιολόγησε τη γνωστική λειτουργία 125 ασθενών με ΣκΠ της κοινότητας για χρονικό διάστημα 3 ετών και κατέληξε στο ότι η ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών βρέθηκε διαταραγμένη περίπου στο ένα τρίτο των ασθενών ενώ ο επιπολασμός της ΓΔ ήταν 44% (95%CI: 35.2-53.1%) (51).

Η ΓΔ σε γενικές γραμμές είναι μεγαλύτερη στις προοδευτικές μορφές της νόσου (52), εμφανίζεται νωρίς στην πορεία της νόσου (53) και αυξάνει με την πάροδο του χρόνου. Στα 30 χρόνια της νόσου περίπου οι μισοί ασθενείς εμφανίζουν διαταραχές στην ταχύτητα επεξεργασίας των πληροφοριών, στην προσοχή και στη μνήμη, με την μικρότερη ηλικία έναρξης και τον προοδευτικό τύπο της νόσου να αποτελούν αρνητικούς προγνωστικούς παράγοντες (54). Επίσης, σε 3 χρόνια από την έναρξη της νόσου, το ένα τρίτο των ασθενών αναμένεται να επιδεινώσουν την γνωστική τους λειτουργία (55). Σε μια μελέτη 18 ετών σε μόλις 22 άτομα βρέθηκε μικρή αύξηση της ΓΔ (από 41% σε 59%) με το χρόνο, με την ταχύτητα επεξεργασίας των πληροφοριών να αποτελεί τον κυριότερο τομέα της νόησης που βλάπτεται (56). Τέλος σε πρόσφατη μελέτη βρέθηκε ότι η ηλικία και ο βαθμός της σωματικής αναπηρίας και όχι ο τύπος της ΣκΠ είναι οι κύριοι προβλεπτικοί παράγοντες της ΓΔ (57).

Σε μια μεγάλη προοπτική μελέτη στη Νορβηγία, ΓΔ είχε διαπιστωθεί σε άρρενα άτομα πριν τη διάγνωση της ΣκΠ (58). Στο δείγμα αυτό, άτομα με χαμηλά σκορ στο νευροψυχολογικό έλεγχο (>1 τυπική απόκλιση από τον μέσο όρο) είχαν 2.81 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο για ανάπτυξη υποτροπιάζουσας ΣκΠ τα επόμενα 2 χρόνια. Όσο αφορά την πρωτοπαθώς προϊούσα ΣκΠ, η ΓΔ ήταν σημαντικότερη και προηγείτο των πρώτων συμπτωμάτων μέχρι και 20 έτη.

Στο ΚΜΣ και στο ΑΜΣ η ΓΔ είναι συχνή (π.χ. 27.6% σε ΑΜΣ και 57% σε ΚΜΣ) και σχετίζεται κυρίως με την εντόπιση των εστιών ή την εγκεφαλική ατροφία (59–

64). Οι γνωστικοί τομείς με τη μεγαλύτερη διαταραχή είναι παρόμοιοι με τη υποτροπιάζουσα ΣκΠ και αφορούν κυρίως την ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών (65). Περίπου 5 έτη μετά από ΚΜΣ η νοητική λειτουργία επιδεινώνεται στο 54% των ατόμων κυρίως με υψηλό φορτίο T2 εστιών (66).

Η ΓΔ εμφανίζεται επίσης και σε ασθενείς με καλοήγη ΣκΠ (δηλ. διάρκεια νόσου πάνω από 10 έτη και EDSS \leq 2.0) (67). Σε μια προοπτική 10ετή μελέτη 342 ασθενών, οι ασθενείς με καλοήγη ΣκΠ (12.5% του δείγματος) εμφάνισαν σε ποσοστό 47% ΓΔ και σε ποσοστό 53.3% κατάθλιψη μετά από 10 έτη, ενώ στο 81% επιδεινώθηκε η γνωστική λειτουργία (68).

Τέλος, θα πρέπει να σημειωθεί ότι περίπου το ένα τρίτο των ασθενών υποτιμούν ή υπερεκτιμούν τη γνωστική τους λειτουργία, με τους πρώτους γενικά να χαρακτηρίζονται από περισσότερο στρες, άγχος και κατάθλιψη (69). Οι ασθενείς και οι πληροφοριοδότες τους αναγνωρίζουν από κοινού τη ΓΔ σε ποσοστό 50%, με μια τάση μάλιστα για υπερεκτίμηση από ασθενείς με προοδευτικές μορφές της νόσου (70).

2.3 Οι μέθοδοι εκτίμησης της γνωστικής διαταραχής στη ΣκΠ

Η κυριότερη μέθοδος εκτίμησης της ΓΔ στη ΣκΠ είναι τα νευροψυχολογικά τεστ.

Σε γενικές γραμμές, η συχνότητα της ΓΔ επηρεάζεται από τον τρόπο που αυτή ορίζεται σε διάφορες μελέτες. Σε μια συστηματική ανασκόπηση των μεθόδων αυτών από τον Fischer M και συν, αναγνωρίστηκαν συνολικά 70 μέθοδοι ορισμού που ταξινομήθηκαν σε 3 συνολικά προσεγγίσεις: 1. τον κρίσιμο αριθμό των παθολογικών παραμέτρων ή των νοητικών τεστ (συχνότερα χρησιμοποιήθηκε το όριο σκορ του 5ου εκατοστημορίου για το 20% των παραμέτρων) ή των τομέων της νόησης, 2. το σύνθετο σκορ πολλών εργαλείων (π.χ. με τη βοήθεια των T-σκορ ή άλλων μεθόδων συνδυασμών των κανονικοποιημένων σκορ των εργαλείων), ή 3. συνδυασμοί αυτών (71). Η συχνότερη απαντώμενη προσέγγιση ήταν η πρώτη.

Στην ίδια μελέτη η συχνότητα της ΓΔ στη ΣκΠ ανάλογα με τις προσεγγίσεις ήταν: $42 \pm 15\%$ (προσέγγιση 1), $30 \pm 14\%$ (προσέγγιση 2) και $50 \pm 16\%$ (προσέγγιση 3). Οι διάφορες προσεγγίσεις δεν βρέθηκαν να διαφέρουν στατιστικά σημαντικά μεταξύ τους. Ο μέσος όρος της ΓΔ όλων των προσεγγίσεων ήταν $41 \pm 15\%$. Με κριτήριο τα κρίσιμα όρια κάθε μελέτης οι συγγραφείς κατέταξαν τις διάφορες μεθόδους εκτίμησης της ΓΔ σε "χαλαρές", "αυστηρές" και "ενδιάμεσες". Με βάση αυτήν την

κατάταξη τα ποσοστά ΓΔ ήταν: $58 \pm 20\%$ ("χαλαρές"), $37 \pm 13\%$ ("αυστηρές") και $44 \pm 13\%$ ("ενδιάμεσες"). Στατιστικά σημαντική διαφορά βρέθηκε μεταξύ των δύο πρώτων, το οποίο καταδεικνύει ότι με αυστηρότερα κριτήρια το ποσοστό της NE υποεκτιμάται, ενώ με πολύ χαλαρά κριτήρια υπερεκτιμάται. Οι αναλύσεις της παρούσας μελέτης κατέληξαν στην πρόταση για υιοθέτηση της προσέγγισης 1 με τα παρακάτω κριτήρια: 32%, 17% και 7.5% των παραμέτρων ή των νοητικών τεστ να έχουν σκορ κάτω από 1 (15.8%), 1.5 (6.6% δείγματος) και 2 τυπικές αποκλίσεις (2.3%), αντιστοίχως, εξειδικεύοντας έτσι την προγενέστερη πρόταση για τη χρήση σκορ κάτω του ορίου του 5ου εκατοστημορίου (υπολογιζόμενο στο φυσιολογικό πληθυσμό) για περίπου το 20% των παραμέτρων ή των τεστ (72).

Ένα από τα πιο συχνά χρησιμοποιούμενα εργαλεία είναι το Rao's Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests (BRB-N) (50). Μια βραχεία έκδοση του ερωτηματολογίου BRB που περιλαμβάνει το Symbol Digit Modalities Test (SDMT), το Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT) και το Selective Reminding Test (SRT) βρέθηκε επίσης αρκετά ευαίσθητη και ειδική για την ανίχνευση της ΓΔ στη ΣκΠ (73). Βασικό επίσης εργαλείο είναι το Minimal Assessment of Cognitive Function in MS (MACFIMS) (74,75). Συντομότερα κλινικά νευροψυχολογικά τεστ έχουν προταθεί για την εκτίμηση ΓΔ στη ΣκΠ (76).

Ένα τέτοιο σύντομο κλινικό εργαλείο εκτίμησης της νοητικής λειτουργίας σε ασθενείς με ΣκΠ είναι το Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS). Το εργαλείο αποτελείται από τρία τεστ: το Symbol Digit Modalities Test (SDMT, εκτιμά προσοχή και ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών), το California Verbal Learning Test - Second Edition (CVLT II, εκτιμά τη δηλωτική λεκτική μνήμη) και το Brief Visuospatial Memory Test - Revised (BVM-T-R, εκτιμά την οπτικοχωρική μάθηση και μνήμη). Το τεστ έχει σταθμιστεί στην Ισπανία, (77), στην Ελλάδα (78), στον Καναδά (79), στη Λιθουανία (80), στην Ιρλανδία (81), στην Ουγγαρία (82) και στη Βραζιλία (83). Για την αναγνώριση των ασθενών με ΓΔ χρησιμοποιείται συνήθως το όριο του 5% εκατοστημορίου (για τουλάχιστον ένα από τα 3 τεστ) όπως αυτό προκύπτει από την εξέταση σε φυσιολογικά άτομα (72). Άλλο κριτήριο για διαπίστωση νοητικής έκπτωσης είναι σκορ κάτω του 1.5 τυπικών αποκλίσεων (όπως προκύπτει από δείγμα φυσιολογικών ατόμων) σε τουλάχιστον δύο γνωστικούς τομείς (84). Οδηγίες για τη στάθμιση και τη χρήση του BICAMS έχουν ήδη δημοσιευτεί και αποτελούν σημαντικό οδηγό για τους ερευνητές (85,86).

Σε μια πρόσφατη μελέτη το 63.6% των ασθενών είχε διαταραχή σε τουλάχιστον ένα τεστ BICAMS (87). Το SDMT φάνηκε επίσης να είναι πιο εύκολο και πιο ευαίσθητο εργαλείο από το συχνά χρησιμοποιούμενο PASAT για την ανίχνευση της ΓΔ στους ασθενείς (88,89). Τα δύο αυτά τεστ εξετάζουν περιοχές που συμμετέχουν στη μεταφορά της πληροφορίας ανάμεσα σε μεγάλες περιοχές του εγκεφάλου, ενώ το PASAT αυξάνει τις απαιτήσεις κυρίως για τις εκτελεστικές λειτουργίες του μετωπιαίου φλοιού (90). Μόλις πρόσφατα το SDMT αναγνωρίστηκε ομόφωνα από την ιατρική κοινότητα της ΣκΠ ως ένα πολύ αξιόπιστο εργαλείο της ταχύτητας επεξεργασίας των πληροφοριών και ως σημαντικός προβλεπτικός δείκτης της εργασιακής κατάστασης και των καθημερινών συνηθειών των ασθενών (91). Μάλιστα, επισημάνθηκε ότι μία μείωση κατά 4 πόντους ή κατά 10% θεωρείται κλινικά σημαντική.

Σε άλλη Ιταλική μελέτη έγινε σύγκριση του BRB τεστ με το BICAMS σε 192 ασθενείς σε σύγκριση με υγιείς. Τα σκορ και στα δύο ερωτηματολόγια ήταν χαμηλότερα στους ασθενείς σε σύγκριση με τους υγιείς. Και τα δύο ερωτηματολόγια αναγνώρισαν τον ίδιο περίπου αριθμού ασθενών με ΓΔ, ενώ ο βαθμός συμφωνίας του βρέθηκε ικανοποιητικός (Cohen's $K=0.46$) (92). Το εργαλείο BICAMS έχει βρεθεί επίσης ως σημαντικός προβλεπτικός παράγοντας της καθημερινής λειτουργικότητας των ασθενών (93) και της εργασιακής κατάστασης του ασθενούς (94).

2.4 Ο προγνωστικός ρόλος της γνωστικής διαταραχής στη ΣκΠ

Η ύπαρξη ΓΔ σε ασθενείς με ΚΜΣ τριπλασιάζει την πιθανότητα μετατροπής σε σίγουρη ΣκΠ (95). Σε μια άλλη δετή μελέτη ασθενών βρέθηκε ότι η ΓΔ είναι καλός προγνωστικός δείκτης της μετατροπής του ΚΜΣ σε βέβαιη ΣκΠ, της προοδευτικότητας της αναπηρίας, της μετάπτωσης σε δευτερογενώς προϊούσα ΣκΠ και της λέπτυνσης του φλοιού (96). Σε μια προοπτική μελέτη 10 ετών βρέθηκε ότι ασθενείς που αναγνωρίστηκαν με ΓΔ κατά τη διάγνωση είχαν 3 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο να φτάσουν EDSS 4.0 μετά από 10 έτη και 2 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο για μετατροπή σε δευτερογενώς προϊούσα ΣκΠ σε σχέση με ασθενείς χωρίς ΓΔ (97). Η ΓΔ προβλέπει επίσης την σωματική αναπηρία 7 έτη μετά (98).

Η ύπαρξη ΓΔ σε ασθενείς με ΣκΠ συνδυάζεται επίσης με περισσότερη ανεργία και χειρότερη ποιότητα ζωής (99,100). Όσο αφορά την εργασία, ασθενείς άνεργοι είναι πιο πιθανό να αντιμετωπίζουν προβλήματα εκτελεστικών λειτουργιών και γνωστικής

κόπωσης (101). Η εργασιακή επίδοση των ασθενών με ΓΔ είναι χειρότερη από αυτών χωρίς ΓΔ, όπως αυτή κρίνεται από τους επόπτες τους στην εργασία, αν και οι ασθενείς με ΓΔ έτειναν να κρίνουν την επίδοσή τους καλύτερα από ασθενείς χωρίς διαπιστωμένη ΓΔ (102). Τέλος, η ανεργία προβλέφθηκε κυρίως από το SDMT παρά από άλλα νοητικά τεστ (103).

Επίσης η ΓΔ φαίνεται ότι μπορεί να επιδεινώσει την κατάθλιψη μέσα από τις αρνητικές συνέπειες της πρώτης στις στρατηγικές προσαρμογής στη νόσο (104). Ασθενείς με ΓΔ και κυρίως διαταραχές στις εκτελεστικές λειτουργίες χρησιμοποιούν στρατηγικές αντιμετώπισης του στρες και των προβλημάτων τους βασισμένη στο συναίσθημα π.χ. αυτοκατηγορία, αποφυγή κ.α. (105). Σε ανάλογη μελέτη βρέθηκε ότι η ΓΔ επηρεάζει τις στρατηγικές προσαρμογής στη νόσο των ασθενών, ευνοώντας αυτές της αποφυγής και του συναισθήματος παρά αυτές που έχουν ως βάση την πρακτική αντιμετώπιση του προβλήματος (106). Σε μια άλλη μελέτη η καλύτερη γνωστική λειτουργία σχετίστηκε επίσης με περισσότερη αυτο-αποτελεσματικότητα (107).

Η ΓΔ σε ασθενείς με ΣκΠ επηρεάζει αρνητικά διάφορες πτυχές της ζωής των ασθενών όπως τη διαχείριση χρημάτων και των οικονομικών υποθέσεων, (108,109), τη συμμόρφωση στη φαρμακευτική αγωγή (110), την ποιότητα ύπνου (111), την κατάθλιψη (112), την κόπωση (113), την καθημερινή λειτουργικότητα (114) και την ποιότητα ζωής που σχετίζεται με την υγεία (115). Επίσης, η ΓΔ περιορίζει την καθημερινή λειτουργικότητα και συμμετοχή του ατόμου στα κοινά (116,117) την οδήγηση (118) και οδηγεί σε γνωστική κόπωση (119,120).

2.5 Ογκομετρική MRI ανάλυση και γνωστική διαταραχή στη ΣκΠ

Οι ποσοτικές εκτιμήσεις της MRI μέσω της ογκομετρίας ολοένα περισσότερο κερδίζουν έδαφος για την εκτίμηση της ΓΔ έναντι της ποιοτικής εκτίμησης των εστιών (121). Η ογκομετρική MRI φαίνεται να αντανakλά αξιόπιστα παθογενετικές διαδικασίες της νόσου όπως είναι η φλεγμονή (ειδικά για τον όγκο των εστιών) και η νευροεκφύλιση (ειδικά για τον όγκο του εγκεφάλου, της φαιάς και της λευκής ουσίας και των υποφλοιωδών δομών) (122,123).

Σε μια συστηματική ανασκόπηση βρέθηκε ότι οι ασθενείς με ΣκΠ χάνουν 0.5-1.5% του εγκεφαλικού τους όγκο κάθε έτος. Στην ίδια ανασκόπηση συμπεραίνεται ότι η μείωση στον συνολικό όγκο του εγκεφάλου (normalized brain volume, NBV)

συνδέεται με την επιδείνωση της γνωστικής απόδοσης (114). Η εγκεφαλική ατροφία όπως αξιολογείται από τις ογκομετρικές MRI αναλύσεις εμφανίζεται νωρίς κατά τη διάρκεια της νόσου (ήδη από το στάδιο ΚΜΣ) και αποτελεί αρνητικό προγνωστικό δείκτη για τη μετατροπή του ΚΜΣ σε σίγουρη ΣκΠ, την αναπηρία, την κόπωση και τη ΓΔ (113). Ο όγκος της φαιάς και της λευκής ουσίας έχει σχετισθεί επίσης με τη ΓΔ (κυρίως με λεκτική μνήμη, οπτική μνήμη, ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών και μνήμη εργασίας) και με περισσότερα νευροψυχιατρικά συμπτώματα (κατάθλιψη, δυσφορία, ευερεθιστότητα, άγχος, ευφορία, απάθεια και άρση των αναστολών) (124).

Όσο αφορά τις φλοιϊκές εστίες, αυτές έχουν συσχετισθεί με την έκπτωση στην ταχύτητα επεξεργασίας των πληροφοριών (125,126). Σε μελέτη με 7 Tesla MRI (με ικανότητα να αναγνωρίσει το 30-50% των παθολογοανατομικά επιβεβαιωμένων φλοιϊκών βλαβών) βρέθηκε ότι οι φλοιϊκές εστίες σχετίζονταν επίσης τόσο με τη σωματική αναπηρία όσο και με την ΓΔ στη νόσο (127). Επίσης, ο όγκος των εστιών στη λευκή ουσία βρέθηκε να είναι σημαντικός προβλεπτικός παράγοντας της ΓΔ 9 έτη μετά (128). Ο όγκος των εστιών της λευκής ουσίας έχει συσχετισθεί επίσης με μεγαλύτερη ΓΔ (129). Συνολικά, ο ολικός όγκος του εγκεφάλου και ο όγκος των εστιών σχετίζονται με τη ΓΔ στη ΣκΠ και ειδικά με την έκπτωση στην ταχύτητα επεξεργασίας των πληροφοριών (130,131). Μάλιστα η μείωση αυτών των όγκων φαίνεται να προβλέπουν την εμφάνιση της ΓΔ μέχρι και 5 έτη μετά (132). Συμπερασματικά, ο συνολικός όγκος της φαιάς ουσίας του εγκεφάλου και ο όγκος των απομυελινωτικών εστιών είναι οι σημαντικότεροι προγνωστικοί παράγοντες της ΓΔ εξηγώντας περίπου το 20% αυτής (133).

Μια μελέτη εξέτασε πολλαπλούς δείκτες MRI σε σχέση με τη γνωστική λειτουργία ασθενών με ΣκΠ (134). Η ογκομετρική ανάλυση αποκάλυψε στατιστικά σημαντικές μειώσεις σε όλους του μετρούμενους όγκους συνολικά του εγκεφάλου, των εστιών απομυελίνωσης, του φλοιού και των υποφλοιωδών δομών με κυριότερο τον θάλαμο στους ασθενείς που αναγνωρίστηκαν με ΓΔ. Μετά τον έλεγχο τροποποιητικών παραγόντων, ο όγκος της φαιάς ουσίας φάνηκε ως ο πιο σημαντικός προβλεπτικός παράγοντας της ΓΔ (135).

Αντίθετα σε άλλη μελέτη σε ασθενείς με πρωτοπαθώς προϊούσα ΣκΠ βρέθηκε ότι ο όγκος του θαλάμου είναι ο πιο ισχυρός προγνωστικός δείκτης για τη ΓΔ σε όλους τους τομείς της νόησης (136). Μάλιστα ο όγκος του αριστερού θαλάμου φάνηκε να έχει ιδιαίτερη σημασία στη ΓΔ από άλλους ερευνητές (137–139). Σε μελέτη βρέθηκε ότι ο όγκος του θαλάμου είναι ιδιαίτερα σημαντικός για όλες τις νοητικές λειτουργίες

(140). Σε άλλη ογκομετρική ανάλυση βρέθηκε επίσης μειωμένος όγκος θαλάμου, ιπποκάμπου και του κελύφους της ωχράς σφαίρας που σχετίστηκαν με τη ΓΔ στους ασθενείς και συγκεκριμένα με τις λειτουργίες της ταχύτητας επεξεργασίας των πληροφοριών (141). Συμπερασματικά, πολλοί ερευνητές υποστηρίζουν ότι ο όγκος του θαλάμου θα πρέπει να αποτελεί μελλοντικό καταληκτικό σημείο στις κλινικές μελέτες (142).

Σε μια πολυκεντρική Ευρωπαϊκή μελέτη (62 ΣκΠ, 65 υγιείς), ασθενείς με ΓΔ βρέθηκαν με μεγαλύτερους όγκους βλαβών τόσο στη φαιά, όσο και στη λευκή ουσία. Στην ίδια μελέτη οι καλύτεροι προγνωστικοί δείκτες για την ύπαρξη ΓΔ ήταν η ατροφία συνολικά του εγκεφάλου, της περιφερικής φαιάς ουσίας, όλων των υποφλοιωδών δομών (π.χ. θάλαμος, ιππόκαμπος, κερκοφόρος πυρήνας, κέλυφος φακοειδούς πυρήνα, ωχρά σφαίρα, επικλινής πυρήνας) (143). Σε ασθενείς με ΣκΠ συνολικά έχουν καταγραφεί σημαντικά μικρότεροι όγκοι εγκεφαλικών δομών (φαιάς ουσίας, περιφερικής φαιάς ουσίας, κοιλιών, κερκοφόρου πυρήνα, κελύφους φακοειδούς πυρήνα, ωχράς σφαίρας, θαλάμου και επικλινούς πυρήνα) σε σχέση με τους φυσιολογικούς μάρτυρες. Μάλιστα ο όγκος αυτών των δομών (και κυρίως του θαλάμου και του κελύφους της ωχράς σφαίρας) σχετίστηκε σημαντικά με την έκπτωση στην ταχύτητα επεξεργασίας των πληροφοριών (144). Σε μια άλλη προοπτική μελέτη η βλάβη/ατροφία της περιφερικής φαιάς ουσίας και των υποφλοιωδών δομών σχετίστηκε με τη ΓΔ σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα ΣκΠ και πρωτοπαθώς προϊούσα ΣκΠ, αντιστοίχως, αναδεικνύοντας τον πιθανό ρόλο διαφορετικών δομών στη ΓΔ καθώς η νόσος εξελίσσεται (145). Σε μια άλλη ογκομετρική μελέτη οι περισσότερες υποφλοιώδεις δομές φάνηκαν με μικρότερο όγκο σε σχέση με τους υγιείς, με μεγαλύτερη μείωση να εμφανίζουν οι άντρες ασθενείς σε σχέση με τις γυναίκες. Οι περιοχές που δεν φάνηκαν να διαφέρουν σημαντικά με τους υγιείς ήταν για τους άντρες οι ιππόκαμποι, οι αμυγδαλές και ο δεξιός επικλινής πυρήνας, και για τις γυναίκες ο δεξιός ιππόκαμπος, ο δεξιός επικλινής πυρήνας, οι αμυγδαλές και το κέλυφος του φακοειδούς πυρήνα. Ο όγκος του θαλάμου και όχι ο όγκος των εστιών φάνηκαν επίσης να σχετίζονται με τη ΓΔ στην ΣκΠ (146).

Όπως θα αναμενόταν η ατροφία του ιπποκάμπου (και ιδιαίτερα του αριστερού) και οι βλάβες στις συνδέσεις του κυρίως με την έλικα του προσαγωγίου εξηγεί τα μνημονικά προβλήματα στους ασθενείς με ΣΚΠ (147). Σε μια άλλη ογκομετρική μελέτη βρέθηκε ότι ο όγκος των εστιών, του ιπποκάμπου (ιδιαίτερα του αριστερού),

της φαιάς και της λευκής ουσίας σχετίστηκαν με γνωστικές λειτουργίες π.χ. οπτικοχωρική αντίληψη, λεκτική μνήμη, προσοχή, επιτελικές λειτουργίες και την ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών (148). Σε άλλη μελέτη 17 ετών η ατροφία του μεσολοβίου βρέθηκε να σχετίζεται με τη σωματική αναπηρία και τη γνωστική διαταραχή και κυρίως την έκπτωση στο SDMT (149).

Οι βλάβες στην παρεγκεφαλίδα επίσης έχουν σχετισθεί με τη ΓΔ στη ΣκΠ (150). Σε ογκομετρική μελέτη με έμφαση την παρεγκεφαλίδα στην ΣκΠ, βρέθηκε ότι ο οπίσθιος λοβός της μπορεί επίσης να ενέχεται στη μειωμένη ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών (151). Σε άλλη μελέτη ο όγκος του οπίσθιου λοβού της παρεγκεφαλίδας βρέθηκε ιδιαίτερα σημαντικός στην επεξεργασία των πληροφοριών (152). Επίσης βλάβες στη παρεγκεφαλίδα φαίνεται ότι παίζουν σημαντικό ρόλο στις εκτελεστικές λειτουργίες και στην λεκτική ευφράδεια των ασθενών (153).

Ατροφία σε περιοχές του αριστερού πρόσθιου φλοιού του προσαγωγίου σχετίστηκε με διαταραχές των εκτελεστικών λειτουργιών π.χ. λεκτική και μεταφορική ευφράδεια (154). Για τις εκτελεστικές λειτουργίες έχουν βρεθεί και άλλες συσχετίσεις με άλλες περιοχές της φαιάς και λευκής ουσίας ενδεικτικό της πολλαπλότητας της λειτουργίας και της σημασίας της στη ΣΚΠ που προσβάλλει πολλές περιοχές του εγκεφάλου (155). Η λέπτυνση του κροταφικού και του βρεγματικού φλοιού σχετίστηκε με διαταραχές στη λεκτική μνήμη και την οπτική μνήμη αντιστοίχως (156).

Από τους δισδιάστατους γραμμικούς δείκτες εγκεφαλικής ατροφίας το μέγεθος της 3ης κοιλίας (έμμεσος δείκτης ατροφίας θαλάμων) προβλέπει καλύτερα την γνωστική λειτουργία στη ΣΚΠ σε σχέση με άλλους δείκτες (157,158). Ο δείκτης BCR (bicaudate ratio που αξιολογεί έμμεσα το βαθμό διεύρυνσης των μετωπιαίων κεράτων των κοιλιών) έχει συσχετισθεί επίσης με το SDMT (159). Σε μελέτη της οπτικοχωρικής νοητικής λειτουργίας σε 100 ασθενείς με ΣκΠ βρέθηκε ότι η ΓΔ σχετίστηκε με εγκεφαλική ατροφία (εκτιμήθηκε με τον δείκτη BCR και τη μέτρηση της 3ης κοιλίας) και τον όγκο των εγκεφαλικών εστιών, με το μέγεθος της 3ης κοιλίας να εμφανίζει την ισχυρότερη συσχέτιση (160). Σε άλλη μελέτη ο όγκος των εστιών και το μέγεθος της 3ης κοιλίας έχουν βρεθεί να σχετίζονται με τη γνωστική λειτουργία στη ΣκΠ (161). Απλοί δείκτες όπως η επιφάνεια του μεσολοβίου σχετίζονται με την ταχύτητα επεξεργασίας των πληροφοριών (162). Μελέτη που μέτρησε την διάσταση της 3ης κοιλίας, την επιφάνεια του μεσολοβίου και κυρίως του

θαλάμου βρήκε σημαντικές συσχετίσεις με την ταχύτητα επεξεργασίας των πληροφοριών και τη μνήμη (163).

Η γνωστική κόπωση (που στην ίδια μελέτη σχετίστηκε ισχυρά με τη νοητική λειτουργία) σχετίστηκε με το δείκτη CCI (Corpus Callosum Index), τον NBV και τον όγκο των κοιλιών, ενώ στη μελέτη βρέθηκε επίσης ο ισχυρός τροποποιητικός ρόλος της ηλικίας, αλλά και η επιδείνωση των MRI δεικτών με το χρόνο (119). Τέλος, ο CCI έχει συσχετιστεί με τον όγκο των απομυελινωτικών εστιών, με το συνολικό όγκο του εγκεφάλου, με τη λεκτική ευφράδεια, την ταχύτητα επεξεργασίας της πληροφορίας, τη μακροπρόθεσμη μνήμη και την κόπωση (164).

Τέλος ειδική αναφορά πρέπει να γίνει στην έννοια του αποθέματος (reserve) που είναι ήδη γνωστή για τη σημασία του στις νευροεκφυλιστικές παθήσεις του εγκεφάλου (π.χ. νόσος Alzheimer). Το μοντέλο του αποθέματος στηρίζεται στην ιδέα ότι η ΓΔ γίνεται εμφανής όταν εξαντληθεί το διαθέσιμο γνωστικό απόθεμα του ατόμου, λόγω κάποιας παθολογίας του ΚΝΣ. Το απόθεμα έχει δύο διαστάσεις: το νοητικό απόθεμα και το εγκεφαλικό απόθεμα. Η εκτίμηση του νοητικού αποθέματος είναι έμμεση και γίνεται από την αξιολόγηση των εμπειριών κατά τη διάρκεια της ζωής του ατόμου ή αλλιώς του νοητικού εμπλουτισμού (π.χ. εκπαίδευση, εργασιακές εμπειρίες, λεκτική νοημοσύνη, εμπλοκή σε νοητικές δραστηριότητες κ.α.) (165).

Το εγκεφαλικό απόθεμα αναφέρεται στον όγκο του εγκεφάλου και άρα έμμεσα στον αριθμό των νευρώνων. Συνήθως αυτό εκτιμάται από τον ενδοκράνιο όγκο (έμμεσος δείκτης του maximal lifetime brain growth, MLBG), το μέγεθος του κρανίου, τον αριθμό των συνάψεων κ.α. Στις ογκομετρικές MRI μελέτες (π.χ. SIENAX) ο ενδοκράνιος όγκος εκτιμάται με βάση τον παράγοντα διόρθωσης (scaling factor) (166) ως προς ένα προτυπωμένο εγκεφαλικό χάρτη (π.χ. τον Montreal Neurological Institute χάρτη ή MNI) (165). Στη ΣκΠ το αυξημένο εγκεφαλικό απόθεμα προστατεύει από τη ΓΔ (167). Σε μια άλλη μελέτη παρακολούθησης 4.5 ετών βρέθηκε ότι τόσο το υψηλό εγκεφαλικό απόθεμα, όσο και το νοητικό απόθεμα (νοητικός εμπλουτισμός) λειτουργούσαν προστατευτικά στη σχέση της εγκεφαλικής ατροφίας και της γνωστικής έκπτωσης (168).

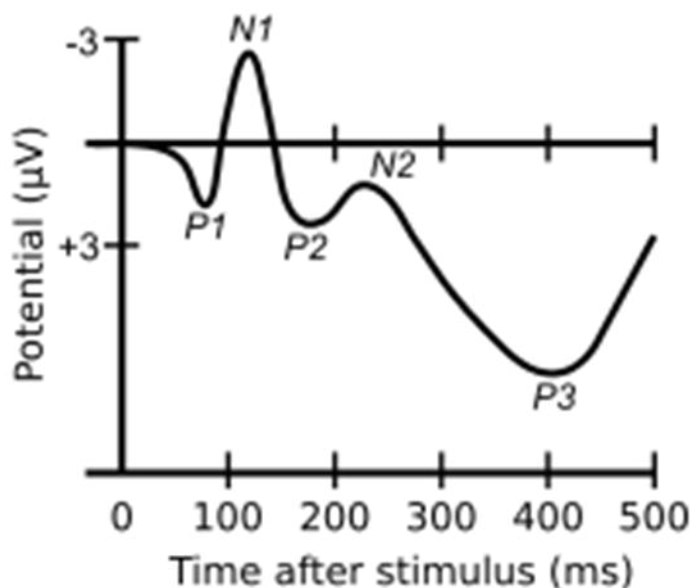
3 Η Νευροφυσιολογική Μελέτη των Γνωστικών Λειτουργιών στη Σκλήρυνση κατά Πλάκας

3.1 Το κύμα P300

Η νευροφυσιολογική μελέτη των ανώτερων γνωστικών λειτουργιών περιλαμβάνει κυρίως τα προκλητά δυναμικά (event related potentials-ERPs). Τα δυναμικά αυτά καταγράφονται στο τριχωτό της κεφαλής με απλά καταγραφικά ηλεκτρόδια της κλασικής ηλεκτροεγκεφαλογραφίας μετά από μια σύνθετη επεξεργασία, κεντρικό στοιχείο της οποίας είναι η ανάλυση μέσου όρου (averaging). Η τελευταία μέθοδος γίνεται μετά την καταγραφή (δηλαδή offline) και συνίσταται στην σύνθεση όλων των καταγραφών ανά δοκιμή (trial). Το αποτέλεσμα είναι η παραγωγή μια κυματομορφής που είναι το αποτέλεσμα του μέσου όρου των καταγραφών ανά δοκιμή. Με την ανάλυση μέσου όρου πετυχαίνεται η εξάλειψη πιθανών παρασίτων και η ανάδειξη νευροφυσιολογικών φαινομένων που παράγουν δυναμικά μικρής συχνότητας και χαμηλού ύψους που δεν μπορούν να γίνουν ορατά κατά τη διάρκεια της καταγραφής (online). Ένα από αυτά τα προκλητά δυναμικά που έχει χρησιμοποιηθεί στη ΣκΠ για τη μελέτη των γνωστικών λειτουργιών είναι το P300 (P για positive και 300 ms για το μέσο χρόνο που απαιτείται για να εμφανιστεί το κύμα μετά το γεγονός -event).

Το κύμα P300 αποτελεί ένα όψιμο θετικό κύμα που καταγράφεται κυρίως από τα κεντρικά ηλεκτρόδια (Fz, Cz, Pz) σύμφωνα με το σύστημα 10-20 τοποθέτησης των ηλεκτροδίων μετά από κάποιο ερέθισμα. Η παραγωγή του P300 γίνεται με βάση το υπόδειγμα της τυχαίας παρεμβολής (oddball paradigm), κατά το οποίο ο εξεταζόμενος υποβάλλεται σε ένα επαναλαμβανόμενο "συχνό" ακουστικό ή οπτικό ερέθισμα (non-target) στο οποίο παρεμβάλλεται ένα λιγότερο συχνό ή "σπάνιο" ερέθισμα (target) ίδιας κατηγορίας (αλλά με διαφορετικές ιδιότητες π.χ. κόκκινο ή μπλε αυτοκίνητο), στο οποίο καλείται να αντιδράσει κινητικά π.χ. πατώντας ένα κουμπί (169). Σε περίπτωση που δεν εμφανίζεται το "σπάνιο" ερέθισμα καταγράφονται μόνο δυναμικά της αισθητικής επεξεργασίας του "συχνού" ερεθίσματος (P100, N100, P200, N200). Στο "σπάνιο" ερέθισμα, η νέα ενημέρωση της αισθητικής πληροφορίας σηματοδοτείται από την εμφάνιση του P300 κύματος (Εικόνα 3). Είναι ενδιαφέρον ότι η απόκριση P300 εμφανίζεται επίσης και σε περίπτωση που στη σειρά των συχνών ερεθισμάτων παρεμβληθούν απουσίες

ερεθίσματος (169). Αυτό είναι ενδεικτικό ότι το κύμα P300 αντανακλά την ενδογενή νοητική απόκριση του εγκεφάλου και λιγότερο την κινητική απόκριση στο περιβάλλον.



Εικόνα 3 Τα δυναμικά που καταγράφονται στο υπόδειγμα τυχαίας παρεμβολής Τα δυναμικά P100 (P1), N100 (N1), P200 (P2), N200(N2) αντιπροσωπεύουν την αισθητική επεξεργασία του «συχνού» και του «σπάνιου» ερεθίσματος. Το κύμα P300 (P3) αντιπροσωπεύει την ενημέρωση του αισθητικού πλαισίου με νέα πληροφορία από το «σπάνιο» ερέθισμα. (από ιστότοπο Wikipedia)

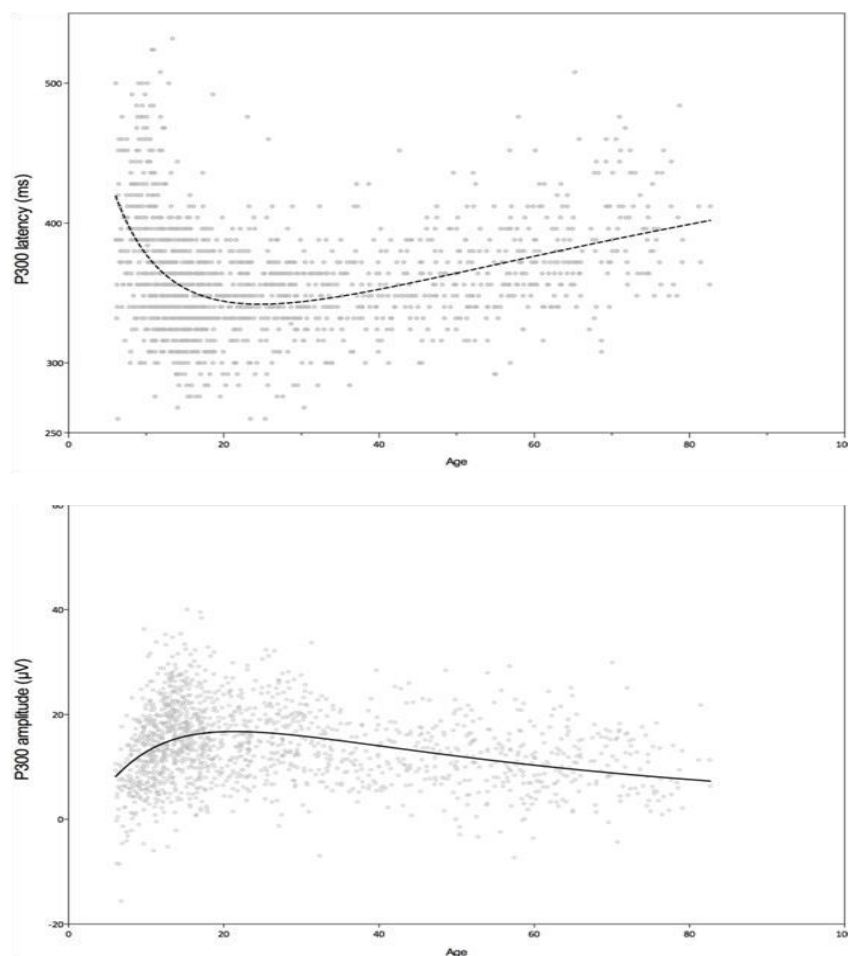
Το κύμα, όπως και κάθε κύμα προκλητού δυναμικού, έχει δύο κύριες μετρήσιμες ιδιότητες: το ύψος (amplitude, μV) και ο χρόνος για την εμφάνισή του ή χρονοκαθυστέρηση (latency, msec). Το ύψος μετράται σε σχέση με τη γραμμή αναφοράς της καταγραφής μετά από την ανάλυση μέσου όρου, πριν ακριβώς από το ερέθισμα, μέχρι την μέγιστη κορυφή του κύματος, ή με το ύψος peak-to-peak (N2P3), ενώ η χρονοκαθυστέρηση ως το χρόνο από το ερέθισμα μέχρι το μέγιστο ύψος του κύματος σε ένα διάστημα 250-500ms μετά από το ερέθισμα (170).

Το ύψος εξαρτάται κυρίως από τη συχνότητα εμφάνισης του "σπάνιου" ερεθίσματος και από το χρονικό μεσοδιάστημα των ερεθισμάτων (εξαφάνιση αυτής της επίδρασης αν $>6\text{sec}$) (169). Όσο μικρότερη είναι η συχνότητα εμφάνισης και όσο μεγαλύτερο το μεσοδιάστημα τόσο μεγαλύτερο το ύψος του κύματος, υποδηλώνοντας κατά κάποιο τρόπο τον βαθμό που το άτομο αναμένει το "σπάνιο" ερέθισμα (170,171). Μικρότερος βαθμός αναμονής του "σπάνιου" ερεθίσματος σημαίνει

εντονότερη απόκριση των εγκεφαλικών περιοχών που είναι υπεύθυνες για την "ενημέρωση" της νοητικής διαδικασίας που συντελείται κατά την εξέταση. Άλλος παράγοντας που αυξάνει το ύψος είναι τα ερεθίσματα με μεγάλες διαφορές μεταξύ τους ή υψηλό βαθμό ανταμοιβής ή ενδιαφέροντος (169,171). Αντίθετα, σε περιπτώσεις που το φορτίο της πρωτογενούς δοκιμασίας αυξάνεται (π.χ. το άτομο μετρά τον αριθμό των "σπανίων" ερεθισμάτων), το ύψος μικραίνει, υποδηλώνοντας ότι το ύψος είναι και ένα μέτρο του αποθεματικού της προσοχής που είναι διαθέσιμο και της διαθέσιμης επεξεργαστικής ισχύος (169,170).

Αντίθετα, η χρονοκαθυστέρηση αντανakλά περισσότερο την ταχύτητα επεξεργασίας της πληροφορίας και σε φυσιολογικά άτομα αυτή μεταβάλλεται ανάλογα με την ταχύτητα εμφάνισης των ερεθισμάτων (171). Επίσης ερεθίσματα στα οποία η κατηγοριοποίηση των ιδιοτήτων τους είναι πιο δύσκολη (δηλ. έχουν μικρές διαφορές) παράγουν μεγαλύτερους χρόνους εμφάνισης του κύματος (169–171). Τέλος κατά τη διάρκεια της διαδικασίας μπορεί να μετρηθεί και ο χρόνος αντίδρασης του ατόμου στο "σπάνιο" ερέθισμα πατώντας π.χ. ένα κουμπί. Είναι σημαντικό, ότι η χρονοκαθυστέρηση του κύματος P300 δεν επηρεάζει ούτε επηρεάζεται από το χρόνο αντίδρασης του ατόμου στο σπάνιο ερέθισμα, γεγονός που επίσης είναι ενδεικτικό της ενδογενούς φύσης του P300 κύματος (169,171). Το φαινόμενο αυτό καθιστά την χρονοκαθυστέρηση P300 ως σημαντικό εργαλείο της έρευνας για το διαχωρισμό της γνωστικής εκτίμησης του ερεθίσματος με την εκτελεστική περιβαλλοντική ανταπόκριση σε αυτό.

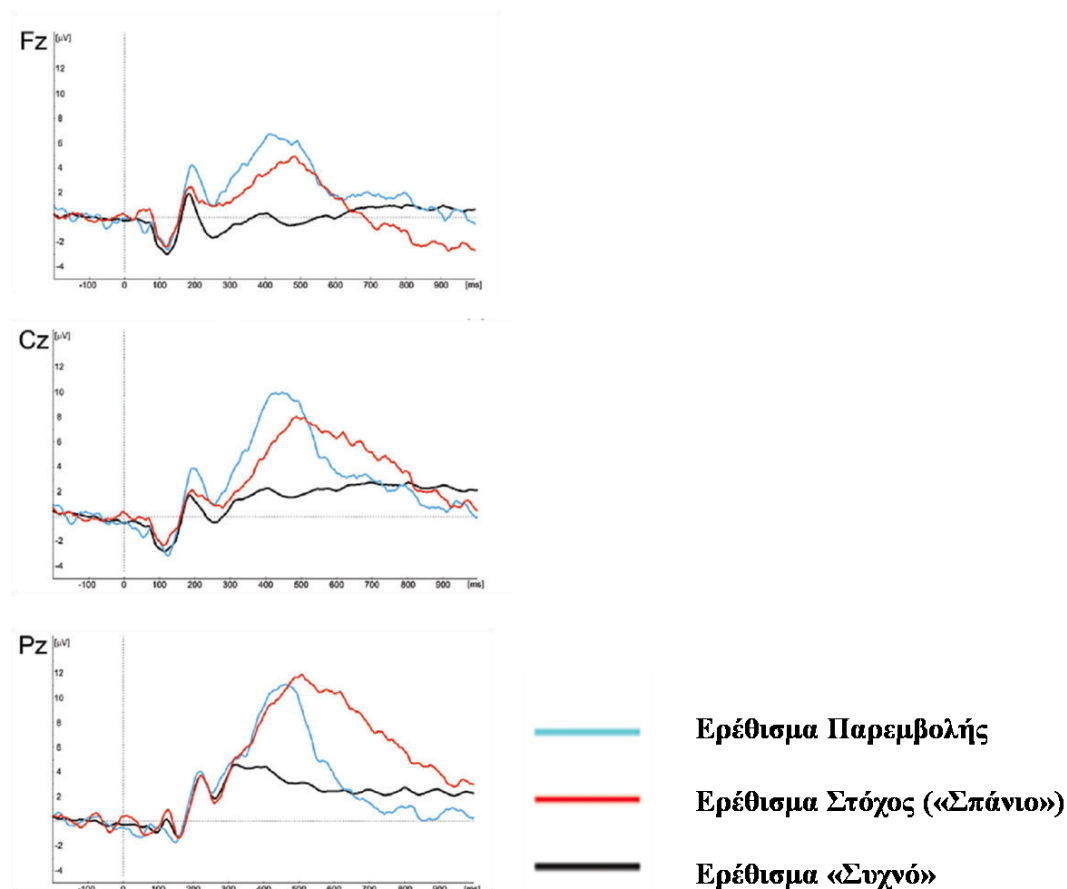
Αξίζει να σημειωθεί ότι το ύψος και η χρονοκαθυστέρηση του P300 έχουν επίσης συνδεθεί με την ηλικία, το φύλο, την εγκεφαλική ημισφαιρική επικρατητικότητα, την ώρα της ημέρας, την κόπωση, φάρμακα, το κάπνισμα (172), το IQ, συγκεκριμένους γενετικούς τόπους (δηλ. το ύψος του κύματος P300 καθορίζεται κατά 60-69% από την κληρονομικότητα) (173) ακόμα και την προσωπικότητα του ατόμου (169,170). Όσο αφορά την ηλικία, το ύψος και η χρονοκαθυστέρηση του P300 φαίνεται ότι μεγαλώνει και μικραίνει σταδιακά, αντιστοίχως, από τη γέννηση μέχρι και περίπου την ηλικία των 30-35, για να ακολουθήσουν την αντίστροφη μεταβολή μετά, καθώς το άτομο γηράσκει (174) (Εικόνα 4).



Εικόνα 4 Η χρονοκαυστέρηση και το ύψος του κύματος P300 σε σχέση με την ηλικία (από Dinteren R et al. *P300 development across the lifespan: A systematic review and meta-analysis. Plos One, 2014*)

Είναι σημαντικό να τονισθεί ότι το κύμα P300 είναι δύο τύπων: το P3b και το P3a. Το P3b παράγεται με τον τρόπο που περιγράφηκε παραπάνω. Αντίθετα, το P3a παράγεται επίσης με το υπόδειγμα της τυχαίας παρεμβολής, με τη διαφορά ότι ακολουθεί ένα τρίτο σπάνιο ερέθισμα ή ερέθισμα παρεμβολής που έχει σαφώς διαφορετικές ιδιότητες με αυτές του "σπάνιου" και του "συχνού" ερεθίσματος (π.χ. ήχος ροής ανάμεσα στους ήχους "κλικ" του βασικού υποδείγματος, ή εικόνα ενός δέντρου ανάμεσα στις εικόνες με τις σκακιέρες του βασικού υποδείγματος) (169). Το κύμα P3a παράγεται κυρίως μετωποκεντρικά, αντίθετα με το κύμα P3b που παράγεται κυρίως μετωποβρεγματικά (Εικόνα 5). Όσο μεγαλύτερη είναι η διαφορά του ερεθίσματος παρεμβολής από τα "σπάνια"/"συχνά" ερεθίσματα τόσο μεγαλύτερο είναι το ύψος του P3a και τόσο πιο πολύ καταγράφεται στις πρόσθιες περιοχές (170).

Το κύμα P3a φαίνεται ότι αντιπροσωπεύει την εστιασμένη βασισμένη στο στόχο προσοχή για την συνεχή ενημέρωση του αισθητικού πλαισίου (P3b).



Εικόνα 5 Το κύμα P3a Το κύμα P3a παράγεται κυρίως μετωποκεντρικά (Fz, Cz) μετά από ερέθισμα παρεμβολής, ενώ το κύμα P3b παράγεται κυρίως βρεγματικά (Pz) μετά από ερέθισμα στόχο. (από Linden D. The P300: Where in the brain is it produced and what does it tell us? Neuroscientist, 2005.)

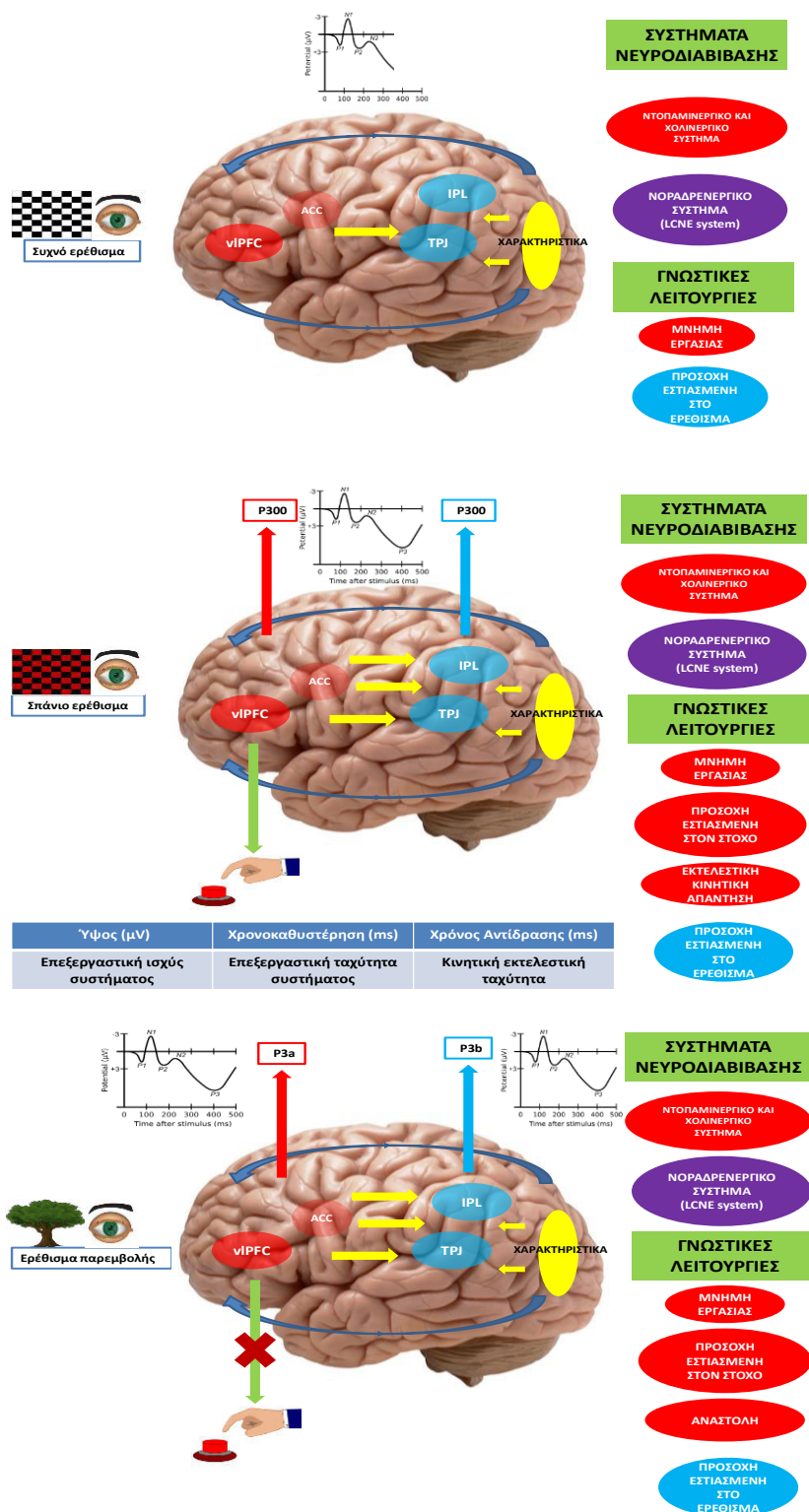
Εκ της διαδικασίας παραγωγής του κύματος P300 συνάγεται ότι εμπλέκονται οι ακόλουθες γνωστικές λειτουργίες: προσοχή-συγκέντρωση (επικεντρωμένη στο στόχο και στο ερέθισμα), ανώτερη επεξεργασία του αισθητηριακού ερεθίσματος (διάκριση "σπανίου" μέσα από τη σειρά των "συχνών" ερεθισμάτων), μνήμη εργασίας (συγκράτηση των ιδιοτήτων του "συχνού" ερεθίσματος για τη σύγκρισή τους με αυτές του "σπανίου") και εκτελεστική λειτουργία (απόφαση για διαφορές και για απόκριση στο περιβάλλον). Με βάση τα προαναφερόμενα, το ύψος του P300 αντανakλά περισσότερο την "επεξεργαστική ισχύ", η χρονοκαθυστέρηση P300 την "επεξεργαστική ταχύτητα" και ο χρόνος αντίδρασης την "εκτελεστική ταχύτητα" του εγκεφάλου, χωρίς να σημαίνει ότι η κάθε ιδιότητα είναι ανεξάρτητη της άλλης. Όσο

αφορά το κύμα P3a οι ιδιότητες τους αντανακλούν περισσότερο την αναστολή ως μέρος της μετωπιαίας εκτελεστικής λειτουργίας. Με βάση τους 6 τομείς της νόησης κατά DSM V, το P300 αντιπροσωπεύει κυρίως την σύνθετη προσοχή και την εκτελεστική λειτουργία που εξυπηρετούνται πρωταρχικώς από τον μετωπιαίο φλοιό και δευτερευόντως από τις υποφλοιώδεις συνδέσεις του με άλλες περιοχές που ενέχονται στην δοκιμασία. Ενδεικτικό είναι ότι κατά τη δοκιμασία του τυχαίου υποδείγματος καταγράφεται δραστηριότητα που μετά από φασματική ανάλυση είναι κυρίως θήτα και άλφα, που έχουν συνδεθεί με καταστάσεις εστιασμένης προσοχής και μνήμης (170).

Στην προσπάθεια να ανιχνευτούν πιθανές "γεννήτριες" του δυναμικού P300 πλήθος μελετών σε ασθενείς, με ενδοκράνιες καταγραφές, μετά από βλάβη και με λειτουργική μαγνητική τομογραφία (fMRI) έχουν πραγματοποιηθεί (169,171). Συνολικά, η απόκριση P300 εξυπηρετείται από διάχυτες περιοχές σε όλον τον εγκέφαλο και γενικά είναι πολύ ανθεκτική στις εγκεφαλικές βλάβες. Παρόλα αυτά, υπάρχουν εγκεφαλικές περιοχές που αποτελούν σημαντικούς κόμβους στο νευρωνικό δίκτυο του P300: η κροταφοβρεγματική περιοχή (και κυρίως η υπερχειλία έλικα), το κάτω βρεγματικό λόβιο, ο έξω προμετωπιαίος φλοιός και η έλικα του προσαγωγίου. Σε γενικές γραμμές οι πιο πρόσθιες περιοχές εξυπηρετούν την επικεντρωμένη στον στόχο συμπεριφορά και τις κινητικές αποκρίσεις, ενώ οι πιο οπίσθιες την προσοχή επικεντρωμένη στο ερέθισμα.

Με όρους νευροχημείας, το χολινεργικό σύστημα είναι το πιο σημαντικό για τη λειτουργία της σύνθετης προσοχής και της εκτελεστικής λειτουργίας, συνοδευόμενο από τις ευρείες προβολές του ντοπαμινεργικού (λήψη αποφάσεων, κινητικές απαντήσεις, εστιασμένη στο στόχο προσοχή) και του νοραδρενεργικού συστήματος (επαγρύπνηση, εστιασμένη στο ερέθισμα προσοχή) (175). Πράγματι, στους ασθενείς με νόσο Alzheimer που το χολινεργικό σύστημα έχει υποστεί βλάβη, η απόκριση P300 είναι παθολογική (176).

Η συνοπτική παρουσίαση του κύματος P300 φαίνεται στην Εικόνα 6.



Εικόνα 6 Η παραγωγή του κύματος P300

3.2 Το κύμα P300 στη ΣκΠ

Σε γενικές γραμμές υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις ότι το ύψος του P300 μικραίνει και η χρονοκαθυστέρηση του μεγαλώνει σε περίπτωση ΓΔ (169–171,176). Όσο αφορά τη ΣκΠ αρκετές μελέτες έχουν διερευνήσει τη σχέση του κύματος P300 και της γνωστικής δυσλειτουργίας που παρατηρείται στη νόσο. Στον Πίνακα 3 γίνεται μία σύνοψη 38 μελετών από το 1989 μέχρι το 2017 που έχουν δημοσιευτεί στο Medline. Από αυτές 14 έδειξαν ότι το ύψος είναι μειωμένο, 19 ότι η χρονοκαθυστέρηση είναι αυξημένη και 8 ότι ο χρόνος αντίδρασης είναι αυξημένος σε ασθενείς με ΣκΠ σε σχέση με τους υγιείς. Επίσης, 16 από τις 38 έρευνες έδειξαν ότι οι μεταβολές αυτές σχετίζονται με τη γνωστική δυσλειτουργία των ασθενών αυτών. Άλλες συσχετίσεις που βρέθηκαν με το κύμα P300 είναι οι παρακάτω: με το φορτίο των εστιών (4 μελέτες συνολικά έδειξαν παράταση της χρονοκαθυστέρησης με την αύξηση του φορτίου των εστιών), την κατάθλιψη (μία μελέτη έδειξε μείωση του ύψους), την αναπηρία (3 μελέτες έδειξαν κυρίως παράταση της χρονοκαθυστέρησης), τη διάρκεια της νόσου (4 μελέτες), την ηλικία (3 μελέτες), και τη φαρμακευτική αγωγή (βελτίωση κυρίως της χρονοκαθυστέρησης με IFN β -1b, μονταφινίλη και μεθυλπρεδνιζολόνη, σε 3 ισάριθμες μελέτες).

Σημαντική επισήμανση σε αυτές τις μελέτες είναι ότι οι ασθενείς πολλές φορές δεν διέφεραν στη γνωστική επίδοση σε σχέση με τους υγιείς, παρά τις σημαντικές διαφορές τους στο κύμα P300, γεγονός που καθιστά το τελευταίο ως πρώιμο δείκτη της γνωστικής δυσλειτουργίας (177). Διαχρονικές μελέτες δείχνουν επίσης επιδείνωση των παραμέτρων του κύματος P300 (μείωση ύψους) ανάλογες με την επιδείνωση της γνωστικής λειτουργίας των ασθενών (178). Ένα άλλο σημαντικό εύρημα είναι ότι σε ασθενείς με γνωστική δυσλειτουργία η αύξηση της δυσκολίας του υποδείγματος της τυχαίας παρεμβολής είχε ως αποτέλεσμα σημαντικά υψηλότερο κύμα P300 στις πρόσθιες εγκεφαλικές περιοχές, γεγονός που είναι ενδεικτικό της αντιροπιστικής επιστράτευσης των πρόσθιων μετωπιαίων περιοχών στη γνωστική έκπτωση (177,179). Το ίδιο φάνηκε σε μια άλλη μελέτη όπου η αύξηση της γνωστικής κόπωσης είχε ως αποτέλεσμα την αύξηση του ύψους και τη μείωση της χρονοκαθυστέρησης του κύματος P3a στις πρόσθιες μετωπιαίες περιοχές (180). Μία άλλη επισήμανση, είναι ότι οι παράμετροι ύψος ή/και χρονοκαθυστέρηση του P300 μεταβάλλονταν αρνητικά με την αύξηση της γνωστικής κόπωσης (181,182), αλλά και της κατάθλιψης, ειδικά στο ύψος (183). Επίσης οι αλλαγές στο κύμα P300 ήταν

ανεξάρτητες από την παρουσία ή μη οπτικής νευρίτιδας (184). Όσο αφορά τον τύπο της ΣκΠ, έχουν βρεθεί τα παρακάτω: οι ασθενείς με καλοήγη ΣκΠ έχουν μεγαλύτερη χρονοκαθυστέρηση P300 από ότι οι ασθενείς με υποτροπιάζουσα ή οι υγιείς (185,186), οι αλλαγές του P300 εμφανίζονται ήδη από το κλινικά μεμονωμένο σύνδρομο (187), οι ασθενείς με προοδευτική νόσο έχουν μικρότερο ύψος P300 ή/και αύξηση της χρονοκαθυστέρησης σε σχέση με αυτούς με υποτροπιάζουσα (188–190).

Πίνακας 3 Μελέτες του κύματος P300 στη ΣκΠ

Βιβλιογραφική Αναφορά	Δείγμα	Βασικά Χαρακτηριστικά Δείγματος Ασθενών	Μετρήσεις	Στατιστικά Σημαντικά Αποτελέσματα που αφορούν το P300
(177)	25 ΥΠ ΣκΠ 18 Υγιείς	14 Γυναίκες, Μέση Ηλικία: 44.12 έτη Μέση διάρκεια νόσου: 9.05 έτη Μέσο EDSS: 2.79	Γνωστικές Ηλεκτροφυσιολογικές Οπτικό n-back υπόδειγμα	Οι ασθενείς είχαν μεγαλύτερους χρόνους αντίδρασης και μικρότερα ύψη P300 ανεξάρτητα από τη δυσκολία του έργου. Οι υψηλότερες επιδόσεις στους ασθενείς σχετίζονται με μεγαλύτερο P300 ύψος σε Cz και μικρότερο σε Pz.
(191)	59 ΥΠ, ΔΠ, ΠΠ ΣκΠ 26 Υγιείς	Μέση Ηλικία: 37.82 έτη Μέση διάρκεια νόσου: 6.76 έτη Μέσο EDSS: 3.77	Γνωστικές Ηλεκτροφυσιολογικές Ακουστικά P300 Απεικόνιση (MRI)	Οι ασθενείς είχαν μεγαλύτερη P300 χρονοκαθυστέρηση από υγιείς. Η χρονοκαθυστέρηση P300 σχετίστηκε κυρίως με τον όγκο εστιών στην T1 και τη γνωστική επίδοση.
(181)	50 ΥΠ, ΔΠ, ΠΠ ΣκΠ 50 Υγιείς	35 Γυναίκες, Μέση Ηλικία: 33.6 έτη Μέση διάρκεια νόσου: 6.0 έτη Μέσο EDSS: 4.6	Γνωστικές Ηλεκτροφυσιολογικές Ακουστικά P300 και δείκτης κόπωσης	Οι ασθενείς είχαν μεγαλύτερη P300 χρονοκαθυστέρηση από υγιείς. Οι ασθενείς είχαν μεγαλύτερη γνωστικά και ηλεκτροφυσιολογικά επιβεβαιωμένη κόπωση από ότι οι υγιείς, ειδικά με την αύξηση του νοητικού έργου. Θετική συσχέτιση της γνωστικά επιβεβαιωμένης κόπωσης με την ηλεκτροφυσιολογικά επιβεβαιωμένη κόπωση
(187)	44 ΚΜΣ 45 Υγιείς	27 Γυναίκες, Μέση Ηλικία: 31.4 έτη Μέση διάρκεια νόσου: 7.3 ημέρες Μέσο EDSS: 1.4	Γνωστικές Ηλεκτροφυσιολογικές Ακουστικά P300	Οι ασθενείς είχαν μεγαλύτερη P300 χρονοκαθυστέρηση και μικρότερα ύψη του P300 στα Cz, Pz ηλεκτρόδια από ότι οι υγιείς.
(182)	86 ΚΜΣ, ΥΠ, ΔΠ ΣκΠ 40 Υγιείς	62 Γυναίκες, Μέση Ηλικία: 39.55 έτη Μέση διάρκεια νόσου: 8.57 έτη Μέσο EDSS: 3.03	Γνωστικές Ηλεκτροφυσιολογικές Ακουστικά P300	Οι ασθενείς είχαν μεγαλύτερη χρονοκαθυστέρηση P300 από ότι οι υγιείς. Η διαφορά ήταν σημαντική μόνο στους ασθενείς με γνωστική κόπωση. Θετική συσχέτιση μεταξύ P300 χρονοκαθυστέρησης και γνωστικής κόπωσης. Αρνητική συσχέτιση Pz P300 ύψους και γνωστικής κόπωσης.

(192)	72 ΥΠ ΣκΠ 89 Υγιείς	51 Γυναίκες, Μέση Ηλικία: 37.9 έτη Μέση διάρκεια νόσου: 9.3 έτη Μέσο EDSS: 2.7	Γνωστικές Ηλεκτροφυσιολογικές Ακουστικά και οπτικά P300	Θετική συσχέτιση της γνωστικής επίδοσης με το ύψος Cz, Pz των P300 αρνητική με το χρόνο αντίδρασης.
(193)	72 ΥΠ ΣκΠ 89 Υγιείς	51 Γυναίκες, Μέση Ηλικία: 37.9 έτη Μέση διάρκεια νόσου: 9.3 έτη Μέσο EDSS: 2.7	Γνωστικές Ηλεκτροφυσιολογικές Ακουστικά και οπτικά P300	Οι ασθενείς είχαν μεγαλύτερο ύψος του μετωπιαίου P300 σε σχέση με τους ασθενείς. Θετική συσχέτιση ύψους Pz P300 και γνωστικών επιδόσεων και αρνητική συσχέτιση με τον χρόνο αντίδρασης και την χρονοκαθυστέρηση του P300 μόνο για τα ακουστικά P300.
(194)	26 ΥΠ ΣκΠ 26 Υγιείς	16 Γυναίκες, Μέση Ηλικία: 34.42 έτη Μέση διάρκεια νόσου: 7.15 έτη Μέσο EDSS: 2.4	Γνωστικές Ηλεκτροφυσιολογικές Οπτικό P300	Οι ασθενείς είχαν μειωμένο ύψος P300 σε σύγκριση με τους υγιείς. Αρνητική συσχέτιση γνωστικής επίδοσης με χρόνο αντίδρασης.
(195)	14 ΥΠ ΣκΠ 14 Υγιείς	12 Γυναίκες, Διάμεση Ηλικία: 44.5 έτη Μέση διάρκεια νόσου: 9 έτη	Ηλεκτροφυσιολογικές Ακουστικά P300	Περισσότεροι ασθενείς είχαν μειωμένου ύψους P300 σε σχέση με τους ασθενείς.
(186)	27 ΥΠ, Κ ΣκΠ 18 Υγιείς	18 Γυναίκες, Μέση Ηλικία: περίπου 40 έτη Μέση διάρκεια νόσου: 1-18 έτη	Ηλεκτροφυσιολογικές Οπτικά P300	Οι ασθενείς και κυρίως αυτοί με καλοήγη ΣκΠ είχαν μεγαλύτερους χρόνους αντίδρασης και μεγαλύτερη χρονοκαθυστέρηση από ότι οι υγιείς.
(178)	27 ΥΠ ΣκΠ 17 Υγιείς	15 Γυναίκες, Μέση Ηλικία: 43.64 έτη Μέση διάρκεια νόσου: 11.05 έτη Διάμεσο EDSS: 2.5	Γνωστικές Ηλεκτροφυσιολογικές Οπτικά και ακουστικά P300	Η διαχρονική αλλαγή του PASAT ακολουθήθηκε από ανάλογες αλλαγές στο ύψος του P300
(190)	20 ΔΠ, ΠΠ ΣκΠ 10 Υγιείς	6 Γυναίκες, Μέση Ηλικία: περίπου 53 έτη Μέση διάρκεια νόσου: περίπου 13 έτη Μέσο EDSS: 5.8	Γνωστικές Ηλεκτροφυσιολογικές Οπτικά και ακουστικά P300	Θετική συσχέτιση ύψους P300 με PASAT. Οι ασθενείς (και κυρίως με ΠΠΣκΠ) είχαν μικρότερο ύψος P300 σε σχέση με τους υγιείς.
(196)	25 ΥΠ ΣκΠ 25 Υγιείς	19 Γυναίκες, Μέση Ηλικία: 34.88 έτη Μέση διάρκεια νόσου: 4.4 έτη Μέσο EDSS: 0-3	Ηλεκτροφυσιολογικές Ακουστικά P300	Κανένα
(197)	40 ΥΠ, ΔΠ ΣκΠ 34 Υγιείς	20 Γυναίκες, Μέση Ηλικία: περίπου 44 έτη	Γνωστικές Ηλεκτροφυσιολογικές	Οι ασθενείς είχαν μικρότερα ύψη και μεγαλύτερη χρονοκαθυστέρηση στο P300 (ειδικά τα οπτικά) σε

		Μέση διάρκεια νόσου: περίπου 16 έτη Μέσο EDSS: περίπου 4	Οπτικά και ακουστικά P300 (P3a)	σχέση με τους υγιείς. Συσχέτιση με γνωστική επίδοση.
(198)	33 ΥΠ, ΔΠ ΣκΠ 21 Υγιείς	17 Γυναίκες, Μέση Ηλικία: περίπου 44 έτη Μέση διάρκεια νόσου: περίπου 16 έτη EDSS: περίπου 4	Γνωστικές Ηλεκτροφυσιολογικές Οπτικά και ακουστικά P300	Οι ασθενείς είχαν μικρότερα ύψη και μεγαλύτερη χρονοκαθυστέρηση στο P300 (ειδικά τα οπτικά) σε σχέση με τους υγιείς. Συσχέτιση χρονοκαθυστέρησης P300 με γνωστική επίδοση.
(199)	21 ΥΠ ΣκΠ 21 Υγιείς	17 Γυναίκες, Μέση Ηλικία: 31.09 έτη Μέση διάρκεια νόσου: 4.09 έτη Μέσο EDSS: 2.8	Γνωστικές Ηλεκτροφυσιολογικές Ακουστικά P300	Οι ασθενείς είχαν μεγαλύτερη χρονοκαθυστέρηση στο P300 σε σχέση με τους υγιείς.
(183)	20 ΚΜΣ 21 Υγιείς	16 Γυναίκες, Μέση Ηλικία: 27.35 έτη Μέση διάρκεια νόσου: 4.92 έτη	Γνωστικές Ηλεκτροφυσιολογικές Οπτικά P300	Μείωση τους ύψους P300 με αύξηση των συμπτωμάτων της κατάθλιψης.
(200)	11 ΥΠ ΣκΠ 11 Υγιείς	7 Γυναίκες, Μέση Ηλικία: 37 έτη EDSS: <3	Γνωστικές Ηλεκτροφυσιολογικές Ακουστικά P300	Οι ασθενείς είχαν μεγαλύτερη χρονοκαθυστέρηση στο P300 σε σχέση με τους υγιείς.
(201)	16 ΥΠ ΣκΠ	11 Γυναίκες, Μέση Ηλικία: 37.6 έτη Μέση διάρκεια νόσου: 6.2 έτη Μέσο EDSS: 2.9	Γνωστικές Ηλεκτροφυσιολογικές Ακουστικά P300	Η θεραπεία με IFNb-1b είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση του ύψους και της χρονοκαθυστέρησης 1 έτος μετά την έναρξή της.
(202)	33 ΥΠ, ΔΠ, ΠΠ ΣκΠ	20 Γυναίκες, Μέση Ηλικία: 43 έτη Μέση διάρκεια νόσου: 14.7 έτη Διάμεσο EDSS: 5	Γνωστικές Ηλεκτροφυσιολογικές Ακουστικά και οπτικά P300	Το ύψος και η χρονοκαθυστέρηση του P300 έδειξαν καλή ευαισθησία και ειδικότητα για να προβλέψουν την μείωση της κόπωσης σε ασθενείς με αγωγή με modafinil. Η ασθενείς που βελτιώθηκαν είχαν μικρότερη χρονοκαθυστέρηση και μεγαλύτερο ύψος P300 από αυτούς που δεν ανταποκρίθηκαν. Όριο χρονοκαθυστέρησης P300 για πρόβλεψη ανταπόκρισης το 350ms.
(185)	27 ΥΠ, Κ ΣκΠ 18 Υγιείς	18 Γυναίκες, Μέση Ηλικία: περίπου 40 έτη Μέση διάρκεια νόσου: 1-18 έτη	Ηλεκτροφυσιολογικές Οπτικά P300	Οι ασθενείς είχαν μεγαλύτερους χρόνους αντίδρασης και μεγαλύτερη χρονοκαθυστέρηση από ότι οι υγιείς. Οι ασθενείς με ΥΠ ΣκΠ είχαν μικρότερο χρόνο αντίδρασης και χρονοκαθυστέρηση P300 σε σχέση με τους

				ασθενείς με ΚΣΚΠ.
(179)	46 ΥΠ, ΔΠ, ΠΠ ΣκΠ 46 Υγιείς	29 Γυναίκες, Μέση Ηλικία: 43.7 έτη Μέση διάρκεια νόσου: 10.1 έτη EDSS: 2-8.5	Γνωστικές Ηλεκτροφυσιολογικές Ακουστικά P300	Οι ασθενείς είχαν μειωμένη χρονοκαθυστέρηση στις μέσες περιοχές του P3a σε σχέση με τους υγιείς.
(184)	12 ΥΠ ΣκΠ 15 Υγιείς	10 Γυναίκες, Μέση Ηλικία: 43.7 έτη EDSS: ≤4	Γνωστικές Ηλεκτροφυσιολογικές Οπτικά και ακουστικά P300 Απεικόνιση (MRI)	Οι ασθενείς είχαν μικρότερα ύψη και μεγαλύτερη χρονοκαθυστέρηση στο P300 σε σχέση με τους υγιείς, με τα οπτικά P300 να εμφανίζουν μεγαλύτερες διαταραχές από ότι τα ακουστικά. Η επιδείνωση των παραμέτρων του P300 σχετίζεται με αρνητικές αλλαγές στη γνωστική επίδοση και στο φορτίο των εστιών.
(188)	179 ΥΠ, ΔΠ, ΠΠ ΣκΠ	97 Γυναίκες, Μέση Ηλικία: 38.3 έτη Μέση διάρκεια νόσου: 7.8 έτη Μέσο EDSS: 3.7	Ηλεκτροφυσιολογικές Οπτικά P300	Υψηλότερο ύψος P300 σε ΥΠ σε σχέση με την ΠΠ. Η χρονοκαθυστέρηση P300 και ο χρόνος αντίδρασης ήταν μεγαλύτερα στην ΔΠ σε σχέση με την ΥΠ. Μεγαλύτερη χρονοκαθυστέρηση P300 σε ΔΠ σε σχέση με την ΠΠ. Θετική συσχέτιση της ηλικίας, του EDSS και της διάρκειας της νόσου με την χρονοκαθυστέρηση P300.
(203)	34 ΥΠ, ΔΠ ΣκΠ 15 Υγιείς	97 Γυναίκες, Μέση Ηλικία: περίπου 38 έτη Μέση διάρκεια νόσου: περίπου 5 έτη EDSS: 2-6	Γνωστικές Ηλεκτροφυσιολογικές Οπτικά και ακουστικά P300 Απεικόνιση (MRI)	Οι ασθενείς είχαν μεγαλύτερο χρόνο αντίδρασης σε σχέση με τους υγιείς.
(204)	8 ΥΠ, ΔΠ ΣκΠ 10 Υγιείς	3 Γυναίκες, Μέση Ηλικία: 42.5 έτη	Γνωστικές Ηλεκτροφυσιολογικές Ακουστικά P300	Οι ασθενείς είχαν μικρότερα ύψη και μεγαλύτερη χρονοκαθυστέρηση στο P300 σε σχέση με τους υγιείς και συσχέτιση τους με τη γνωστική επίδοση.
(205)	14 ΣκΠ 14 Υγιείς	-	Ηλεκτροφυσιολογικές Ακουστικά P300	Κανένα
(206)	44 ΥΠ, ΔΠ ΣκΠ	97 Γυναίκες, Μέση Ηλικία: περίπου 33 έτη Μέση διάρκεια νόσου: περίπου 5.2 έτη Μέσο EDSS: περίπου 4.4	Ηλεκτροφυσιολογικές Ακουστικά P300	Βελτίωση της χρονοκαθυστέρησης P300 2 ημέρες μετά από ενδοφλέβια μεθυλ-πρεδνιζολόνη (1000mg/ημέρα για 5 ημέρες)

(207)	30 ΣκΠ 30 Υγιείς	25 Γυναίκες, Μέση Ηλικία: 45.1 έτη Μέση διάρκεια νόσου: 11.8 έτη	Ηλεκτροφυσιολογικές Ακουστικά P300	Κανένα
(189)	101 ΥΠ, προοδευτική ΣκΠ 71 Υγιείς	72 Γυναίκες, Μέση Ηλικία: 39.9 έτη	Γνωστικές Ηλεκτροφυσιολογικές Ακουστικά P300	Οι ασθενείς είχαν μεγαλύτερη χρονοκαθυστέρηση στο P300 σε σχέση με τους υγιείς. Θετική συσχέτιση χρονοκαθυστέρησης P300 με την ηλικία, την διάρκεια της νόσου και την αναπηρία, αρνητικά με τη γνωστική επίδοση, ενώ ήταν μεγαλύτερη στις προοδευτικές μορφές της νόσου.
(180)	10 ΣκΠ 10 Υγιείς	8 Γυναίκες, Μέση Ηλικία: περίπου 39.3 έτη EDSS: 4-7	Ηλεκτροφυσιολογικές Ακουστικά P300	Οι ασθενείς είχαν μεγαλύτερο χρόνο αντίδρασης σε σχέση με τους υγιείς και η διαφορά ήταν μεγαλύτερη σε κατάσταση κόπωσης. Οι ασθενείς είχαν μικρότερο ύψος P300 σε σχέση με τους υγιείς.
(208)	30 ΣκΠ 19 Υγιείς	15 Γυναίκες, Μέση Ηλικία: 48.4 έτη Μέση διάρκεια νόσου: 17.1 έτη Μέσο EDSS: περίπου 3.9	Γνωστικές Ηλεκτροφυσιολογικές Οπτικά και ακουστικά P300	Οι ασθενείς είχαν μεγαλύτερο χρόνο αντίδρασης από ότι οι υγιείς.
(209)	30 ΥΠ, προοδευτική ΣκΠ 19 Υγιείς	15 Γυναίκες, Μέση Ηλικία: 48.4 έτη Μέση διάρκεια νόσου: 17.1 έτη Μέσο EDSS: περίπου 3.9	Γνωστικές Ηλεκτροφυσιολογικές Οπτικά και ακουστικά P300	Οι ασθενείς είχαν μεγαλύτερη χρονοκαθυστέρηση στο P300 σε σχέση με τους υγιείς.
(210)	12 ΣκΠ 7 Υγιείς	9 Γυναίκες, Μέση Ηλικία: 34 έτη Μέση διάρκεια νόσου: 8 έτη Μέσο EDSS: περίπου 3.7	Γνωστικές Ηλεκτροφυσιολογικές Ακουστικά P300	Οι ασθενείς με άνοια είχαν μεγαλύτερη χρονοκαθυστέρηση στο P300 σε σχέση με τους υγιείς ή ασθενής χωρίς άνοια. Όλοι οι ασθενείς είχαν μεγαλύτερο χρόνο αντίδρασης σε σχέση με τους υγιείς.
(211)	16 ΣκΠ 16 Υγιείς	14 Γυναίκες, Ηλικία: 20-45 έτη Μέση διάρκεια νόσου: 5.4 έτη	Ηλεκτροφυσιολογικές Ακουστικά P300	Οι ασθενείς είχαν μεγαλύτερη χρονοκαθυστέρηση και σχετικά μικρότερο ύψος P300 σε σχέση με τους υγιείς.
(212)	31 ΣκΠ 32 Υγιείς	20 Γυναίκες, Μέση Ηλικία: 40 έτη Μέση διάρκεια νόσου: 10.2 έτη	Γνωστικές Ηλεκτροφυσιολογικές Ακουστικά P300	Οι ασθενείς είχαν μεγαλύτερη χρονοκαθυστέρηση και σχετικά μικρότερο ύψος P300 σε σχέση με τους υγιείς.

		Μέσο EDSS: περίπου 4.92	Απεικονιστικές (MRI)	Η αύξηση της χρονοκαθυστέρησης και η μείωση του ύψους P300 συσχετίστηκαν με την μεγαλύτερη ηλικία και διάρκεια νόσου, τις περισσότερες απομυελινωτικές εστίες και τη σημαντικότερη γνωστική δυσλειτουργία.
(213)	47 ΥΠ ΣκΠ 24 Υγιείς	15 Γυναίκες, Μέση Ηλικία: 35.7 έτη Μέση διάρκεια νόσου: 6.9 έτη Μέσο EDSS: 2.8	Ηλεκτροφυσιολογικές Ακουστικά P300	Οι ασθενείς είχαν μεγαλύτερη χρονοκαθυστέρηση και μικρότερο ύψος P300 σε σχέση με τους υγιείς.
(214)	24 ΣκΠ 19 Υγιείς	Μέση Ηλικία: 37.5 έτη	Γνωστικές Ηλεκτροφυσιολογικές Οπτικά και ακουστικά P300 Απεικονιστικές (MRI)	Οι ασθενείς είχαν μεγαλύτερο χρόνο αντίδρασης, χρονοκαθυστέρηση και μικρότερο ύψος P300 σε σχέση με τους υγιείς. Ασθενείς με μη φυσιολογικά P300 είχαν μεγαλύτερη διάρκεια νόσου, μεγαλύτερη αναπηρία, χειρότερες γνωστικές επιδόσεις και μεγαλύτερο φορτίο εστιών σε σχέση με ασθενείς με φυσιολογικά P300.

ΔΠ: Δευτεροπαθώς Προϊούσα, Κ: Καλοήγηης, ΚΜΣ: Κλινικά Μεμονωμένο Σύνδρομο, ΠΠ: Πρωτοπαθώς Προϊούσα, ΣκΠ: Σκλήρυνση κατά Πλάκας, ΥΠ: Υποτροπιάζουσα.

EDSS: Expanded Disability Status Scale, PASAT: Paced Auditory Serial Addition Test

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

4 Στόχοι έρευνας

Βασικός στόχος και καινοτομία της παρούσας μελέτης είναι η διερεύνηση του ρόλου των απεικονιστικών δεικτών της MRI (ογκομετρικοί αυτοματοποιημένοι και γραμμικοί μη αυτοματοποιημένοι) στην πρόβλεψη των ηλεκτροφυσιολογικών μετρήσεων του κύματος P300.

Επιπλέον στόχος είναι η διερεύνηση του ρόλου των απεικονιστικών δεικτών της MRI (ογκομετρικοί αυτοματοποιημένοι και γραμμικοί μη αυτοματοποιημένοι) στην πρόβλεψη των νευροψυχολογικών ελέγχων για τη γνωστική λειτουργία, με ιδιαίτερη έμφαση στην σύγκριση των ογκομετρικών και των γραμμικών απεικονιστικών δεικτών. Επίσης θα εξεταστεί-επαληθευτεί ο ρόλος του κύματος P300 στη γνωστική λειτουργία των ασθενών με ΣκΠ.

Δευτερεύοντες στόχοι είναι επίσης η διακρίβωση της διαγνωστικής ακρίβειας του νευροψυχολογικού και νευροφυσιολογικού ελέγχου στη νόσο και στη ΓΔ, η αναζήτηση σημαντικών συσχετίσεων των παραμέτρων της ΣκΠ με τους απεικονιστικούς δείκτες και η διερεύνηση του ρόλου του εγκεφαλικού αποθέματος στη ΓΔ.

5 Μεθοδολογία

5.1 Διαδικασία της μελέτης

Η μελέτη ήταν συγχρονική (cross-sectional) και πραγματοποιήθηκε στη Νευρολογική Κλινική του νοσοκομείου ΝΙΜΤΣ (Νοσηλευτικό Ίδρυμα Μετοχικού Ταμείου Στρατού) σε συνεργασία με τη Νευρολογική Κλινική του Αιγινήτειου Νοσοκομείου την περίοδο Σεπτέμβριος 2013 έως Σεπτέμβριο 2017. Το δείγμα των ασθενών αποτελούνταν από 61 ασθενείς των εξωτερικών ιατρείων με υποτροπιάζουσα ΣκΠ με διάγνωση σύμφωνα με τα κριτήρια McDonald (28). Τα κριτήρια εισόδου στην μελέτη ήταν τα ακόλουθα: βέβαιη διάγνωση ΣκΠ, ηλικία ≥ 18 ετών, άριστη γνώση Ελληνικής γλώσσας, σκορ αναπηρίας EDSS ≤ 6.0 (35) και άτομα

ικανά να παρέχουν ενημερωμένη συγκατάθεση συμμετοχής στην έρευνα. Τα κριτήρια αποκλεισμού περιλάμβαναν τα ακόλουθα: συνύπαρξη ή ιστορικό άλλης νευρολογικής νόσου (π.χ. ημικρανίας), ιστορικό ψύχωσης ή άλλης ψυχιατρικής νόσου που εμφανίστηκε πριν την έναρξη της ΣκΠ (π.χ. συναισθηματικές διαταραχές, διαταραχές προσωπικότητας και συμπεριφοράς), σημαντικά ελλείμματα όρασης και ακοής, ιστορικό ψυχοδιανοητικής καθυστέρησης, εξάρτηση από το αλκοόλ ή άλλες ουσίες, υποτροπή της νόσου τον τελευταίο ένα μήνα πριν την αξιολόγηση, χρήση κορτικοειδών τον τελευταίο μήνα πριν την εξέταση και χρήση ψυχοτρόπων ουσιών (π.χ. αντικαταθλιπτικά, βενζοδιαζεπίνες, βαρβιτουρικά, ψυχοδιεγερτικά π.χ. μονταφινίλη). Η μελέτη εγκρίθηκε από τα επιστημονικά συμβούλια ηθικής και δεοντολογίας του Αιγινήτειου Νοσοκομείου και του ΝΙΜΤΣ, αφού βρέθηκε σύμφωνη με τη διακήρυξη του Ελσίνκι. Κάθε ασθενής που συμμετείχε στη μελέτη έδωσε την ενημερωμένη γραπτή συγκατάθεση του για συμμετοχή στην έρευνα.

Από τους 61 ασθενείς της μελέτης, όλοι εκτιμήθηκαν με τον νευροψυχολογικό και ψυχολογικό έλεγχο, 58 υποβλήθηκαν επιτυχώς σε ηλεκτροφυσιολογικό έλεγχο (σε 3 οι καταγραφές ήταν κακής ποιότητας και αποκλείστηκαν) και 48 έφεραν απεικονίσεις MRI βάσει των κριτηρίων που περιγράφονται παρακάτω. Για τους σκοπούς της μελέτης αξιολογήθηκε δείγμα 51 εξομοιωμένων (matched) ως προς την ηλικία και το φύλο υγιών εθελοντών που υποβλήθηκε στις ίδιες δοκιμασίες εξέτασης με τους ασθενείς, εκτός από την απεικόνιση με MRI για ηθικούς και οικονομικούς λόγους. Επίσης, χρησιμοποιήθηκε δείγμα 156 υγιών εθελοντών της κοινότητας που είχαν αξιολογηθεί μόνο με τις νευροψυχολογικές δοκιμασίες της μελέτης προκειμένου να αναγνωριστούν οι ασθενείς με ΣκΠ με ΓΔ (σύνολο υγιών εθελοντών 207 άτομα).

5.2 Μετρήσεις

Κοινωνικοδημογραφικές μετρήσεις: ηλικία, φύλο, επαγγελματική κατάσταση, επίπεδο εκπαίδευσης, δεξιοχειρία ή αριστεροχειρία.

Μετρήσεις σχετιζόμενες με τη ΣκΠ και το ιατρικό ιστορικό: Διάρκεια νόσου, EDSS τη στιγμή της εξέτασης, ιστορικό οπτικής νευρίτιδας, αριθμός υποτροπών από την έναρξη της νόσου, τρέχουσα ανοσοτροποποιητική αγωγή και φάρμακα συμπτωματικής αγωγής.

Νευροψυχολογικές Μετρήσεις:

Symbol Digit Modalities Test (SDMT): Το τεστ αυτό χρησιμοποιείται κυρίως για την εξέταση της προσοχής και της ταχύτητας επεξεργασίας των πληροφοριών από τον εξεταζόμενο ως μέρος της δοκιμασίας Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS) που χρησιμοποιείται στη ΣκΠ (85,86). Το τεστ περιλαμβάνει εννέα σύμβολα που αντιστοιχούν σε εννέα αριθμούς. Ο ασθενής καλείται να ονοματίσει τους αριθμούς που αντιστοιχούν σε κάθε σύμβολο. Η βαθμολογία υπολογίζεται απλά από τον αριθμό των σωστών απαντήσεων μέσα σε 90 δευτερόλεπτα. Το τεστ διαρκεί 5 λεπτά μαζί με τις οδηγίες, την εξάσκηση και την εκτέλεσή του. Έγκυρες μετρήσεις υπήρχαν διαθέσιμες για το σύνολο του δείγματος.

California Verbal Learning Test -II (CVLT-II): Το τεστ χρησιμοποιείται για την εξέταση της λεκτικής μνήμης ως μέρος της δοκιμασίας Brief BICAMS που χρησιμοποιείται στη ΣκΠ (85,86). Αποτελείται από μια λίστα 16 λέξεων, με τέσσερις εννοιολογικές ομάδες των τεσσάρων λέξεων η καθεμία. Ο εξεταστής διαβάζει τη λίστα στον εξεταζόμενο με κάθε λέξη να απέχει από την επόμενη περίπου ένα δευτερόλεπτο. Ακολούθως ο εξεταζόμενος καλείται να θυμηθεί όσες περισσότερες λέξεις μπορεί. Η διαδικασία επαναλαμβάνεται πέντε φορές. Η βαθμολογία προκύπτει από το σύνολο του αριθμού των σωστών λέξεων σε όλες τις δοκιμασίες (μέγιστη τιμή 80). Έγκυρες μετρήσεις υπήρχαν διαθέσιμες για το σύνολο του δείγματος.

Brief Visuospatial Memory Test-Revised (BVM-T-R): Το τεστ αυτό εξετάζει την οπτικοχωρική μάθηση και μνήμη ως μέρος της δοκιμασίας Brief BICAMS που χρησιμοποιείται στη ΣκΠ (85,86). Ο εξεταζόμενος κοιτάζει αφηρημένα σχέδια σε σειρές και στήλες (2X3) για 10 δευτερόλεπτα και μετά προσπαθεί να τα αντιγράψει σε ένα άδειο χαρτί με την ίδια διάταξη. Κάθε σχήμα που είναι σωστό και στη σωστή θέση παίρνει δύο πόντους. Αν είναι μόνο σωστό το σχήμα ή μόνο σωστή η θέση του στο χαρτί τότε απονέμεται ένας πόντος. Οι κενές θέσεις βαθμολογούνται με μηδέν πόντους. Η διαδικασία επαναλαμβάνεται τρεις φορές (μέγιστη βαθμολογία 12 ανά δοκιμασία, 36 στο σύνολο για τις τρεις προσπάθειες). Έγκυρες μετρήσεις υπήρχαν διαθέσιμες για το σύνολο του δείγματος.

Ψυχολογικές μετρήσεις:

Depression Anxiety Stress Scale-21 (DASS-21): Η κλίμακα DASS-21 είναι ένα ερωτηματολόγιο το οποίο έχει τρεις υποκλίμακες: κατάθλιψη, άγχος και στρες (215). Στην κάθε υποκλίμακα συμπεριλαμβάνονται επτά ερωτήσεις τις οποίες καλείται το άτομο να απαντήσει μέσω μίας 4βάθμιας κλίμακας τύπου Likert (από 0=δεν ίσχυσε καθόλου για μένα, ως 3=ίσχυε για μένα πάρα πολύ ή τις περισσότερες φορές) και

αναφέρονται στην διάρκεια της προηγούμενης εβδομάδας. Το κάθε σκορ πολλαπλασιάζεται επί 2, όπως έχει προταθεί από την ολοκληρωμένη μορφή της DASS-42, ούτως ώστε να προσδιοριστεί η ήπια, μέτρια, σοβαρή και πολλή σοβαρή κατάσταση από την κάθε υποκλίμακα. Όσο αυξάνει το σκορ τόσο μεγαλύτερα επίπεδα κατάθλιψης, άγχους και στρες βιώνει το άτομο. Οι δείκτες αξιοπιστίας Cronbach's alpha για το δείγμα της μελέτης ήταν πολύ ικανοποιητικοί (στρες: 0.84, άγχος: 0.794 και κατάθλιψη: 0.836)

Μέτρηση της κόπωσης: Χρησιμοποιήθηκαν τρεις οπτικές αναλογικές κλίμακες (σωματική, πνευματική, ψυχολογική) μέτρησης της κόπωσης, όπου το άτομο σημειώνει το βαθμό της κόπωσής του με ένα σημείο πάνω σε μία γραμμή των 10cm. Η μέτρηση θα γίνει με τη βοήθεια χάρακα (ελάχιστο 0mm, μέγιστο 100mm). Παρόμοιες τεχνικές (visual analogue scales) έχουν χρησιμοποιηθεί και σε άλλες μελέτες (216–218).

Ηλεκτροφυσιολογικές μετρήσεις (απόκριση P300): Για την παραγωγή του P300 προκλητού δυναμικού χρησιμοποιήθηκαν οπτικά ερεθίσματα σύμφωνα με το υπόδειγμα της τυχαίας παρεμβολής. Το "συχνό" και "σπάνιο" ερέθισμα ήταν της ίδιας κατηγορίας με διαφορετική την ιδιότητα του χρώματος (δηλ. μαύρη-άσπρη και μαύρη-κόκκινη σκακιέρα 8×8, με διαστάσεις 16×24mm η καθεμία, αντιστοίχως). Η διάρκεια κάθε ερεθίσματος ήταν 100ms, το χρονικό μεσοδιάστημα μεταξύ των ερεθισμάτων 2000ms, η αναλογία του "σπάνιου"/"συχνό" 50/250 (1:5) και η παραγωγή του "σπάνιου" ερεθίσματος έγινε τυχαία. Ο εξεταζόμενος καθόταν 70cm από την οθόνη σε αναπαυτική καρέκλα και του δόθηκε η εντολή να πατάει το κουμπί σε ένα joystick όταν έβλεπε στην οθόνη το "σπάνιο" ερέθισμα. Η εξέταση γινόταν τις ώρες 9:00-13:00. Οι καταγραφές έγιναν με ηλεκτρόδια αργύρου κρατώντας την αντίσταση <5kΩhm, χρησιμοποιώντας ειδική πάστα. Χρησιμοποιήθηκαν τα παρακάτω ηλεκτρόδια: Fz, Cz, Pz, A1, A2 και μια γείωση (Fpz), ενώ η τοποθέτηση έγινε με βάση του συστήματος 10-20. Η ψηφιοποίηση έγινε με συχνότητα 285Hz και ενίσχυση 1:20,000. Τα φίλτρα ορίστηκαν στο εύρος 0.01-35Hz, ενώ για την απόρριψη καταγραφών στα "σπάνια" ερεθίσματα με παράσιτα χρησιμοποιήθηκε το όριο $\pm 50\mu V$. Απόρριψη επίσης έγινε αν η απάντηση πατήματος του κουμπιού καθυστέρησε πάνω από 700ms από την εμφάνιση του "σπάνιου" ερεθίσματος. Κατά τη διάρκεια της καταγραφής ως αναφορά χρησιμοποιήθηκε το ηλεκτρόδιο A1 (αριστερή μαστοειδής), ενώ για την μετέπειτα ανάλυση το A1/A2. Έγκυρη μέτρηση για κάθε μία από τις δύο δοκιμασίες θεωρήθηκε η ανάλυση μέσου όρου για

τουλάχιστον 36 έγκυρες καταγραφές. Η ανάλυση του μέσου όρου έγινε για τις καταγραφές από 150ms πριν και 1000ms μετά από κάθε "σπάνιο" οπτικό ερέθισμα. Η αναγνώριση του P300 έγινε με δύο τρόπους: α. το πρώτο θετικό κύμα στο διάστημα 280-420ms μετά το σπάνιο ερέθισμα και β. η αναγνώριση της τριπλέτας N100, P200, N200 πριν την εμφάνιση του κύματος. Η απεικόνιση του κύματος έγινε με χαμηλό φίλτρο 12HZ. Το ύψος του P300 κύματος (μV) μετρήθηκε σε σχέση με τη διαφορά N200-P300 (peak to peak). Ο χρόνος εμφάνισης ή χρονοκαθυστέρηση (ms) μετρήθηκε από το χρονικό σημείο εμφάνισης του "σπάνιου" ερεθίσματος. Σε περίπτωση δικόρυφου ή πολυκόρυφου θετικού κύματος για τη μέτρηση του ύψους χρησιμοποιήθηκε η μεγαλύτερη σε ύψος κορυφή, ενώ για τον χρόνο εμφάνισης (χρονοκαθυστέρηση) μία νοητή γραμμή που ένωνε τις κορυφές. Σε όλους τους ασθενείς διερευνήθηκε το ιστορικό οπτικής νευρίτιδας και η ύπαρξη εστιών στα οπτικά νεύρα. Επίσης καταγράφηκαν οι χρόνοι αντίδρασης στο joystick. Για την ανάλυση χρησιμοποιήθηκαν οι μέσοι όροι του ύψους και της χρονοκαθυστέρησης P300 και ο χρόνος αντίδρασης για κάθε κανάλι στις δύο δοκιμασίες, καθώς και για όλα τα κανάλια στις δύο δοκιμασίες, για κάθε συμμετέχοντα. Μετρήσεις έγκυρες ήταν διαθέσιμες για 58 από τους 61 ασθενείς και για 51 υγιείς. Η παραγωγή του P300 έγινε με τη βοήθεια ηλεκτροεγκεφαλογράφου της εταιρείας Micromed[®] και του λογισμικού της BQ-Evoke[®].

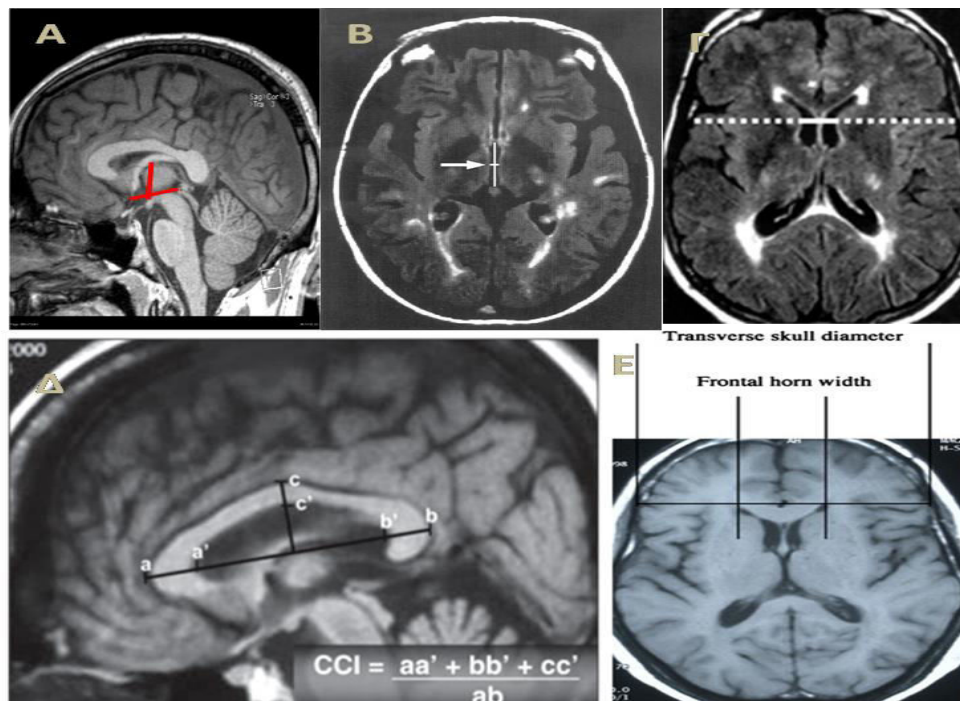
Απεικονιστικές αξιολογήσεις (Magnetic Resonance Imaging, MRI): Απεικονίσεις μαγνητικού συντονισμού MRI των τελευταίων 6 μηνών και οπωσδήποτε μεταγενέστερη κατά 1 μήνα της τελευταίας υποτροπής αξιολογήθηκαν για τους σκοπούς της μελέτης. Όλες οι MRI πραγματοποιήθηκαν σε μηχανήματα των 3.0 Tesla σε πολλαπλά διαγνωστικά κέντρα με τη χρήση των παρακάτω ακολουθιών: T1-weighted 3D high resolution magnetization-prepared rapid acquisition with gradient echo (3D MP-RAGE) ακολουθία, εγκάρσια T2-weighted fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) ακολουθία και εγκάρσια proton density-weighted images (PD-WI) ακολουθία. Στις ακολουθίες FLAIR, οι εστίες αναγνωρίστηκαν και ποσοτικοποιήθηκαν (σε mm³) με ημι-αυτοματοποιημένη μέθοδο με τη χρήση του προγράμματος Medical Images Processing Analysis and Visualization (MIPAV) software σύμφωνα με το πρωτόκολλο του NIH της Αμερικής (<https://mipav.cit.nih.gov/>). Η ογκομετρική ανάλυση έγινε με βάση τις εικόνες 3D MP-RAGE images χρησιμοποιώντας το πρόγραμμα FMRI Software Library (FSL) (219). Ο όγκος του εγκεφαλικού ιστού, σταθμισμένος με βάση το μέγεθος του

κρανίου έγινε με τη βοήθεια της μεθόδου Structural Image Evaluation using Normalization of Atrophy Cross-sectional (SIENAX) (220). Η μέθοδος αυτή αρχικά εγγράφει τις εικόνες MRI στο χώρο MNI152 (or Talairach) space (221). Στη συνέχεια έγινε διαχωρισμός και υπολογισμός (σε ml) του όγκου επιλεγμένων περιοχών: συνολικού εγκεφάλου (normalized brain tissue, NBV), της συνολικής φαιάς ουσίας (grey matter volume, GMV), της περιφερικής φαιάς ουσίας (peripheral grey matter volume, PGMV) και της λευκής ουσίας (white matter volume, WMV) (222). Για τον υπολογισμό του όγκου επιλεγμένων υποφλοιωδών δομών του εγκεφάλου χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος FMRIB's FIRST software (223). Σταθμισμένοι όγκοι (σε ml) για τον κερκοφόρο πυρήνα, το κέλυφος της ωχράς σφαίρας, της ωχράς σφαίρας, του θαλάμου, του επικλινή πυρήνα, της αμυγδαλής και του ιπποκάμπου σε κάθε ημισφαίριο υπολογίστηκε με τον πολλαπλασιασμό των όγκων που βρέθηκαν με τον παράγοντα διόρθωσης (scaling factor, SF) που βρέθηκε στη τεχνική SIENAX. Το εγκεφαλικό απόθεμα αξιολογήθηκε με βάση την απόλυτη τιμή του παράγοντα διόρθωσης SF που αποτελεί έμμεσο δείκτη του ενδοκρανίου όγκου (δηλ. υψηλός SF υποδηλώνει μειωμένο ενδοκράνιο όγκο και εγκεφαλικό απόθεμα) (165,166). Το εγκεφαλικό απόθεμα αναφέρεται στον όγκο του εγκεφάλου και άρα έμμεσα στον αριθμό των νευρώνων. Στη ΣκΠ το αυξημένο εγκεφαλικό απόθεμα έχει βρεθεί ότι προστατεύει από τη γνωστική δυσλειτουργία (167).

Μία σειρά από δύο διαστάσεων γραμμικούς MRI δείκτες χρησιμοποιήθηκαν επίσης: ο όγκος της 3ης κοιλίας (third ventricle volume-TVV) και το πλάτος της (third ventricle width-TVW), ο λόγος των κερκοφόρων πυρήνων (bicaudate ratio-BCR), ο δείκτης του μεσολοβίου (corpus callosum index-CCI), το πλάτος των μετωπιαίων κεράτων (frontal horn width-FHW) και η εγκάρσια διάμετρος του κρανίου (transverse skull diameter-TSD) (224–227). Ο TVW (σε mm³) υπολογίστηκε από τον πολλαπλασιασμό τριών διαστάσεων στην T1-ακολουθία: τελικό πέταλο-οπίσθιος σύνδεσμος, κατώτερο όριο ψαλίδας στο σημείο μέγιστης καμπής-άνω όριο μαστίου, πλάτος τρίτης κοιλίας στο μέσο της δι-ημισφαιρικής γραμμής (TVW). Σταθμισμένες τιμές υπολογίστηκαν με διαίρεση ως προς το TSD (NTVV=TVV÷TSD, NTVW=TVW÷TSD). Ο λόγος των κερκοφόρων πυρήνων υπολογίστηκε από το λόγο της ελάχιστης απόστασης των έσω ορίων των κερκοφόρων πυρήνων ως προς το εύρος του εγκεφάλου στην ίδια γραμμή. Ο δείκτης του μεσολοβίου υπολογίστηκε από το λόγο του αθροίσματος της πρόσθιας, οπίσθιας και κάθετης διαμέτρου του μεσολοβίου ως προς την μέγιστη προσθιοποπίσθια διάμετρο του μεσολοβίου. Το

πλάτος των μετωπιαίων κεράτων υπολογίστηκε από την μέγιστη απόσταση των πλάγιων ορίων των κεράτων και έγινε στάθμιση βάσει του TSD ($NFW = FHW \div TSD$). Η **εικόνα 7** απεικονίζει τον τρόπο των παραπάνω μετρήσεων.

Συνολικά έγκυρες μετρήσεις ήταν διαθέσιμες για 48 ασθενείς με ΣκΠ.



Μετρήσεις

TVV (3rd ventricle volume) (A,B)

TVW (3rd ventricle width) (B)

NTTV (normalized TVV) (A,B,E)

$$TVV \div TSD$$

NTVW (normalized TVW) (B,E)

$$TVW \div TSD$$

BCR (bicaudate ratio) (Γ)

CCI (corpus callosum index) (Δ)

FHW (frontal horn width) (Δ)

NFW (normalized FHW) (Δ,E)

Εικόνα 7 Οι γραμμικές (δύο διαστάσεων) μετρήσεις στην MRI

5.3 Στατιστική ανάλυση

Τα περιγραφικά μέτρα των δεδομένων του δείγματος περιελάμβαναν τη μέση τιμή, τη διάμεσο, την τυπική απόκλιση, το εύρος τιμών (ελάχιστο-μέγιστο), τον απόλυτο αριθμό των ατόμων και τα ποσοστά συχνότητας (%). Οι μονοπαραγοντικές αναλύσεις έγιναν με τη βοήθεια του παραμετρικού Student's t-test ή ANOVA (analysis of variance) για τις ποσοτικές μεταβλητές και Chi-square test για τις κατηγορικές (με Yates διόρθωση σε 2X2 πίνακες και Fisher exact test σε παραβίαση των προϋποθέσεων). Σε περίπτωση παραβίασης της κανονικότητας (όπως αυτή εξετάστηκε με τη βοήθεια Q-Q plots και του Kolmogorov-Smirnov test) ή μικρού δείγματος ($N < 30$), αντί για Student's t-test χρησιμοποιήθηκε το μη παραμετρικό Mann-Whitney U test για δύο ομάδες. Οι συσχετίσεις μεταξύ ποσοτικών μεταβλητών έγινε με τη βοήθεια του συντελεστή Pearson's rho.

Η εξακρίβωση της ΓΔ με τη βοήθεια του ερωτηματολογίου BICAMS έγινε με τη βοήθεια των 207 υγιών μαρτύρων με δύο μεθόδους. Και στις δύο μεθόδους ως ΓΔ ορίστηκε η αποτυχία σε ένα τουλάχιστον από τα τρία του τεστ του BICAMS με βάση τα κατώτερα όρια στο 5% εκατοστημόριο των υγιών μαρτύρων (72). Κατά την πρώτη μέθοδο (Μέθοδος 1) τα όρια 5% για κάθε ερωτηματολόγιο υπολογίστηκαν απευθείας από το δείγμα των υγιών μαρτύρων. Στη δεύτερη μέθοδο (Μέθοδος 2) πραγματοποιήθηκε ένα υπόδειγμα γραμμικής παλινδρόμησης με εξαρτημένη μεταβλητή το σκορ του ερωτηματολογίου και ανεξάρτητες την ηλικία (≤ 32 , 33-41, ≥ 42 ετών), το φύλο (άντρα, γυναίκα) και το επίπεδο εκπαίδευσης (δευτεροβάθμια, τριτοβάθμια). Τα φυσιολογικά γνωστικά όρια για κάθε συνδυασμό των κατηγοριών (π.χ. άντρες, 33-41 ετών, τριτοβάθμιας εκπαίδευσης) υπολογίστηκαν με βάση τη μέση προβλεπόμενη τιμή σκορ του ερωτηματολογίου από το μοντέλο με βάση την εξίσωση: Predicted Mean-1.65*SD (residual), όπου Predicted Mean η μέση προβλεπόμενη από το μοντέλο τιμή και όπου SD (residual) η τυπική απόκλιση των υπολειμμάτων του γραμμικού μοντέλου. Από τις δύο μεθόδους επιλέχθηκε εκείνη με την καλύτερη διαγνωστική ακρίβεια.

Η αναγνώριση των ασθενών με ηλεκτροφυσιολογικά βεβαιωμένη ΓΔ (ΗΦΓΔ) έγινε με τις ίδιες μεθόδους (1 και 2) με τη διαφορά ότι στο μοντέλο γραμμικής παλινδρόμησης, λόγω του μικρού δείγματος των υγιών ($N=51$), έγινε έλεγχος μόνο ως προς την εκπαίδευση που βρέθηκε να διαφέρει μεταξύ ασθενών και υγιών μαρτύρων που υπεβλήθησαν σε ηλεκτροφυσιολογικό έλεγχο. Η επιλογή των δεικτών

ηλεκτροφυσιολογικού ελέγχου έγινε βάσει των διαφορών των υγιών και των ασθενών.

Ο υπολογισμός του συνολικού σκορ των γνωστικών λειτουργιών έγινε με το μέσο όρο των σταθμισμένων Z σκορ των ερωτηματολογίων SDMT, CVLT-II και BVMTR. Τα Z σκορ υπολογίστηκαν από το συνολικό δείγμα ασθενών και υγιών (N=268) με βάση της εξίσωση $Z = (\text{Μετρούμενη τιμή} - \text{Μέσος Όρος δείγματος}) / \text{Τυπική Απόκλιση δείγματος}$. Αρνητικές τιμές υποδηλώνουν μικρότερα του μέσου όρου σκορ, ενώ οι μεγαλύτερες τιμές υποδηλώνουν καλύτερη γνωστική λειτουργία.

Ο έλεγχος της διαγνωστικής ακρίβειας των γνωστικών εκτιμήσεων (νευροψυχολογικών και ηλεκτροφυσιολογικών) για τη διάκριση των φυσιολογικών ατόμων και των ασθενών με ΣκΠ έγινε με βάση την ανάλυση receiver operating characteristic curve (ROC curve) με τη μηδενική υπόθεση ότι η περιοχή κάτω από την καμπύλη (Area Under the Curve, AUC) είναι ίση με 0.5. Τα όρια με τη μέγιστη ευαισθησία και ειδικότητα υπολογίστηκαν με βάση τη μέγιστη απόσταση δ σύμφωνα με τον τύπο: $\delta = (1 - \text{ειδικότητα} - \text{ευαισθησία}) / 2^{0.5}$.

Οι σύγκριση των σκορ του νευροψυχολογικού ελέγχου και των ηλεκτροφυσιολογικών παραμέτρων ανάμεσα στις ομάδες με ή χωρίς ΓΔ έγινε με τη βοήθεια του τεστ ANCOVA (Analysis of Covariance) με έλεγχο ως προς τον παράγοντα αλληλεπίδρασης ομάδα*εκπαίδευση (οι ανεξάρτητες μεταβλητές ήταν ομάδα, εκπαίδευση και ομάδα*εκπαίδευση) με την εκπαίδευση κωδικοποιημένη ως δίτιμη μεταβλητή (0=δευτεροβάθμια, 1=τριτοβάθμια). Η ANCOVA είναι ανθεκτική δοκιμασία στη μη κανονικότητα, οπότε εφαρμόστηκε και στην περίπτωση που τα άτομα στις ομάδες ήταν λιγότερα από 30. Χρησιμοποιήθηκε το Sidak post-hoc test για την περίπτωση που υπήρχαν πάνω από 2 ομάδες.

Ο έλεγχος των απεικονιστικών προσδιοριστικών παραγόντων των νευροψυχολογικών και ηλεκτροφυσιολογικών μετρήσεων έγινε αρχικά με τη βοήθεια του μονοπαραγοντικού δείκτη Pearson's rho (με και χωρίς έλεγχο για ηλικία) και στη συνέχεια με τη βοήθεια μοντέλων σταδιακής ιεραρχικής γραμμικής παλινδρόμησης με ανεξάρτητες μεταβλητές τους δείκτες από αυτές τις μετρήσεις. Ως βασικοί ανεξάρτητοι παράγοντες στο πρώτο στάδιο θεωρήθηκαν η ηλικία και η εκπαίδευση. Στο δεύτερο στάδιο έγινε εισαγωγή του απεικονιστικού δείκτη (ένας κάθε φορά) και υπολογιζόταν η τυχόν σημαντική συνεισφορά του στο μοντέλο. Στο κείμενο θα παρουσιαστούν μόνο οι στατιστικοί σημαντικοί απεικονιστικοί δείκτες για χάριν συντομίας. Τα μέτρα που θα παρουσιαστούν θα είναι το R^2 που αξιολογεί το ποσοστό

ερμηνείας της ανεξάρτητης μεταβλητής, τη μεταβολή R^2 στο δεύτερο στάδιο και το κανονικοποιημένο συντελεστή beta (sbeta: standardized beta) που είναι μέτρο της συνεισφοράς κάθε ανεξάρτητης μεταβολής στην εξαρτημένη. Μέτρα ακρίβειας (π.χ. Cook's απόσταση, κανονικοποιημένη Dfbeta) και γενίκευσης (έλεγχος συν-γραμμικότητας με το δείκτη VIF και ανοχής, ομοσκεδαστικότητα, το τεστ Durbin-Watson) χρησιμοποιήθηκαν για την αξιολόγηση των μοντέλων.

Ο έλεγχος συγχυτικών επιδράσεων έγινε με την εισαγωγή στα κύρια γραμμικά μοντέλα παλινδρόμησης του παράγοντα προς διερεύνηση. Η απώλεια της στατιστικής σημαντικότητας στο δείκτη στόχο (στην προκειμένη του απεικονιστικού) έχει 3 πιθανές εξηγήσεις: διαμεσολαβητικός ρόλος συγχυτικού παράγοντα (συγχυτικός στατιστικά σημαντικός και απεικονιστικός δείκτης μη σημαντικός), τροποποιητικός ρόλος (στατιστικά σημαντική μόνο η αλληλεπίδραση απεικονιστικού δείκτη*συγχυτικού παράγοντα) ή σημαντική συν-γραμμικότητα (κανένα παράγοντας δεν είναι στατιστικά σημαντικός).

Ο έλεγχος του τροποποιητικού όλου του εγκεφαλικού αποθέματος έγινε με τη βοήθεια ιεραρχικών μοντέλων γραμμικής παλινδρόμησης ελέγχοντας σταδιακά το ρόλο του παράγοντα αλληλεπίδρασης του παράγοντα διόρθωσης (scaling factor, SF) όπως μετρήθηκε με τη μέθοδο SIENAX με τους απεικονιστικούς δείκτες που βρέθηκαν σημαντικοί για τη συνολική γνωστική λειτουργία.

Το επίπεδο σημαντικότητας ήταν το $p=0.05$. Όλες οι αναλύσεις έγιναν με τη βοήθεια του προγράμματος SPSS v22.0 για Windows (Chicago IL).

6 Αποτελέσματα

6.1 Περιγραφικά στοιχεία του δείγματος

Όπως φαίνεται από τον Πίνακα 4, η ομάδα των ασθενών και ομάδα των υγείων είχαν παρόμοια ηλικία (μέσος όρος γύρω στα 40 έτη ζωής, με μεγάλο εύρος από 20 έως και 67 ετών) και φύλο (κυρίως γυναίκες). Όπως φαίνεται, η ομάδα των υγείων αποτελούταν από περισσότερα άτομα τριτοβάθμιας εκπαίδευσης από ότι η ομάδα των ασθενών ($p=0.036$). Για την διακρίβωση της ΓΔ στους ασθενείς χρησιμοποιήθηκαν επιπλέον 156 υγιείς της κοινότητας με μέση ηλικία 36.2 ± 8.8 έτη, κυρίως άντρες

(N=95, 60.9%), τριτοβάθμιας εκπαίδευσης (N=133, 85.3%) και κυρίως εργαζόμενους (N=150, 96.2%) (βλ. αναλύσεις παρακάτω).

Πίνακας 4 Περιγραφικά στοιχεία εξομοίωσης του δείγματος

	Ασθενείς (N=61)	Υγιείς με ΗΦ (N=51)	Σημαντικότητα (p value)
Μέση Ηλικία (έτη) ± ΤΑ (εύρος)	41.8 ± 10.6 (21-67)	38.7 ± 9.2 (20-57)	0.11 ¹
Γυναίκες, N (%)	44 (72.1)	41 (80.4)	0.43 ²
Τριτοβάθμια εκπαίδευση, N (%)	46 (75.4)	47 (92.2)	0.036 ²

ΗΦ: Ηλεκτροφυσιολογική μέτρηση (δηλ. P300 κύμα), ΤΑ: Τυπική απόκλιση

¹Student's t-test, ²Chi-square test (Yates διόρθωση)

6.2 Περιγραφικά στοιχεία σχετιζόμενα με τη ΣκΠ στους ασθενείς

Όπως φαίνεται στον Πίνακα 5, οι ασθενείς είχαν τη διάγνωση της ΣκΠ κατά μέσο όρο περίπου 10 έτη, είχαν εμφανίσει ένα μέσο όρο 7 περίπου υποτροπών μέχρι τη στιγμή της αξιολόγησης και είχαν σχετικά μικρό βαθμό αναπηρίας (μέσος όρος EDSS = 2.2 εύρος: 0-6.0).

Πίνακας 5 Περιγραφικά στοιχεία σχετιζόμενα με τη νόσο στους ασθενείς με ΣκΠ

	Μέσος Όρος	Διάμεσος	Τυπική Απόκλιση	Εύρος
Διάρκεια Νόσου (μήνες)	137.9	120	83.9	16-324
Αριθμός υποτροπών από έναρξη	7.2	4	8.3	1-44
EDSS	2.2	1.5	1.9	0-6.0

EDSS: Expanded Disability Status Scale

Ο Πίνακας 6 εμφανίζει το ιστορικό της φαρμακευτικής αγωγής των ασθενών. Η πλειοψηφία των ασθενών ελάμβαναν ανοσοτροποποιητική αγωγή τη στιγμή της αξιολόγησης (82%), με μεγαλύτερη αντιπροσώπευση του φαρμάκου fingolimod (27.9%). Η μέση διάρκεια λήψης της τελευταίας ανοσοτροποποιητικής αγωγής ήταν

54.3 ± 56.7 μήνες (εύρος 1-270 μήνες). Ένας ικανός αριθμός ασθενών έπαιρναν φάρμακα ως συμπτωματική αγωγή (π.χ. μπακλοφαίνη, αντικαταθλιπτικά, βενζοδιαζεπίνες κ.α.).

Πίνακας 6 Φαρμακευτικό ιστορικό των ΣκΠ ασθενών του δείγματος

	Αριθμός Ασθενών	Ποσοστό Ασθενών (%)
Λήψη ATA	50	82
Τύπος ATA		
Fingolimod	17	27.9
IFNb-1a, υποδορίως	12	19.7
IFNb-1a, ενδομυϊκώς	5	8.2
IFNb-1b, υποδορίως	8	13.1
Glatiramer acetate	4	6.6
Natalizumab	2	3.3
Dimethyl fumarate	1	1.6
Azathioprine	1	1.6
Συμπτωματική αγωγή	24	39.4

ATA: Ανοσοτροποποιητική αγωγή

6.3 Η αναγνώριση των ΣκΠ ασθενών με ΓΔ με βάση το εργαλείο BICAMS

Όπως φαίνεται στο Πίνακα 7, οι ασθενείς είχαν στατιστικά σημαντικά χαμηλότερα σκορ σε όλες τις γνωστικές εκτιμήσεις της μελέτης σε σχέση με τους υγιείς.

Πίνακας 7 Οι γνωστικές μετρήσεις σε ασθενείς με ΣκΠ και στους υγιείς

	Ασθενείς (N=61)	Υγιείς (N=207)	Σημαντικότητα (p value)¹
Συνολικό σταθμισμένο σκορ γνωστικών λειτουργιών	-0.45 ± 0.99	0.13 ± 0.68	<0.0001*
SDMT	46.56 ± 15.27	52.95 ± 14.20	0.004*
Σταθμισμένο SDMT	-0.34 ± 1.04	0.10 ± 0.97	0.002*
CVLT-II	57.62 ± 12.81	63.10 ± 9.23	0.003*
Σταθμισμένο CVLT-II	-0.41 ± 1.23	0.12 ± 0.89	0.003*
BVMT-R	23.69 ± 8.41	28.94 ± 5.76	<0.0001*
Σταθμισμένο BVMT-R	-0.60 ± 1.24	0.17 ± 0.85	<0.0001*

Οι τιμές του πίνακα αντιπροσωπεύουν μέσες τιμές ± τυπικές αποκλίσεις.

ΓΔ: Γνωστική διαταραχή, SDMT: Symbol Digit Modality Test, CVLT-II: California Verbal Learning Test, BVMT-R: Brief Visuospatial Memory Test-Revised ¹Student's t test *p≤0.05

Η αναγνώριση των ασθενών με ΓΔ έγινε με δύο μεθόδους υπολογισμού των κατώτερων 5% εκατοστημορίων, όπως αυτές περιγράφονται στο τμήμα της στατιστικής ανάλυσης. Όπως φαίνεται από τον Πίνακα 8, η μέθοδος με τη βοήθεια του μοντέλου γραμμικής παλινδρόμησης που βασίστηκε στην ηλικία, το φύλο και την εκπαίδευση (Μέθοδος 2) αναγνώρισε περισσότερους ασθενείς με ΓΔ από ότι η μέθοδος (Μέθοδος 1) με απευθείας υπολογισμό των 5% εκατοστημορίων από το δείγμα των υγιών μαρτύρων (N=207). Έτσι με βάση τη Μέθοδο 2 27 (44.3%) ασθενείς αναγνωρίστηκαν με ΓΔ στο συνολικό δείγμα των ασθενών, έναντι 25 (41%) της Μεθόδου 1. Για τις επόμενες αναλύσεις χρησιμοποιήθηκαν οι ασθενείς με ΓΔ βάσει της Μεθόδου 2.

Πίνακας 8 Αναγνώριση των ΣκΠ ασθενών με ΓΔ βάσει δύο μεθόδων¹

		Μέθοδος 2	
		ΝΑΙ ΓΔ	ΟΧΙ ΓΔ
Μέθοδος 1	ΝΑΙ ΓΔ	24	1
	ΟΧΙ ΓΔ	3	33

ΓΔ: Γνωστική Διαταραχή

¹Για την περιγραφή των Μεθόδων 1 και 2, βλ. τμήμα στατιστικής ανάλυσης.

Όπως φαίνεται στο Πίνακα 9 οι ασθενείς με ΓΔ σημείωσαν χειρότερα σκορ σε όλους τους γνωστικούς τομείς που αξιολογεί το ερωτηματολόγιο BICAMS. Από τον αριθμό των ασθενών με παθολογικά σκορ βάσει των σταθμισμένων προς την ηλικία, το φύλο και την εκπαίδευση 5% ορίων, προκύπτει ότι οι περισσότεροι ασθενείς βρέθηκαν με παθολογικές τιμές στην οπτικοχωρική μνήμη (N=19, 31.2%), λιγότεροι στην λεκτική μνήμη (N=15, 24.6%) και ακόμα λιγότεροι στην ταχύτητα επεξεργασίας των πληροφοριών (N=6, 9.8%).

Πίνακας 9 Οι γνωστικές μετρήσεις στους ΣκΠ ασθενείς με και χωρίς ΓΔ

	Με ΓΔ (N=27)	Χωρίς ΓΔ (N=34)	Σημαντικότητα (p value) ²
Συνολικό σταθμισμένο σκορ γνωστικών λειτουργιών	-1.22 ± 0.85	0.16 ± 0.59	<0.0001*
SDMT	38.11 ± 14.30	53.26 ± 12.60	<0.0001*

Σταθμισμένο SDMT	-0.92 ± 0.97	0.12 ± 0.86	<0.0001*
Παθολογικό SDMT ¹ (αριθμός ασθενών)	6	0	0.005*
CVLT-II	49 ± 12.47	64.47 ± 8.17	<0.0001*
Σταθμισμένο CVLT-II	-1.24 ± 1.20	0.25 ± 0.79	<0.0001*
Παθολογικό CVLT-II ¹ (αριθμός ασθενών)	15	0	<0.0001*
BVMT-R	17.52 ± 7.66	28.59 ± 5.14	<0.0001*
Σταθμισμένο BVMT-R	-1.50 ± 1.13	0.12 ± 0.76	<0.0001*
Παθολογικό BVMT-R ¹ (αριθμός ασθενών)	19	0	<0.0001*

Οι τιμές του πίνακα αντιπροσωπεύουν μέσες τιμές ± τυπικές αποκλίσεις.

ΓΔ: Γνωστική διαταραχή, SDMT: Symbol Digit Modality Test, CVLT-II: California Verbal Learning Test, BVMT-R: Brief Visuospatial Memory Test-Revised

¹Βάσει των σταθμισμένων ως προς την ηλικία, το φύλο και την εκπαίδευση κατώτερων 5% ορίων σε δείγμα υγιών μαρτύρων (N=207)

²Mann-Whitney U test για τις ποσοτικές μεταβλητές, Fisher exact test για τις κατηγορικές *p≤0.05

6.4 Αναγνώριση των ΣκΠ ασθενών με ηλεκτροφυσιολογικά βεβαιωμένη ΓΔ

Όπως φαίνεται στον Πίνακα 10 οι ασθενείς είχαν σημαντικά μειωμένα P300 ύψη, αυξημένη P300 χρονοκαυστέρηση και χρόνο αντίδρασης από ότι οι υγιείς.

Πίνακας 10 Οι ηλεκτροφυσιολογικοί δείκτες του κύματος P300 σε ασθενείς και υγιείς

	Ασθενείς (N=58)	Υγιείς (N=51)	Σημαντικότητα (p value)
P300 ύψος (μV)	6.75 ± 4.44	9.4 ± 3.11	0.001*
P300 χρονο/ση (ms)	345.31 ± 39.42	310.87 ± 16.6	<0.0001*
Fz P300 ύψος (μV)	7.45 ± 4.49	9.95 ± 3.52	0.002*
Fz P300 χρονο/ση (ms)	347.08 ± 40.75	311.24 ± 16.36	<0.0001*
Cz P300 ύψος (μV)	7.33 ± 4.79	9.91 ± 3.5	0.002*
Cz P300 χρονο/ση (ms)	345.19 ± 39.45	310.94 ± 16.66	<0.0001*
Pz P300 ύψος (μV)	5.45 ± 4.57	8.33 ± 3.4	<0.0001*
Pz P300 χρονο/ση (ms)	343.67 ± 38.91	310.43 ± 17.15	<0.0001*
Χρόνος Α/σης (ms)	395.24 ± 54.89	355.52 ± 28.65	<0.0001*

Οι τιμές του πίνακα αντιπροσωπεύουν μέσες τιμές ± τυπικές αποκλίσεις.

¹Student's t-test, *p≤0.05

Στη συνέχεια υπολογίστηκαν τα 5% όρια (κατώτερα για το ύψος και ανώτερα για την χρονοκαυστέρηση) βάσει των δειγματικών δεδομένων των υγιών (βλ. στατιστική ανάλυση για Μέθοδο 1) και αναγνωρίστηκαν οι ασθενείς με φυσιολογικούς ή

παθολογικούς ηλεκτροφυσιολογικούς δείκτες (π.χ. παθολογικό ή φυσιολογικό Fz ύψος, παθολογική ή φυσιολογική Cz χρονοκαθυστέρηση κτλ). Το ίδιο έγινε με τη Μέθοδο 2 χρησιμοποιώντας ένα μοντέλο γραμμικής παλινδρόμησης με έλεγχο ως προς το επίπεδο εκπαίδευσης. Λόγω ότι οι ασθενείς διέφεραν σημαντικά από τους υγιείς σε όλους τους ηλεκτροφυσιολογικούς δείκτες, ως ΗΦΓΔ ορίστηκε η ανίχνευση παθολογικών τιμών στο μέσο ύψος ή/και στη μέση χρονοκαθυστέρηση. Με βάση τον Πίνακα 11, η Μέθοδος 2 κατάφερε να ανιχνεύσει περισσότερους ασθενείς με ΗΦΓΔ (39 έναντι 37 της Μεθόδου 1) και είναι αυτή που θα χρησιμοποιηθεί για τις περαιτέρω αναλύσεις.

Πίνακας 11 Αναγνώριση των ΣκΠ ασθενών με ηλεκτροφυσιολογικά βεβαιωμένη ΓΔ (ΗΦ-ΓΔ) βάσει δύο μεθόδων¹

		Μέθοδος 2	
		ΝΑΙ ΗΦ-ΓΔ	ΟΧΙ ΗΦ-ΓΔ
Μέθοδος 1	ΝΑΙ ΗΦ-ΓΔ	37	0
	ΟΧΙ ΗΦ-ΓΔ	2	19

¹Για την περιγραφή των Μεθόδων 1 και 2, βλ. τμήμα στατιστικής ανάλυσης.

Όπως φαίνεται στον Πίνακα 12, σε όλες τις μετρήσεις πέρα από το ύψος του P300 στο Pz, σημειώθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των ασθενών με ΗΦΓΔ σε σύγκριση με τους ασθενείς χωρίς. Επίσης διαφαίνεται ότι η χρονοκαθυστέρηση P300 ήταν πιο συχνά παθολογική έναντι του P300 ύψους (31 vs. 18 ή 53.4% vs. 31%). Συνολικά 10 (17.2%) ασθενείς είχαν παθολογικό ύψος και χρονοκαθυστέρηση, 21 (36.2%) ασθενείς είχαν μόνο παθολογική χρονοκαθυστέρηση και μόλις 8 (13.8%) μόνο παθολογικό ύψος.

Πίνακας 12 Ηλεκτροφυσιολογικές μετρήσεις σε ασθενείς με και χωρίς ηλεκτροφυσιολογικά βεβαιωμένη ΓΔ (ΗΦΓΔ)

	Με ΗΦΓΔ (N=39)	Χωρίς ΗΦΓΔ (N=19)	Σημαντικότητα (p value) ^{1,2}
P300 ύψος (μV)	6.11 ± 4.66	8.04 ± 3.72	0.031*
P300 χρονο/ση (ms)	359.71 ± 39.15	315.76 ± 17.71	<0.0001*

Fz P300 ύψος (μV)	6.74 ± 4.65	8.9 ± 3.85	0.016*
Fz P300 χρονο/ση (ms)	362.02 ± 40.37	316.41 ± 18.42	<0.0001*
Cz P300 ύψος (μV)	6.51 ± 4.92	9.02 ± 4.13	0.019*
Cz P300 χρονο/ση (ms)	359.66 ± 39.08	315.48 ± 17.9	<0.0001*
Pz P300 ύψος (μV)	5.08 ± 4.85	6.21 ± 3.93	0.205
Pz P300 χρονο/ση (ms)	357.45 ± 39.16	315.38 ± 17.31	<0.0001*
Χρόνος Α/σης (ms)	407.38 ± 53.04	370.33 ± 51.25	<0.0001*
Παθολογικό P300 ύψος	18	0	<0.0001*
Παθολογική P300 χρονοκαθυστέρησης	31	0	<0.0001*

Οι τιμές του πίνακα αντιπροσωπεύουν μέσες τιμές ± τυπικές αποκλίσεις.

¹Mann-Whitney U test, ²Fisher exact test, *p≤0.05

6.5 Διερεύνηση της συνεισφοράς του ύψους και της χρονοκαθυστέρησης του κύματος P300 στις γνωστικές λειτουργίες

Με βάση τον Πίνακα 13, οι ασθενείς με παθολογική χρονοκαθυστέρηση δεν διέφεραν σημαντικά ως προς το νευροψυχολογικό έλεγχο. Αντίθετα οι ασθενείς με παθολογικό ύψος είχαν σημαντικά μικρότερη βαθμολογία στη λεκτική και οπτικοχωρική μνήμη και στο συνολικό γνωστικό σκορ.

Πίνακας 13 Το ύψος και η χρονοκαθυστέρηση P300 σε σχέση με το νευροψυχολογικό έλεγχο στους ασθενείς με ΣκΠ

	SDMT	CVLT-II	BVMT-R	Συνολικό Γνωστικό Σκορ
Παθολογικό χρο/ση P300 (N=31)	46.2 ± 15.8	57.5 ± 13.5	22.03 ± 8.6	-0.54 ± 1.06
Φυσιολογικό χρο/ση P300 (N=27)	46.4 ± 14.2	57.3 ± 12.6	25.7 ± 7.8	-0.36 ± 0.91
Σημ. (τιμή p)	0.925	0.944	0.103	0.498
Παθολογικό ύψος P300 (N=18)	42.6 ± 16.5	50.3 ± 15	18.6 ± 9	-1.02 ± 1.17
Φυσιολογικό ύψος P300 (N=40)	48 ± 14.1	60.6 ± 10.7	26.1 ± 7	-0.21 ± 0.79
Σημ. (τιμή p)	0.434	0.008*	0.003*	0.011*

Οι τιμές του πίνακα αντιπροσωπεύουν μέσες τιμές ± τυπικές αποκλίσεις.

SDMT: Symbol Digit Modality Test, CVLT-II: California Verbal Learning Test, BVMT-R: Brief Visuospatial Memory Test-Revised

¹Mann-Whitney U test, *p≤0.005

6.6 Σύγκριση των νευροψυχολογικών και των νευροφυσιολογικών μετρήσεων

Όπως φαίνεται στον Πίνακα 14, το 34.5% του δείγματος των ασθενών επιβεβαιώθηκαν με ΓΔ και με τις δύο μεθόδους, 32.8% μόνο με την ηλεκτροφυσιολογική εκτίμηση και 10.3% μόνο με τη νευροψυχολογική εκτίμηση. Ο βαθμός συμφωνίας της νευροψυχολογικής και ηλεκτροφυσιολογικής εκτίμησης της γνωστικής λειτουργίας στους ασθενείς με ΣκΠ ήταν 56.9% (33 στους 58 ασθενείς).

Αν και η διαφορά των δύο μεθόδων δεν ήταν στατιστικά σημαντική ($p=0.26$) και ο βαθμός συμφωνίας ήταν μικρός (τιμή kappa=0.168, $p=0.157$), διαφαίνεται ότι ο ηλεκτροφυσιολογικός έλεγχος είναι πιο ευαίσθητος στην αναγνώριση παθολογικής γνωστικής ικανότητας στους ασθενείς με ΣκΠ, έναντι του νευροψυχολογικού.

Πίνακας 14 Σύγκριση της συχνότητας της ΓΔ ανάλογα με τη μέθοδο εκτίμησης

		Νευροφυσιολογική Εκτίμηση	
		ΝΑΙ ΗΦΓΔ	ΟΧΙ ΗΦΓΔ
Νευροψυχολογική Εκτίμηση	ΝΑΙ ΓΔ	20 (34.5%)	6 (10.3%)
	ΟΧΙ ΓΔ	19 (32.8%)	13 (22.4%)

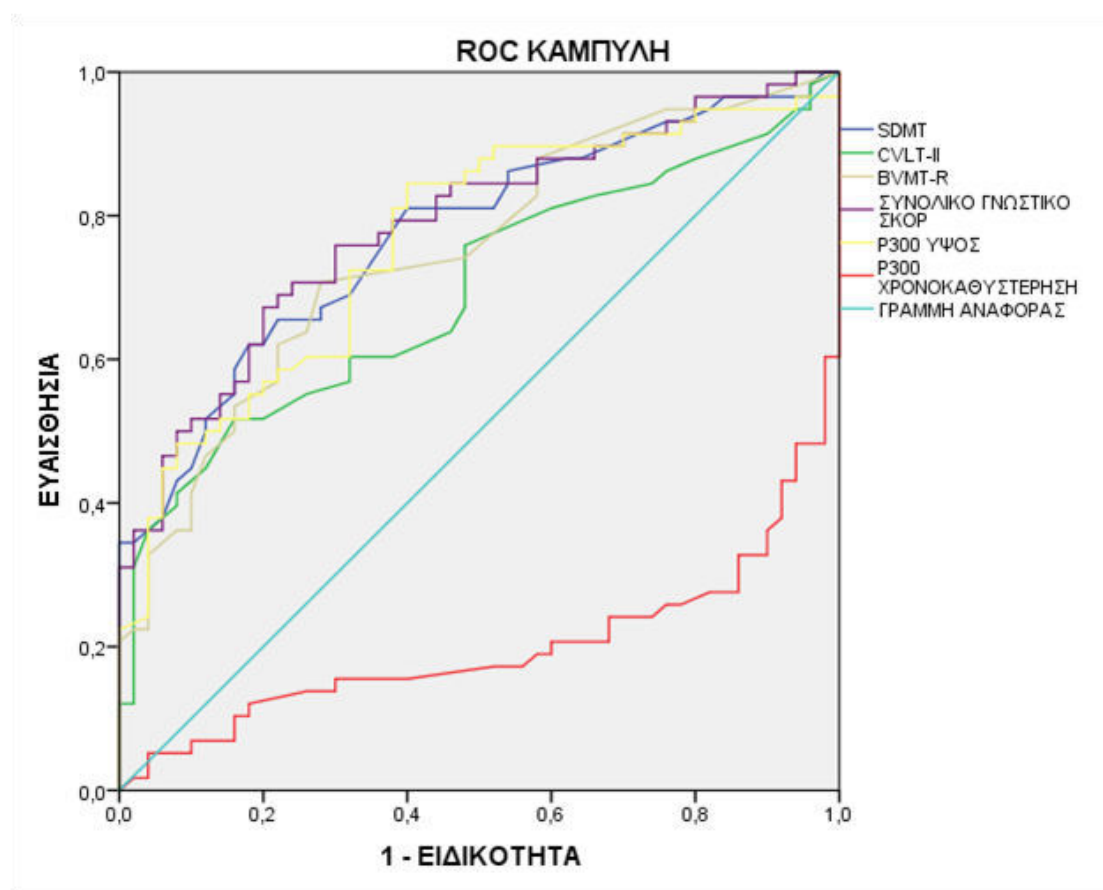
ΓΔ: Γνωστική διαταραχή, ΗΦΓΔ: Ηλεκτροφυσιολογικά βεβαιωμένη ΓΔ

Όπως φαίνεται στον Πίνακα 15 και την Εικόνα 8, όλες οι νευροψυχολογικές και νευροφυσιολογικές μετρήσεις διέκριναν με σημαντική ακρίβεια τους ασθενείς από τους υγιείς. Τη μεγαλύτερη διαγνωστική ακρίβεια σημείωσε η P300 χρονοκαθυστέρηση, ακολουθούμενη από το P300 ύψος. Τη μεγαλύτερη ευαισθησία είχε το ύψος P300 και τη μεγαλύτερη ειδικότητα η P300 χρονοκαθυστέρηση. Ο συνδυασμός ύψους και χρονοκαθυστέρησης P300 (δηλ. ύψος $\leq 8.92\mu V$ ή/και χρονοκαθυστέρηση $\geq 329.42ms$) έχει ευαισθησία, ειδικότητα και διαγνωστική ακρίβεια 93.1%, 56.7% και 76.1%, αντιστοίχως. Συμπεραίνεται ότι ο ηλεκτροφυσιολογικός έλεγχος είναι πιο ευαίσθητος και ειδικός από τον νευροψυχολογικό έλεγχο για τη διάκριση υγείων και ασθενών.

Πίνακας 15 Διαγνωστική ακρίβεια νευροψυχολογικών και νευροφυσιολογικών μετρήσεων για τη διάκριση υγείων-ασθενών

	AUC ¹	Τυπικό Σφάλμα ¹	Σημαντικότητα (p τιμή ¹)	Ευαισθησία (%)	Ειδικότητα (%)	Διαγνωστική Ακρίβεια (%)	Παθολογικό Όριο
SDMT	0.774	0.044	<0.0001*	62.1	82	70.5	≤50
CVLT-II	0.694	0.051	0.001*	51.7	84	65.8	≤58
BVMT-R	0.749	0.047	<0.0001*	70.7	72	71.4	≤29
Γνωστικό Σκορ	0.786	0.043	<0.0001*	70.7	76	71.4	≤0.075
P300 ύψος	0.764	0.046	<0.0001*	84.5	60	72.4	≤8.92(μV)
P300 χρονο/ση	0.799	0.044	<0.0001*	67.2	90.2	78	≥329.42(ms)

¹Ανάλυση με καμπύλες ROC (μηδενική υπόθεση AUC=0.5), *p≤0.05



Εικόνα 8 Καμπύλες ROC για τη διάκριση μεταξύ ασθενών και υγείων μαρτύρων

Όπως φαίνεται στον Πίνακα 16, υπάρχει σημαντική θετική συσχέτιση μεταξύ του ύψους του P300 και των νευροψυχολογικών επιδόσεων και αρνητική συσχέτιση με

την χρονοκαθυστέρηση, μετά τον έλεγχο για την ηλικία, το φύλο και την εκπαίδευση στο σύνολο των ατόμων (υγιών και ασθενών) της μελέτης. Μοναδική εξαίρεση είναι οι μη σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ της Pz P300 χρονοκαθυστέρησης και του τεστ CVLT-II για τη λεκτική μνήμη.

Πίνακας 16 Συσχετίσεις μεταξύ νευροψυχολογικών και νευροφυσιολογικών δεικτών στο σύνολο των ασθενών και μαρτύρων¹

	SDMT	CVLT-II	BVMT-R	Συνολικό Γνωστικό Σκορ
Fz ύψος	0.259* (0.008)	0.345* (<0.0001)	0.288* (0.003)	0.361* (<0.0001)
Fz χρονο/ση	-0.246* (0.012)	-0.134 (0.172)	-0.307* (0.001)	-0.278* (0.004)
Cz ύψος	0.311* (0.001)	0.371* (<0.0001)	0.376* (<0.0001)	0.429* (<0.0001)
Cz χρονο/ση	-0.231* (0.018)	-0.132 (0.179)	-0.313* (0.001)	-0.275* (0.005)
Pz ύψος	0.292* (0.003)	0.312* (0.0001)	0.350* (<0.0001)	0.387* (<0.0001)
Pz χρονο/ση	-0.203* (0.038)	-0.111 (0.258)	-0.271* (0.005)	-0.238* (0.015)
P300 ύψος	0.304* (0.002)	0.362* (<0.0001)	0.358* (<0.0001)	0.415* (<0.0001)
P300 χρονο/ση	-0.228* (0.019)	-0.127 (0.197)	-0.299* (0.002)	-0.265* (0.006)
Χρόνος Α/σης	-0.305* (0.002)	-0.402* (<0.0001)	-0.284* (0.003)	-0.399* (<0.0001)

SDMT: Symbol Digit Modality Test, CVLT-II: California Verbal Learning Test, BVMT-R: Brief Visuospatial Memory Test-Revised

¹Pearson's rho μετά από έλεγχο για την ηλικία, το φύλο και την εκπαίδευση. Οι τιμές στην παρένθεση αντιπροσωπεύουν το επίπεδο σημαντικότητας p.

*p≤0.05

6.7 Συγκρίσεις μεταξύ των ασθενών με και χωρίς ΓΔ και των υγιών για τις μετρήσεις της μελέτης

Στους παρακάτω Πίνακες φαίνονται οι διαφορές μεταξύ ασθενών με ή χωρίς ΓΔ και με ή χωρίς ηλεκτροφυσιολογικά βεβαιωμένη ΓΔ (ΗΦΓΔ) σε σχέση με τους υγιείς μάρτυρες.

Όσο αφορά τις συγκρίσεις μεταξύ ασθενών και μαρτύρων στατιστικά σημαντικές διαφορές βρέθηκαν για την εκπαίδευση (περισσότεροι υγιείς με τριτοβάθμια εκπαίδευση) και την εργασία (περισσότεροι υγιείς ήταν εργαζόμενοι).

Όσο αφορά τη σύγκριση των μαρτύρων με τους ασθενείς χωρίς ΓΔ στατιστικά σημαντικές διαφορές βρέθηκαν μόνο για την εργασία (περισσότεροι υγιείς ήταν εργαζόμενοι). Όσο αφορά τη σύγκριση των μαρτύρων με τους ασθενείς με ΓΔ στατιστικά σημαντικές διαφορές βρέθηκαν για την εκπαίδευση (περισσότεροι υγιείς με τριτοβάθμια εκπαίδευση), την εργασία (περισσότεροι υγιείς ήταν εργαζόμενοι), το

στρες, το άγχος και την κατάθλιψη (μεγαλύτερα σκορ σε ασθενείς με ΓΔ). Όσο αφορά τη σύγκριση ασθενών με και χωρίς ΓΔ στατιστικά σημαντικές διαφορές βρέθηκαν για τον αριθμό των υποτροπών (μεγαλύτερος σε ασθενείς με ΓΔ), την αναπηρία (μεγαλύτερη σε ασθενείς με ΓΔ), τη λήψη συμπτωματικής αγωγής (πιο συχνή στους ασθενείς με ΓΔ), τη σωματική κόπωση, το στρες, το άγχος και την κατάθλιψη (μεγαλύτερα σε ασθενείς με ΓΔ).

Όσο αφορά τη σύγκριση των μαρτύρων με τους ασθενείς χωρίς ΗΦΓΔ στατιστικά σημαντικές διαφορές βρέθηκαν μόνο για την πνευματική κόπωση (οι ασθενείς ανέφεραν μικρότερη πνευματική κόπωση από ότι οι υγιείς). Όσο αφορά τη σύγκριση των μαρτύρων με τους ασθενείς με ΗΦΓΔ στατιστικά σημαντικές διαφορές βρέθηκαν μόνο για την εργασία (περισσότεροι υγιείς ήταν εργαζόμενοι). Τέλος, όσο αφορά τη σύγκριση ασθενών με και χωρίς ΗΦΓΔ στατιστικά σημαντικές διαφορές βρέθηκαν για την αναπηρία και τη σωματική κόπωση (μεγαλύτερα σε ασθενείς με ΗΦΓΔ).

Πίνακας 17 Συγκρίσεις μεταξύ ασθενών (με ή χωρίς ΓΔ) και μαρτύρων για τις μετρήσεις της μελέτης

	Υγιείς (N=51)	ΣκΠ (N=61)	ΣκΠ χωρίς ΓΔ (N=34)	ΣκΠ με ΓΔ (N=27)	Σημαντικότητα (τιμή p) ¹
Ηλικία (έτη)	38.7 ± 9.2	41.8 ± 10.6	39.8 ± 10.4	44.3 ± 10.6	α. 0.106 [§] β. 0.611 [§] γ. 0.034* [#] δ. 0.098 [#]
Γυναίκες	41, (80.4)	44, (72.1)	23, (67.6)	21, (77.8)	α. 0.426 [¥] β. 0.281 [¥] γ. 1.0 [¥] δ. 0.556 [¥]
Τριτοβάθμια Εκπαίδευση	47, (92.2)	46, (75.4)	28, (82.4)	18, (66.7)	α. 0.036 * [¥] β. 0.303 [¥] γ. 0.011 ** [¥] δ. 0.265 [¥]
Εργαζόμενοι	44, (86.3)	33, (54.1)	20, (58.8)	13, (48.1)	α. 0.001 ** [¥] β. 0.009 ** [¥] γ. 0.001 ** [¥] δ. 0.567 [¥]
Διάρκεια νόσου (μήνες)	-	137.9 ± 83.9	122.9 ± 80.8	156.8 ± 85.4	δ. 0.096 [#]
Υποτροπές	-	7.2 ± 8.3	4.4 ± 4.5	10.7 ± 10.4	δ. 0.002 ** [#]
EDSS	-	2.2 ± 1.9	1.6 ± 1.6	3 ± 2	δ. 0.006 ** [#]
ATA	-	50, (82)	28, (82.4)	22, (81.5)	δ. 1.0 [¥]
ΣΑ	-	24, (39.3)	5, (14.7)	19, (70.4)	δ. <0.0001 ** [¥]
Σωματική κόπωση (mm)	50.6 ± 26.3	50.7 ± 26.3	41.3 ± 24.4	62.5 ± 24.2	α. 0.984 [§] β. 0.105 [§] γ. 0.033* [#] δ. 0.003 ** [#]
Πνευματική κόπωση (mm)	40.5 ± 25.9	33.4 ± 25.3	30.2 ± 24.7	37.4 ± 26	α. 0.143 [§] β. 0.07 [§] γ. 0.475 [#] δ. 0.213 [#]
Ψυχική κόπωση	46.6 ± 25.3	44.3 ± 31.5	37.4 ± 32.3	53 ± 28.9	α. 0.674 [§]

(mm)					β. 0.166 [§] γ. 0.436 [#] δ. 0.044 ^{*#}
Στρες	10.8 ± 7.7	13.1 ± 8.7	10.4 ± 6.6	16.7 ± 9.9	α. 0.144 [§] β. 0.789 [§] γ. 0.01 ^{**#} δ. 0.012 ^{**#}
Άγχος	4.4 ± 5.7	6.5 ± 7.2	4.5 ± 5.4	9.2 ± 8.5	α. 0.087 [§] β. 0.929 [§] γ. 0.002 ^{**#} δ. 0.01 ^{**#}
Κατάθλιψη	5.9 ± 6.6	8.9 ± 9	6 ± 7.1	12.6 ± 10	α. 0.051 [§] β. 0.959 [§] γ. 0.001 ^{**#} δ. 0.003 ^{**#}

Οι τιμές του πίνακα αντιπροσωπεύουν μέσες τιμές ± τυπικές αποκλίσεις για τις ποσοτικές μεταβλητές και απόλυτος αριθμός και συχνότητα N, (%) για τις κατηγορικές. ΑΤΑ: Ανοσοτροποποιητική αγωγή, ΓΔ: Γνωστική Διαταραχή, ΣΑ: Συμπτωματική αγωγή, ΣκΠ: Σκλήρυνση κατά Πλάκας, EDSS: Expanded Disability Status Scale

[†]Τιμές p για συγκρίσεις:

α. Υγιείς vs. ΣκΠ, β. Υγιείς vs. ΣκΠ χωρίς ΓΔ, γ. Υγιείς vs. ΣκΠ με ΓΔ, δ. ΣκΠ με ΓΔ vs. ΣκΠ χωρίς ΓΔ

[¥]Chi-square test (διόρθωση Yates), [§]Student's t-test, [#]Mann-Whitney U test

Τα έντονα γράμματα υποδηλώνουν στατιστικά σημαντική διαφορά βάσει των στατιστικών κριτηρίων.

*p≤0.05 **p≤0.017 (διόρθωση Bonferroni για τις 3 συγκρίσεις: β, γ και δ)

Πίνακας 18 Συγκρίσεις μεταξύ ασθενών (με ή χωρίς ηλεκτροφυσιολογικά βεβαιωμένη ΓΔ) και μαρτύρων για τις μετρήσεις της μελέτης

	Υγιείς (N=51)	ΣκΠ (N=58)	ΣκΠ χωρίς ΗΦΓΔ (N=19)	ΣκΠ με ΗΦΓΔ (N=39)	Σημαντικότητα (τιμή p) ¹
Ηλικία (έτη)	38.7 ± 9.2	41.5 ± 10.5	40.2 ± 11.2	42.1 ± 10.2	α. 0.147 [§] β. 0.812 [#] γ. 0.103 [§] δ. 0.507 [#]
Γυναίκες	41, (80.4)	41, (70.7)	14, (73.7)	27, (69.2)	α. 0.343 [¥] β. 0.531 [¥] γ. 0.330 [¥] δ. 0.966 [¥]
Τριτοβάθμια Εκπαίδευση	47, (92.2)	44, (75.9)	14, (73.7)	30, (76.9)	α. 0.043 ^{**¥} β. 0.054 [¥] γ. 0.083 [¥] δ. 1.0 [¥]
Εργαζόμενοι	44, (86.3)	32, (55.2)	12, (63.2)	20, (51.3)	α. 0.001 ^{**¥} β. 0.045 ^{**¥} γ. 0.001 ^{**¥} δ. 0.567 [¥]
Διάρκεια νόσου (μήνες)	-	139.7 ± 84.9	133.2 ± 83.6	142.9 ± 86.4	δ. 0.759 [#]
Υποτροπές	-	7 ± 8	6 ± 9.6	7.5 ± 7.1	δ. 0.300 [#]
EDSS	-	2.2 ± 1.8	1.4 ± 1.6	2.6 ± 1.8	δ. 0.005 ^{**#}
ΑΤΑ	-	48, (82.8)	15, (78.9)	33, (84.6)	δ. 0.714 [¥]
ΣΑ	-	23, (39.7)	4, (21.1)	19, (48.7)	δ. 0.083 [¥]
Σωματική κόπωση (mm)	50.6 ± 26.3	49.9 ± 25.4	34.6 ± 25.6	57.4 ± 21.9	α. 0.897 [§] β. 0.056 [#] γ. 0.192 [§] δ. 0.003 ^{**#}
Πνευματική κόπωση (mm)	40.5 ± 25.9	33.1 ± 25.6	23.3 ± 22.5	37.9 ± 26	α. 0.138 [§] β. 0.015 ^{**#} γ. 0.638 [§] δ. 0.048 ^{*#}

Ψυχική κόπωση (mm)	46.6 ± 25.3	44 ± 31	36.1 ± 30	47.8 ± 31.1	α. 0.634 [§] β. 0.108 [#] γ. 0.836 [§] δ. 0.127 [#]
Στρες	10.8 ± 7.7	13.1 ± 8.4	12.6 ± 9.8	13.4 ± 7.7	α. 0.135 [§] β. 0.470 [#] γ. 0.120 [§] δ. 0.622 [#]
Άγχος	4.4 ± 5.7	6.2 ± 6.7	4.8 ± 6.2	6.9 ± 6.9	α. 0.128 [§] β. 0.707 [#] γ. 0.062 [§] δ. 0.119 [#]
Κατάθλιψη	5.9 ± 6.6	8.7 ± 8.7	7.5 ± 10.5	9.4 ± 7.8	α. 0.064 [§] β. 0.968 [#] γ. 0.027 ^{*§} δ. 0.127 [#]

Οι τιμές του πίνακα αντιπροσωπεύουν μέσες τιμές ± τυπικές αποκλίσεις για τις ποσοτικές μεταβλητές και απόλυτος αριθμός και συχνότητα N, (%) για τις κατηγορικές. ΑΤΑ: Ανοσοτροποποιητική αγωγή, ΗΦΓΔ: Ηλεκτροφυσιολογικά βεβαιωμένη γνωστική διαταραχή, ΣΑ: Συμπτωματική αγωγή, ΣκΠ: Σκλήρυνση κατά Πλάκας, EDSS: Expanded Disability Status Scale

¹Τιμές p για συγκρίσεις:

α. Υγιείς vs. ΣκΠ, β. Υγιείς vs. ΣκΠ χωρίς ΗΦΓΔ, γ. Υγιείς vs. ΣκΠ με ΗΦΓΔ, δ. ΣκΠ με ΗΦΓΔ vs. ΣκΠ χωρίς ΗΦΓΔ

[§]Chi-square test (διόρθωση Yates) ή Fisher exact test, [§]Student's t-test, [#]Mann-Whitney U test

Τα έντονα γράμματα υποδηλώνουν στατιστικά σημαντική διαφορά βάσει των στατιστικών κριτηρίων.

*p≤0.05 **p≤0.017 (διόρθωση Bonferroni για τις 3 συγκρίσεις: β, γ και δ)

6.8 Συγκρίσεις μεταξύ των ασθενών με και χωρίς ΓΔ και των υγείων για τις βασικές μετρήσεις (γνωστικά, απεικονιστικά) της μελέτης

Όπως φαίνεται στον Πίνακα 19, οι ασθενείς με ΓΔ είχαν στατιστικά σημαντικά χειρότερα νευροψυχολογικά σκορ από ότι οι υγιείς και οι ασθενείς με ΓΔ, μετά από έλεγχο για το επίπεδο εκπαίδευσης. Οι υγιείς είχαν σημαντικά καλύτερα γνωστικά σκορ σε σχέση με τους ασθενείς κυρίως στην ταχύτητα επεξεργασίας των πληροφοριών (ακόμα και σε σχέση με τους ασθενείς χωρίς ΓΔ γεγονός που την καθιστά πιο ευαίσθητο δείκτη για την ανίχνευση της κατάστασης της νόσου) και στην οπτικοχωρική μνήμη. Οι ασθενείς με ΓΔ διέφεραν στατιστικά σημαντικά με τους υγιείς σε όλες τις ηλεκτροφυσιολογικές παραμέτρους του P300 (Πίνακας 20), αλλά μόνο σε σχέση με το ύψος P300 (ειδικά στο Cz και Pz) με τους ασθενείς χωρίς ΓΔ, μετά από έλεγχο για το επίπεδο εκπαίδευσης. Η χρονοκαθυστέρηση P300 διέφερε σημαντικά επίσης μεταξύ υγείων και ασθενών χωρίς ΓΔ, γεγονός που το καθιστά ευαίσθητο δείκτη για την κατάσταση νόσου. Όσο αφορά τις απεικονιστικές μετρήσεις σημαντικές διαφορές παρατηρήθηκαν για το σταθμισμένο πλάτος και όγκο της τρίτης κοιλίας, το δείκτη του μεσολοβίου και τον όγκο των εστιών (Πίνακες 21 και 22).

Πίνακας 19 Συγκρίσεις μεταξύ ασθενών (με ή χωρίς ΓΔ) και μαρτύρων για τις νευροψυχολογικές μετρήσεις της μελέτης

	Υγιείς (N=51)	ΣκΠ (N=61)	ΣκΠ χωρίς ΓΔ (N=34)	ΣκΠ με ΓΔ (N=27)	Σημαντικότητα (τιμή p) ^{1,2}
SDMT	60 ± 10.1	46.6 ± 15.3	53.3 ± 12.6	38.1 ± 14.3	α. 0.003* β. 0.05* γ. <0.0001* δ. <0.0001*
CVLT-II	65.5 ± 7.3	57.6 ± 12.8	64.5 ± 8.2	49 ± 12.5	α. 0.134 β. 0.997 γ. <0.0001* δ. <0.0001*
BVMT-R	30.6 ± 5.2	23.7 ± 8.34	28.6 ± 5.1	17.5 ± 7.7	α. 0.025* β. 0.498 γ. <0.0001* δ. <0.0001*
Συνολικό γνωστικό σκορ	0.44 ± 0.58	-0.45 ± 0.99	-0.16 ± 0.59	-1.22 ± 0.85	α. 0.008* β. 0.277 γ. <0.0001* δ. <0.0001*

Οι τιμές του πίνακα αντιπροσωπεύουν μέσες τιμές ± τυπικές αποκλίσεις. ΓΔ: Γνωστική Διαταραχή, ΣκΠ: Σκλήρυνση κατά Πλάκας, SDMT: Symbol Digit Modality Test, CVLT-II: California Verbal Learning Test, BVMT-R: Brief Visuospatial Memory Test-Revised

¹α. Υγιείς vs. ΣκΠ, β. Υγιείς vs. ΣκΠ χωρίς ΓΔ, γ. Υγιείς vs. ΣκΠ με ΓΔ, δ. ΣκΠ με ΓΔ vs. ΣκΠ χωρίς ΓΔ

²ANCOVA με ανεξάρτητες μεταβλητές, την ομάδα, την εκπαίδευση και την ομάδα*εκπαίδευση. Χρησιμοποιήθηκε το Sidak post-hoc test για τη διακρίβωση των συγκρίσεων β, γ και δ. Τα έντονα γράμματα υποδηλώνουν στατιστικά σημαντική διαφορά βάσει των στατιστικών κριτηρίων.

*p≤0.05

Πίνακας 20 Συγκρίσεις μεταξύ ασθενών (με ή χωρίς ΓΔ) και μαρτύρων για τις ηλεκτροφυσιολογικές μετρήσεις της μελέτης

	Υγιείς (N=51)	ΣκΠ (N=58)	ΣκΠ χωρίς ΓΔ (N=32)	ΣκΠ με ΓΔ (N=26)	Σημαντικότητα (τιμή p) ^{1,2}
Fz ύψος (μV)	9.95 ± 3.52	7.45 ± 4.49	8.67 ± 4.97	5.95 ± 3.33	α. 0.116 β. 0.428 γ. 0.001* δ. 0.051
Cz ύψος (μV)	9.91 ± 3.50	7.33 ± 4.79	8.90 ± 5.48	5.40 ± 2.82	α. 0.042* β. 0.587 γ. <0.0001* δ. 0.005*
Pz ύψος (μV)	8.33 ± 3.40	5.45 ± 4.57	6.54 ± 5.43	4.12 ± 2.77	α. 0.262 β. 0.162 γ. <0.0001* δ. 0.035*
Fz χρο/ση (ms)	311.24 ± 16.36	347.08 ± 40.75	350.03 ± 47.53	343.44 ± 30.96	α. 0.141 β. <0.0001* γ. <0.0001* δ. 0.934
Cz χρο/ση (ms)	310.94 ± 16.66	345.19 ± 39.45	347.90 ± 45.92	341.85 ± 30.22	α. 0.140 β. <0.0001* γ. <0.0001* δ. 0.94
Pz χρο/ση (ms)	310.43 ±	343.67 ±	348.26 ± 45.50	338.02 ± 28.71	α. 0.126

	17.15	38.91			β. <0.0001* γ. 0.001* δ. 0.591
P300 ύψος (μV)	9.40 ± 3.11	6.75 ± 4.44	8.03 ± 5.13	5.16 ± 2.74	α. 0.093 β. 0.314 γ. <0.0001* δ. 0.013*
P300 χρο/ση (ms)	310.87 ± 16.60	345.31 ± 39.42	348.73 ± 46.15	341.11 ± 29.45	α. 0.133 β. <0.0001* γ. <0.0001* δ. 0.849
Χρόνος αντίδρασης (ms)	355.51 ± 28.65	395.24 ± 54.89	383.20 ± 52.93	410.07 ± 54.60	α. 0.344 β. 0.033* γ. <0.0001* δ. 0.130

Οι τιμές του πίνακα αντιπροσωπεύουν μέσες τιμές ± τυπικές αποκλίσεις. ΓΔ: Γνωστική Διαταραχή, ΣκΠ: Σκλήρυνση κατά Πλάκας

¹α. Υγιείς vs. ΣκΠ, β. Υγιείς vs. ΣκΠ χωρίς ΓΔ, γ. Υγιείς vs. ΣκΠ με ΓΔ, δ. ΣκΠ με ΓΔ vs. ΣκΠ χωρίς ΓΔ

²ANCOVA με ανεξάρτητες μεταβλητές, την ομάδα, την εκπαίδευση και την ομάδα*εκπαίδευση. Χρησιμοποιήθηκε το Sidak post-hoc test για τη διακρίβωση των συγκρίσεων β, γ και δ. Τα έντονα γράμματα υποδηλώνουν στατιστικά σημαντική διαφορά βάσει των στατιστικών κριτηρίων.

*p≤0.05

Πίνακας 21 Συγκρίσεις μεταξύ ασθενών με και χωρίς ΓΔ για τις απεικονιστικές μετρήσεις της μελέτης

Γραμμικοί Δείκτες	ΣκΠ χωρίς ΓΔ	ΣκΠ με ΓΔ	Σημ. (τιμή p) ¹	Ογκο/κοί δείκτες (ml)	ΣκΠ χωρίς ΓΔ	ΣκΠ με ΓΔ	Σημ. (τιμή p) ¹
TVW (mm)	4.33 ± 2	5.34 ± 1.82	0.042*	LV	15.37 ± 19.55	31.21 ± 23.42	0.002*
NTVW	0.038 ± 0.016	0.047 ± 0.016	0.025*	NBV	1472.45 ± 135.22	1428.06 ± 162.05	0.231
TVV (ml)	2.91 ± 1.4	3.57 ± 1.42	0.055	NGMV	645.95 ± 134.26	634.37 ± 95.37	0.55
NTVV	25.33 ± 11.36	31.73 ± 12.48	0.045*	NPGMV	508.57 ± 109.57	493.13 ± 86.56	0.364
BCR	0.117 ± 0.024	0.136 ± 0.074	0.716	NWMV	829.21 ± 85.27	793.69 ± 119.22	0.55
CCI	0.378 ± 0.06	0.331 ± 0.064	0.015*				
FHW (mm)	33.79 ± 3.68	34.95 ± 3.55	0.299				
NFHW	0.296 ± 0.028	0.311 ± 0.029	0.112				

Οι τιμές του πίνακα αντιπροσωπεύουν μέσες τιμές ± τυπικές αποκλίσεις.

ΓΔ: Γνωστική Διαταραχή, ΣκΠ: Σκλήρυνση κατά Πλάκας, BCR: BiCaudate Ratio, CCI: Corpus Callosum Index, FHW: Frontal Horn Width, LV: Lesion Volume, NBV: Normalized Brain Volume, NFHW: Normalized Frontal Horn Width, NGMV: Normalized Grey Matter Volume, NPGMV: Normalized Peripheral Grey Matter Volume, NTVV: Normalized Third Ventricle Volume, NTVW: Normalized Third Ventricle Width, NWMV: Normalized White Matter Volume, TVV: Third Ventricle Volume, TVW: Third Ventricle Width

Τα έντονα γράμματα υποδηλώνουν στατιστικά σημαντική διαφορά βάσει των στατιστικών κριτηρίων.

¹Mann-Whitney U test, *p≤0.05

Πίνακας 22 Συγκρίσεις μεταξύ ασθενών με και χωρίς ΓΔ για τις υποφλοιώδεις εγκεφαλικές δομές της μελέτης

Ογκομετρικοί δείκτες (ml)	ΣκΠ χωρίς ΓΔ	ΣκΠ με ΓΔ	Σημ. (τιμή p) ¹
Κερκοφόρος Δ	7.77 ± 1.63	7.57 ± 1.54	0.706
Κερκοφόρος Α	7.38 ± 1.39	7.13 ± 1.53	0.599
Κερκοφόρος (μέσος όγκος)	7.59 ± 1.48	7.35 ± 1.5	0.610
Κέλυφος Δ	7.61 ± 1.66	7.55 ± 1.52	0.819
Κέλυφος Α	7.55 ± 1.51	7.43 ± 1.60	0.615
Κέλυφος (μέσος όγκος)	7.58 ± 1.54	7.49 ± 1.53	0.631
Ωχρά σφαίρα Δ	3.12 ± 0.71	3.09 ± 0.71	0.845
Ωχρά σφαίρα Α	3.23 ± 0.69	3.34 ± 0.77	0.286
Ωχρά σφαίρα (μέσος όγκος)	3.18 ± 0.68	3.21 ± 0.72	0.540
Θάλαμος Δ	12.17 ± 2.37	11.99 ± 2.33	0.837
Θάλαμος Α	12.38 ± 2.29	12.25 ± 2.45	0.873
Θάλαμος (μέσος όγκος)	12.27 ± 2.29	12.12 ± 2.36	0.855
Ιππόκαμπος Δ	8.9 ± 2.13	8.93 ± 1.95	0.837
Ιππόκαμπος Α	8.73 ± 2.23	8.57 ± 2.1	0.681
Ιππόκαμπος (μέσος όγκος)	8.82 ± 2.14	8.75 ± 2	0.945
Αμυγδαλή Δ	3.33 ± 0.97	3.39 ± 0.95	0.631
Αμυγδαλή Α	3.67 ± 1.0	3.67 ± 0.97	0.927
Αμυγδαλή (μέσος όγκος)	3.50 ± 0.96	3.53 ± 0.95	0.802
Επικλινής Δ	1.08 ± 0.30	1.14 ± 0.36	0.704
Επικλινής Α	1.25 ± 0.36	1.24 ± 0.43	0.987
Επικλινής (μέσος όγκος)	1.16 ± 0.29	1.19 ± 0.35	0.605

Οι τιμές του πίνακα αντιπροσωπεύουν μέσες τιμές ± τυπικές αποκλίσεις.

Α: Αριστερά, ΓΔ: Γνωστική Διαταραχή, Δ: Δεξιά, ΣκΠ: Σκλήρυνση κατά Πλάκας

Τα έντονα γράμματα υποδηλώνουν στατιστικά σημαντική διαφορά βάσει των στατιστικών κριτηρίων.

¹Mann-Whitney U test

6.9 Συγκρίσεις μεταξύ των ασθενών με και χωρίς ηλεκτροφυσιολογικά βεβαιωμένη ΓΔ και των υγιών για τις βασικές μετρήσεις (γνωστικά, απεικονιστικά) της μελέτης

Όπως φαίνεται στον Πίνακα 23, οι ασθενείς με ΗΦΓΔ είχαν στατιστικά σημαντικά χειρότερα νευροψυχολογικά σκορ από ότι οι υγιείς, ενώ διέφεραν σημαντικά μόνο στην οπτικοχωρική μνήμη από τους ασθενείς χωρίς ΗΦΓΔ, μετά από έλεγχο για το επίπεδο εκπαίδευσης. Οι υγιείς είχαν σημαντικά καλύτερα γνωστικά σκορ σε σχέση με τους ασθενείς κυρίως στην ταχύτητα επεξεργασίας των πληροφοριών (ακόμα και σε σχέση με τους ασθενείς χωρίς ΗΦΓΔ γεγονός που την καθιστά πιο ευαίσθητο δείκτη για την ανίχνευση της κατάστασης της νόσου) και στην οπτικοχωρική μνήμη. Οι ασθενείς με ΗΦΓΔ διέφεραν στατιστικά σημαντικά με τους υγιείς σε όλες τις ηλεκτροφυσιολογικές παραμέτρους του P300 (Πίνακας 24), αλλά μόνο σε σχέση με τη χρονοκαθυστέρηση P300 και το χρόνο αντίδρασης με τους ασθενείς χωρίς ΗΦΓΔ, μετά από έλεγχο για το επίπεδο εκπαίδευσης. Το ύψος Cz-P300 διέφερε σημαντικά επίσης μεταξύ υγιών και ασθενών. Όσο αφορά τις απεικονιστικές μετρήσεις δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές ανάμεσα στους ασθενείς με και χωρίς ΓΔ (Πίνακες 25 και 26).

Πίνακας 23 Συγκρίσεις μεταξύ ασθενών (με ή χωρίς ηλεκτροφυσιολογικά βεβαιωμένη ΓΔ) και μαρτύρων για τις νευροψυχολογικές μετρήσεις της μελέτης

	Υγιείς (N=51)	ΣκΠ (N=58)	ΣκΠ χωρίς ΗΦΓΔ (N=19)	ΣκΠ με ΗΦΓΔ (N=39)	Σημαντικότητα (τιμή p) ^{1,2}
SDMT	60 ± 10.1	46.3 ± 15	47.16 ± 15.4	45.9 ± 14.9	α. 0.004* β. 0.007* γ. <0.0001* δ. 0.896
CVLT-II	65.5 ± 7.3	57.4 ± 13	60.8 ± 10.7	55.7 ± 13.8	α. 0.136 β. 0.601 γ. 0.001* δ. 0.193
BVMT-R	30.6 ± 5.2	23.7 ± 8.4	28.7 ± 5.6	21.3 ± 8.5	α. 0.035* β. 0.808 γ. <0.0001* δ. 0.001*
Συνολικό γνωστικό σκορ	0.44 ± 0.58	-0.46 ± 0.99	-0.08 ± 0.76	-0.64 ± 1.04	α. 0.01* β. 0.151 γ. <0.0001* δ. 0.029*

Οι τιμές του πίνακα αντιπροσωπεύουν μέσες τιμές ± τυπικές αποκλίσεις. ΗΦΓΔ: Ηλεκτροφυσιολογικά βεβαιωμένη Γνωστική Διαταραχή, ΣκΠ: Σκλήρυνση κατά Πλάκας, SDMT: Symbol Digit Modality Test, CVLT-II: California Verbal Learning Test, BVMT-R: Brief Visuospatial Memory Test-Revised

¹α. Υγιείς vs. ΣκΠ, β. Υγιείς vs. ΣκΠ χωρίς ΓΔ, γ. Υγιείς vs. ΣκΠ με ΓΔ, δ. ΣκΠ με ΓΔ vs. ΣκΠ χωρίς ΓΔ

²ANCOVA με ανεξάρτητες μεταβλητές, την ομάδα, την εκπαίδευση και την ομάδα*εκπαίδευση. Χρησιμοποιήθηκε το Sidak post-hoc test για τη διακρίβωση των συγκρίσεων β, γ και δ. Τα έντονα γράμματα υποδηλώνουν στατιστικά σημαντική διαφορά βάσει των στατιστικών κριτηρίων.

*p≤0.05

Πίνακας 24 Συγκρίσεις μεταξύ ασθενών (με ή χωρίς ΗΦΓΔ) και μαρτύρων για τις ηλεκτροφυσιολογικές μετρήσεις της μελέτης

	Υγιείς (N=51)	ΣκΠ (N=58)	ΣκΠ χωρίς ΗΦΓΔ (N=19)	ΣκΠ με ΗΦΓΔ (N=39)	Σημαντικότητα (τιμή p) ^{1,2}
Fz ύψος (μV)	9.95 ± 3.52	7.45 ± 4.49	8.9 ± 3.85	6.74 ± 4.65	α. 0.116 β. 0.865 γ. 0.001* δ. 0.114
Cz ύψος (μV)	9.91 ± 3.5	7.33 ± 4.79	9.02 ± 4.13	6.51 ± 4.92	α. 0.042* β. 0.886 γ. 0.001* δ. 0.077
Pz ύψος (μV)	8.33 ± 3.4	5.45 ± 4.57	6.21 ± 3.93	5.08 ± 4.85	α. 0.262 β. 0.194 γ. 0.001* δ. 0.678
Fz χρο/ση (ms)	311.24 ± 16.36	347.08 ± 40.75	316.41 ± 18.42	362.02 ± 40.37	α. 0.141 β. 0.861 γ. <0.0001* δ. <0.0001*
Cz χρο/ση (ms)	310.94 ± 16.66	345.19 ± 39.45	315.48 ± 17.9	359.66 ± 39.08	α. 0.140 β. 0.902 γ. <0.0001* δ. <0.0001*
Pz χρο/ση (ms)	310.43 ± 17.15	343.67 ± 38.91	315.38 ± 17.31	357.45 ± 39.16	α. 0.126 β. 0.895 γ. <0.0001* δ. <0.0001*
P300 ύψος (μV)	9.4 ± 3.11	6.75 ± 4.44	8.04 ± 3.72	6.11 ± 4.66	α. 0.093 β. 0.598 γ. 0.001* δ. 0.172
P300 χρο/ση (ms)	310.87 ± 16.6	345.31 ± 39.42	315.76 ± 17.71	359.71 ± 39.15	α. 0.133 β. 0.884 γ. <0.0001* δ. <0.0001*
Χρόνος αντίδρασης (ms)	355.52 ± 28.65	395.24 ± 54.89	370.33 ± 51.25	407.38 ± 53.04	α. 0.344 β. 0.853 γ. <0.0001* δ. 0.002*

Οι τιμές του πίνακα αντιπροσωπεύουν μέσες τιμές ± τυπικές αποκλίσεις. ΗΦΓΔ: Ηλεκτροφυσιολογικά βεβαιωμένη Γνωστική Διαταραχή, ΣκΠ: Σκλήρυνση κατά Πλάκα

¹α. Υγιείς vs. ΣκΠ, β. Υγιείς vs. ΣκΠ χωρίς ΓΔ, γ. Υγιείς vs. ΣκΠ με ΓΔ, δ. ΣκΠ με ΓΔ vs. ΣκΠ χωρίς ΓΔ

²ANCOVA με ανεξάρτητες μεταβλητές, την ομάδα, την εκπαίδευση και την ομάδα*εκπαίδευση. Χρησιμοποιήθηκε το Sidak post-hoc test για τη διακρίβωση των συγκρίσεων β, γ και δ. Τα έντονα γράμματα υποδηλώνουν στατιστικά σημαντική διαφορά βάσει των στατιστικών κριτηρίων.

*p≤0.05

Πίνακας 25 Συγκρίσεις μεταξύ ασθενών με και χωρίς ηλεκτροφυσιολογικά βεβαιωμένη ΓΔ για τις απεικονιστικές μετρήσεις της μελέτης

Γραμμικοί Δείκτες	ΣκΠ χωρίς ΗΦΓΔ	ΣκΠ με ΗΦΓΔ	Σημ. (τιμή p) ¹	Ογκο/κοί δείκτες (ml)	ΣκΠ χωρίς ΗΦΓΔ	ΣκΠ με ΗΦΓΔ	Σημ. (τιμή p) ¹
TVW (mm)	4.29 ± 1.91	5.11 ± 1.99	0.270	LV	21.36 ± 22.77	23.67 ± 23.61	0.597
NTVW	0.037 ± 0.016	0.045 ± 0.017	0.170	NBV	1479.19 ± 139.97	1438.26 ± 160.75	0.355
TVV (ml)	3.01 ± 1.12	3.38 ± 1.57	0.508	NGMV	640.29 ± 147.27	637.52 ± 111.3	0.561
NTVV	26.36 ± 9.12	29.76 ± 13.45	0.524	NPGMV	494.74 ± 120.11	500.96 ± 95.81	0.731
BCR	0.117 ± 0.028	0.130 ± 0.062	0.787	NWMV	838.9 ± 99.15	803.10 ± 107.42	0.383
CCI	0.343 ± 0.054	0.361 ± 0.072	0.398				
FHW (mm)	33.89 ± 4.05	34.61 ± 3.55	0.516				
NFW	0.298 ± 0.031	0.305 ± 0.030	0.418				

Οι τιμές του πίνακα αντιπροσωπεύουν μέσες τιμές ± τυπικές αποκλίσεις.

ΗΦΓΔ: Ηλεκτροφυσιολογικά βεβαιωμένη Γνωστική Διαταραχή, ΣκΠ: Σκλήρυνση κατά Πλάκας, BCR: BiCaudate Ratio, CCI: Corpus Callosum Index, FHW: Frontal Horn Width, LV: Lesion Volume, NBV: Normalized Brain Volume, NFW: Normalized Frontal Horn Width, NGMV: Normalized Grey Matter Volume, NPGMV: Normalized Peripheral Grey Matter Volume, NTVV: Normalized Third Ventricle Volume, NTVW: Normalized Third Ventricle Width, NWMV: Normalized White Matter Volume, TVV: Third Ventricle Volume, TVW: Third Ventricle Width

Τα έντονα γράμματα υποδηλώνουν στατιστικά σημαντική διαφορά βάσει των στατιστικών κριτηρίων.

¹Mann-Whitney U test

Πίνακας 26 Συγκρίσεις μεταξύ ασθενών με και χωρίς ηλεκτροφυσιολογικά βεβαιωμένη ΓΔ για τις υποφλοιώδεις εγκεφαλικές δομές της μελέτης

Ογκομετρικοί δείκτες (ml)	ΣκΠ χωρίς ΗΦΓΔ	ΣκΠ με ΗΦΓΔ	Σημ. (τιμή p) ¹
Κερκοφόρος Δ	7.42 ± 2.17	7.78 ± 1.36	0.597
Κερκοφόρος Α	7.1 ± 1.7	7.31 ± 1.41	0.693
Κερκοφόρος (μέσος όγκος)	7.26 ± 1.91	7.57 ± 1.35	0.615
Κέλυφος Δ	7.29 ± 1.83	7.72 ± 1.56	0.653
Κέλυφος Α	7.37 ± 1.78	7.49 ± 1.48	0.838
Κέλυφος (μέσος όγκος)	7.33 ± 1.79	7.6 ± 1.48	0.989
Ωχρά σφαίρα Δ	3 ± 0.92	3.16 ± 0.64	0.443
Ωχρά σφαίρα Α	3.12 ± 0.82	3.33 ± 0.71	0.235
Ωχρά σφαίρα (μέσος όγκος)	3.06 ± 0.86	3.24 ± 0.66	0.374
Θάλαμος Δ	11.62 ± 2.68	12.27 ± 2.3	0.577
Θάλαμος Α	12.25 ± 2.81	12.3 ± 2.27	0.838
Θάλαμος (μέσος όγκος)	11.94 ± 2.74	12.28 ± 2.23	0.713

Ιππόκαμπος Δ	8.84 ± 2.32	8.89 ± 1.99	0.817
Ιππόκαμπος Α	8.39 ± 2.33	8.63 ± 2.15	0.577
Ιππόκαμπος (μέσος όγκος)	8.61 ± 2.30	8.76 ± 2.04	0.577
Αμυγδαλή Δ	3.41 ± 1.06	3.32 ± 0.96	0.673
Αμυγδαλή Α	3.58 ± 1.06	3.66 ± 0.99	0.860
Αμυγδαλή (μέσος όγκος)	3.49 ± 1.04	3.49 ± 0.96	0.946
Επικλινής Δ	1.07 ± 0.23	1.12 ± 0.37	0.599
Επικλινής Α	1.26 ± 0.4	1.24 ± 0.41	0.784
Επικλινής (μέσος όγκος)	1.16 ± 0.3	1.18 ± 0.34	0.623

Οι τιμές του πίνακα αντιπροσωπεύουν μέσες τιμές ± τυπικές αποκλίσεις.

Α: Αριστερά, ΗΦΓΔ: Ηλεκτροφυσιολογικά βεβαιωμένη Γνωστική Διαταραχή, Δ: Δεξιά, ΣκΠ: Σκλήρυνση κατά Πλάκας

Τα έντονα γράμματα υποδηλώνουν στατιστικά σημαντική διαφορά βάσει των στατιστικών κριτηρίων.

¹Mann-Whitney U test

Έγινε επανάληψη των αναλύσεων για τις απεικονιστικές μετρήσεις με ξεχωριστά για τις κατηγορίες παθολογικού P300 ύψος και χρονοκαυστέρησης που σχηματίστηκαν με τις μεθόδους 1 και 2 (βλ. ενότητα 6.4). Στον παρακάτω πίνακα φαίνονται μόνο οι στατιστικά σημαντικές διαφορές χάριν συντομίας. Συγκεκριμένα το ύψος του P300 κύματος σχετίστηκε κυρίως με τον όγκο της συνολικής φαιάς και περιφερικής φαιάς ουσίας.

Πίνακας 27 Σύγκριση απεικονιστικών δεικτών σε επιμέρους κατηγορίες φυσιολογικής και παθολογικής P300 απόκρισης

	Φυσιολογικό P300 ύψος (Μέθοδος 1)	Παθολογικό P300 ύψος (Μέθοδος 1)	Σημ. (τιμή p) ¹
NGMV	657.35 ± 124.99	589.28 ± 100.39	0.048*
NPGMV	514.71 ± 101.98	458.68 ± 95.58	0.042*
	Φυσιολογικό P300 ύψος (Μέθοδος 2)	Παθολογικό P300 ύψος (Μέθοδος 2)	
NGMV	660.95 ± 125.48	586.21 ± 96.75	0.021*
NPGMV	516.75 ± 103.08	458.28 ± 91.52	0.021*

Οι τιμές του πίνακα αντιπροσωπεύουν μέσες τιμές ± τυπικές αποκλίσεις.

Μέθοδος 1: Βασισμένη στα Z σκορ των υγείων μαρτύρων

Μέθοδος 2: Βασισμένη στο γραμμικό μοντέλο παλινδρόμησης με έλεγχο ως προς την εκπαίδευση

NGMV: Normalized Grey Matter Volume, NPGMV: Normalized Peripheral Grey Matter Volume

Τα έντονα γράμματα υποδηλώνουν στατιστικά σημαντική διαφορά βάσει των στατιστικών κριτηρίων.

¹Mann-Whitney U test, $p \leq 0.05$

6.10 Προσδιοριστικοί παράγοντες των νευροψυχολογικών και ηλεκτροφυσιολογικών μετρήσεων στους ασθενείς με ΣκΠ

Όπως φαίνεται από το συνδυασμό των Πινάκων 28 και 29, οι κυριότεροι προσδιοριστικοί απεικονιστικοί παράγοντες για το συνολικό γνωστικό σκορ είναι ο δείκτης του μεσολοβίου (CCI) και ο όγκος των εστιών (ο Πίνακας 29 παρουσιάζει μόνο τα στατιστικά σημαντικά μοντέλα, στο σύνολο των 442 που έγιναν). Επιπλέον απεικονιστικοί δείκτες ειδικότερα για την λεκτική και οπτικοχωρική μνήμη και μάθηση ήταν η σταθμισμένη απόσταση των μετωπιαίων κεράτων (NFHW) και το σταθμισμένο πλάτος της 3ης κοιλίας (NTVW), αντιστοίχως. Όσο αφορά το κύμα P300, δεν βρέθηκε κανένας σημαντικός απεικονιστικός δείκτης για τη P300 χρονοκαθυστέρηση. Αντίθετα σημαντικοί προσδιοριστικοί παράγοντες για το P300 ύψος ήταν η σταθμισμένη απόσταση των μετωπιαίων κεράτων (NFHW) και ο συνολικός σταθμισμένος όγκος του εγκεφάλου (NBV).

Πίνακας 28 Συσχετίσεις μεταξύ γνωστικών και απεικονιστικών δεικτών

Γνωστικός Δείκτης	Απεικονιστικός δείκτης	Pearson's rho	Σημαντικότητα (τιμή p) ¹
SDMT	LV	-0.341	0.05**
CVLT	TVW	-0.292	0.044*
	NTVW	-0.329	0.022*
	CCI	0.323	0.025***
	NFW	-0.407	0.004*
	LV	-0.318	0.031***
BVM-T-R	NTV	-0.306	0.035*
	TVW	-0.301	0.038***
	NTVW	-0.342	0.017*
Συνολικό Γνωστικό Σκορ	NTVW	-0.322	0.025*
	CCI	0.289	0.046***
	NFW	-0.307	0.034*
	LV	-0.323	0.028***
Fz ύψος	NFW	-0.313	0.037***
	NBV	0.334	0.029*
	CCI	0.390	0.033**
Cz ύψος	NBV	0.335	0.028*
P300 ύψος	NFW	-0.299	0.046*
	NBV	0.317	0.039*
Χρόνος αντίδρασης	LV	0.311	0.043***

CCI: Corpus Callosum Index, LV: Lesion Volume, NBV: Normalized Brain Volume, NFHW: Normalized Frontal Horn Width, NTVV: Normalized Third Ventricle Volume, NTVW: Normalized Third Ventricle Width, TVW: Third Ventricle Width

¹Παρουσιάζονται οι τιμές σημαντικότητας p για της συσχετίσεις (Pearson's rho) χωρίς έλεγχο για την ηλικία (εκτός αν ισχύει σημαντικότητα μόνο μετά από έλεγχο για την ηλικία**)

* $p \leq 0.05$ χωρίς έλεγχο για ηλικία

** $p \leq 0.05$ μόνο μετά από έλεγχο για ηλικία

*** $p \leq 0.05$ χωρίς και μετά από έλεγχο για ηλικία

Πίνακας 29 Γραμμικά μοντέλα για τους στατιστικά σημαντικούς προσδιοριστικούς απεικονιστικούς παράγοντες των γνωστικών δεικτών

	Στάδιο 1 (ηλικία, εκπαίδευση) (R^2 %)	Στάδιο 2 (sbeta; R^2 αλλαγή %)	Συνολικό R^2 %	Σημαντικότητα (p τιμή)
SDMT	26.6%	CCI (0.255;5.1%)	31.7%	0.042*
CVLT-II	7.2%	LV (-0.289;6.1%)	13.3%	0.05*
CVLT-II	7.2%	CCI (0.321;8.6%)	15.8%	0.022*
CVLT-II	7.1%	NFHW (-0.343;7.5%)	14.6%	0.031*
BVMT-R	12.1%	NTVW (-0.302;5.9%)	18%	0.046*
Συνολικό Γνωστικό Σκορ	21.7%	LV (-0.3;7.1%)	28.8%	0.026*
Συνολικό Γνωστικό Σκορ	21.7%	CCI (0.299;7.9%)	29.5%	0.021*
Fz ύψος	2.7%	NFHW (-0.362;9.8%)	12.5%	0.038*
Fz ύψος	2.9%	NBV (0.355;11.1%)	14%	0.031*
Cz ύψος	3.7%	NBV (0.345;10.4%)	14.1%	0.036*
P300 ύψος	2%	NFHW (-0.342;8.8%)	10.8%	0.05*
P300 ύψος	2.4%	NBV (0.330;9.5%)	11.9%	0.047*

CCI: Corpus Callosum Index, LV: Lesion Volume, NBV: Normalized Brain Volume, NFHW: Normalized Frontal Horn Width, NTVW: Normalized Third Ventricle Width

sbeta: standardized beta

* $p \leq 0.05$

Όπως φάνηκε σε προηγούμενη ενότητα οι ασθενείς με και χωρίς ΓΔ διέφεραν σημαντικά μεταξύ τους και με τους υγιείς ως προς τον αριθμό των υποτροπών, το EDSS, τη σωματική κόπωση, το στρες, το άγχος και την κατάθλιψη. Προκειμένου να ελεγχθεί ο ρόλος αυτών των παραγόντων στη συνεισφορά των δεικτών CCI και LV στο συνολικό γνωστικό σκορ, έγινε επαλήθευση των μοντέλων με έλεγχο για κάθε ένα από αυτούς τους παράγοντες ξεχωριστά. Σε όλα αυτά τα μοντέλα διατηρήθηκε η σημαντικότητα αυτών των δεικτών για την πρόβλεψη του γνωστικού σκορ. Εξαίρεση αποτέλεσε ο παράγοντας υποτροπών με το LV, αλλά επειδή πρακτικά ο αριθμός των υποτροπών αντανάκλα το φορτίο των εστιών δεν διερευνήθηκε παραπάνω ο ρόλος του.

Όσο αφορά τους ασθενείς με ηλεκτροφυσιολογικά βεβαιωμένη ΓΔ αυτοί διέφεραν σημαντικά ως προς τη σωματική κόπωση και το EDSS. Στον αντίστοιχο έλεγχο

επιβεβαιώθηκε ο ρόλος του NBV στο ύψος P300 μόνο μετά από έλεγχο για το EDSS. Για τους λοιπούς δείκτες προκειμένου να ελεγχθεί ο ρόλος τους κατασκευάστηκαν τα παρακάτω μοντέλα (Πίνακας 30, βλ. στατιστική ανάλυση). Όσο αφορά το ρόλο του EDSS στην επίδραση του NFHW στο ύψος P300, στο αντίστοιχο μοντέλο, καμία μεταβλητή δεν είναι στατιστικά σημαντικά. Αυτό ερμηνεύεται πιθανότερα ως υψηλή συν-γραμμικότητα μεταξύ EDSS και NFHW. Πράγματι ο δείκτης ανοχής του μοντέλου των παραγόντων EDSS και του παράγοντα αλληλεπίδρασης ήταν <0.2 (δηλ. 0.009 και 0.008, αντιστοίχως), ενώ ο παράγοντας συσχέτισης μεταξύ EDSS και NFHW είναι Pearson's rho 0.286 ($p=0.04$). Αντίστοιχη ερμηνεία ισχύει και για τη σωματική κόπωση με τους δείκτες NFHW και NBV.

Πίνακας 30 Έλεγχος συγχυτικών επιδράσεων στην επίδραση των απεικονιστικών δεικτών (NFHW, NBV) στο ύψος του P300

Στάδιο 1	SBeta (p τιμή)	Στάδιο 1	SBeta (p τιμή)	Στάδιο 1	SBeta (p τιμή)
Ηλικία, Εκπαίδευση	-	Ηλικία, Εκπαίδευση	-	Ηλικία, Εκπαίδευση	-
NFHW	-0.331 (0.062)	NFHW	-0.335 (0.058)	NBV	0.319 (0.063)
EDSS	-0.109 (0.519)	Σωματική Κόπωση	-0.092 (0.544)	Σωματική Κόπωση	-0.043 (0.063)
Στάδιο 2		Στάδιο 2		Στάδιο 2	
NFHW*EDSS	2.352 (0.155)	NFHW*Σωματική κόπωση	0.379 (0.842)	NBV*Σωματική κόπωση	-0.013 (0.991)

EDSS: Expanded Disability Status Scale, NBV: Normalized Brain Volume, NFHW: Normalized Frontal Horn Width

sBeta: Standardized Beta

* $p \leq 0.05$

6.11 Επιπλέον συσχετίσεις με τους απεικονιστικούς δείκτες της μελέτης

Όπως φαίνεται στον Πίνακα 31, οι μοναδικές σημαντικές συσχετίσεις μετά από έλεγχο ως προς την ηλικία ήταν μεταξύ του αριθμού των υποτροπών και του δείκτη του όγκου της λευκής ουσίας (NWMV) και του επιπέδου του άγχους με τον όγκο του αριστερού επικλινή πυρήνα. Όπως φαίνεται (Πίνακας 32) από τις κατηγορικές μεταβλητές που εξετάστηκαν σημαντικά μεγαλύτερο όγκο συνολικής φαιάς και περιφερικής φαιάς ουσίας είχαν οι ασθενείς που ελάμβαναν φινγκολιμόδη, έναντι ασθενών με άλλη αγωγή, αλλά όχι έναντι των ασθενών που δεν ελάμβαναν ανοσοτροποποιητική αγωγή.

Πίνακας 31 Σημαντικές συσχετίσεις των μεταβλητών της μελέτης με απεικονιστικούς δείκτες

Μέτρηση	Απεικονιστικός δείκτης	Pearson's rho	Σημαντικότητα (τιμή p) ¹
Διάρκεια Νόσου	TVV	0.299	0.039*
	NTVV	0.310	0.032*
	TVW	0.333	0.021*
	NTVW	0.344	0.017*
	CCI	-0.322	0.026*
	NBV	-0.303	0.041*
Αριθμός Υποτροπών	NWMV	-0.316	0.032***
	EDSS	0.286	0.049*
	NWMV	-0.359	0.014*
Ψυχική κόπωση	NWMV	-0.314	0.034*
	Στρες	0.286	0.049*
	FHW	0.427	0.002*
	NFWW	0.386	0.002*
Άγχος	Αριστερός επικλινής πυρήνας	0.490	0.013**

¹Παρουσιάζονται οι τιμές σημαντικότητας p για της συσχετίσεις (Pearson's rho) χωρίς έλεγχο για την ηλικία

*p≤0.05 χωρίς έλεγχο για ηλικία

** p≤0.05 μόνο μετά από έλεγχο για ηλικία

*** p≤0.05 χωρίς και μετά από έλεγχο για ηλικία

Πίνακας 32 Κατηγορικές μεταβλητές με στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις με τους απεικονιστικούς δείκτες της μελέτης

	Λήψη Fingolimod	Λήψη άλλης ATA	Σημαντικότητα (τιμή p) ¹
NGMV	707.21 ± 68.85	608.44 ± 121.41	0.009*
NPGMV	551.67 ± 51.80	478.31 ± 103.78	0.01*

Οι τιμές του πίνακα αντιπροσωπεύουν τις μέσες τιμές ± τυπικές αποκλίσεις

ATA: Ανοσοτροποποιητική αγωγή, NGMV: Normalized Grey Matter Volume, NPGMV: Normalized Peripheral Grey Matter Volume

¹Mann-Whitney U, *p≤0.017 (διόρθωση Bonferroni για 3 συγκρίσεις)

6.12 Ο έλεγχος του τροποποιητικού ρόλου του εγκεφαλικού αποθέματος στη γνωστική λειτουργία

Όπως περιγράφηκε την εισαγωγή ένα καλός δείκτης του εγκεφαλικού αποθέματος είναι ο παράγοντας διόρθωσης (scaling factor, SF) που παράγεται από την μέθοδο SIENAX. Ο έλεγχος για τον τροποποιητικό ρόλο αυτό του παράγοντα σε σχέση με τη συνολική γνωστική λειτουργία έγινε με μοντέλο γραμμικής παλινδρόμησης, ελέγχοντας ως προς τη σημαντικότητα του παράγοντα αλληλεπίδρασης του SF με

τους απεικονιστικούς δείκτες που βρέθηκαν σημαντικοί στην προηγούμενη ενότητα. Στα μοντέλα αφαιρέθηκε ο παράγοντας εκπαίδευσης που αντανακλά κυρίως το νοητικό απόθεμα, για να αποφευχθεί το φαινόμενο της συν-γραμμικότητας (colinearity). Επίσης προστέθηκε ο παράγοντας του φύλου, δεδομένου ότι βρέθηκε διαφορετικός SF στα δύο φύλα (άντρες: 1.22 ± 0.13 , γυναίκες: 1.36 ± 0.24 , $p=0.005$). Όπως φαίνεται στον Πίνακα 33 δεν επιβεβαιώθηκε ο τροποποιητικός ρόλος του εγκεφαλικού αποθέματος στη γνωστική λειτουργία. Αντίθετα σημαντικός ήταν ο τροποποιητικός ρόλος του παράγοντα διόρθωσης στο ύψος του P300 (standardized beta για τον παράγοντα αλληλεπίδρασης ήταν -4.4 , $p=0.038$). Συγκεκριμένα σε ασθενείς με υψηλότερο παράγοντα διόρθωσης (δηλ. μικρότερο ενδοκρανιακό όγκο ή εγκεφαλικό απόθεμα), μεγαλύτερη διεύρυνση του μετωπιαίου κοιλιακού συστήματος σημαίνει χαμηλότερο ύψος P300.

Πίνακας 33 Ο τροποποιητικός ρόλος του εγκεφαλικού αποθέματος στο γνωστικό σκορ

	Συνολικό Γνωστικό Σκορ			Συνολικό Γνωστικό Σκορ	
	ΔR^2	Σημ. (p τιμή)		ΔR^2	Σημ. (p τιμή)
Ηλικία, Φύλο	0.242	0.003*	Ηλικία, Φύλο	0.207	0.003*
LV	0.324	0.029*	CCI	0.251	0.067
SF	0.324	0.985	SF	0.234	0.783
LV*Sf	0.329	0.580	CCI*Sf	0.252	0.168

CCI: Corpus Callosum Index, LV: Lesion Volume, SF: Scaling Factor (παράγοντας διόρθωσης από μέθοδο SIENAX)

* $p \leq 0.05$

Πίνακας 34 Ο τροποποιητικός ρόλος του εγκεφαλικού αποθέματος στο P300 ύψος

	Ύψος P300			Ύψος P300	
	ΔR^2 (sbeta)	Σημ. (p τιμή)		ΔR^2	Σημ. (p τιμή)
Ηλικία, Φύλο	0.047	0.384	Ηλικία, Φύλο	0.047	0.384
NFW	0.127 (1.9)	0.065	NBV	0.132	0.057
SF	0.132 (4.4)	0.668	SF	0.135	0.717
NFW*Sf	0.229 (-4.4)	0.038*	NBV*Sf	0.184	0.144

NBV: Normalized Brain Volume, NFHW: Normalized Frontal Horn Width, SF: Scaling Factor (παράγοντας διόρθωσης από μέθοδο SIENAX)

sbeta: standardized beta

* $p \leq 0.05$

Από τον έλεγχο των επιμέρους παραμέτρων των γνωστικών λειτουργιών και του P300 στατιστικά σημαντικός τροποποιητικός ρόλος του γνωστικού αποθέματος παρατηρήθηκε για τη λεκτική μνήμη (standardized beta CCI*SF = 2.18, $p=0.049$) και το ύψος του P300 στο Fz (standardized beta NFHW*SF=-4.7, $p=.024$). Όσο αφορά το πρώτο προκύπτει ότι όσο μεγαλύτερος είναι ο δείκτης του μεσολοβίου η λεκτική μνήμη βελτιώνεται αλλά λιγότερο σε ασθενείς με μικρότερο SF (δηλαδή μεγαλύτερο εγκεφαλικό απόθεμα), ή αλλιώς η επίδοση στη λεκτική μνήμη είναι περισσότερο συνάρτηση του δείκτη του μεσολοβίου σε ασθενείς με μικρό εγκεφαλικό απόθεμα. Όσο αφορά την ερμηνεία του Fz ύψους, αυτή είναι ανάλογη με την ερμηνεία του P300 ύψους (βλ. παραπάνω).

Πίνακας 35 Ο τροποποιητικός ρόλος του εγκεφαλικού αποθέματος στο CVLT-II και το Fz P300 ύψος

	CVLT-II			Fz P300 ύψος	
	ΔR^2 (sbeta)	Σημ. (p τιμή)		ΔR^2 (sbeta)	Σημ. (p τιμή)
Ηλικία, Φύλο	0.125	0.021*	Ηλικία, Φύλο	0.023	0.236
CCI	0.182 (-1.5)	0.053	NFHW	0.097 (2.0)	0.046*
SF	0.162 (-1.4)	0.964	SF	0.074 (4.6)	0.803
CCI*SF	0.222 (2.2)	0.049*	NFHW*SF	0.173 (-4.7)	0.024*

CCI: Corpus Callosum Index, CVLT-II: California Verbal Learning Test-II, NFHW: Normalized Frontal Horn Width, SF: Scaling Factor (παράγοντας διόρθωσης από μέθοδο SIENAX)

sbeta: standardized beta

* $p \leq 0.05$

7 Συζήτηση

Τα βασικά συμπεράσματα της μελέτης συνοπτικά είναι τα ακόλουθα:

- Οι ασθενείς με ΣκΠ σημείωσαν στατιστικά σημαντικά χειρότερη βαθμολογία στο νευροψυχολογικό έλεγχο σε σχέση με τους υγιείς μάρτυρες.

- Το 44.3% των ασθενών με ΣκΠ βρέθηκε με ΓΔ βάσει των σταθμισμένων ως προς την ηλικία, το φύλο και την εκπαίδευση κατώτερων 5% ορίων του νευροψυχολογικού ελέγχου.
- Οι ασθενείς με ΣκΠ βρέθηκαν με ΓΔ στους παρακάτω γνωστικούς τομείς κατά φθίνουσα συχνότητα: οπτικοχωρική μνήμη (31.2%), λεκτική μνήμη (24.6%) και ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών (9.8%).
- Οι ασθενείς με ΣκΠ είχαν στατιστικά σημαντικά μικρότερο ύψος P300 κύματος και μεγαλύτερη χρονοκαυστέρηση P300 κύματος σε σχέση με τους υγιείς μάρτυρες.
- Το 67.2% των ασθενών με ΣκΠ βρέθηκε με ηλεκτροφυσιολογικά βεβαιωμένη ΓΔ (ΗΦΓΔ) βάσει των σταθμισμένων ως προς την εκπαίδευση κατώτερων 5% ορίων για το ύψος και την χρονοκαυστέρηση του κύματος P300.
- Οι ασθενείς με ΣκΠ είχαν συχνότερα ΗΦΓΔ με βάση την παθολογικά παρατεταμένη χρονοκαυστέρηση P300 (31%), παρά με βάση το παθολογικά μειωμένο ύψος P300 (29.5%), σε σχέση με τους υγιείς.
- Οι ασθενείς με παθολογική χρονοκαυστέρηση δεν διέφεραν σημαντικά ως προς το νευροψυχολογικό έλεγχο. Αντίθετα οι ασθενείς με παθολογικό ύψος είχαν σημαντικά μικρότερη βαθμολογία στη λεκτική και οπτικοχωρική μνήμη και στο συνολικό γνωστικό σκορ.
- Ο βαθμός συμφωνίας μεταξύ της νευροψυχολογικής και της ηλεκτροφυσιολογικής εκτίμησης της γνωστικής λειτουργίας στους ασθενείς με ΣκΠ ήταν 56.9%.
- Η ηλεκτροφυσιολογική αξιολόγηση με βάση το κύμα P300 είχε ελαφρά μεγαλύτερη διαγνωστική ακρίβεια από ότι η νευροψυχολογική (76.1% vs. 71.4%) για τη διάκριση των ασθενών με ΣκΠ από τους υγιείς.
- Το ύψος του P300 κύματος και η χρονοκαυστέρηση του P300 κύματος σχετίστηκαν θετικά και αρνητικά, αντιστοίχως, με την βαθμολογία του νευροψυχολογικού ελέγχου, μετά από έλεγχο για την ηλικία, το φύλο και την εκπαίδευση, επιβεβαιώνοντας ότι το κύμα P300 είναι δείκτης της γνωστικής λειτουργίας του ατόμου.
- Συνολικά, σημαντικά περισσότεροι υγιείς εργάζονταν σε σχέση με τους ασθενείς (86.3% vs. 54.1%), αλλά η παρουσία της ΓΔ δεν επηρέασε στατιστικά σημαντικά την κατάσταση της εργασίας (58.8% σε ασθενείς χωρίς ΓΔ vs. 48.1% σε ασθενείς με ΓΔ, 63.2% σε ασθενείς χωρίς ΗΦΓΔ vs. 51.3% σε ασθενείς με ΗΦΓΔ).
- Οι ασθενείς με ΓΔ είχαν περισσότερες υποτροπές, αναπηρία, σωματική κόπωση και συμπτώματα στρες, άγχους και κατάθλιψης σε σχέση με τους ασθενείς χωρίς ΓΔ.

Επίσης είχαν σημαντικά περισσότερα συμπτώματα στρες, άγχους και κατάθλιψης σε σχέση με τους υγιείς.

- Οι ασθενείς με ΗΦΓΔ είχαν μεγαλύτερη αναπηρία και σωματική κόπωση σε σχέση με ασθενείς χωρίς ΗΦΓΔ.
- Οι ασθενείς με και χωρίς ΓΔ είχαν στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερη χρονοκαθυστέρηση P300 σε σχέση με τους υγιείς, αλλά μόνο το ύψος του P300 ήταν σημαντικά μικρότερο στους ασθενείς με ΓΔ σε σχέση με τους ασθενείς χωρίς ΓΔ και τους υγιείς, μετά από έλεγχο ως προς την εκπαίδευση. Με άλλα λόγια η χρονοκαθυστέρηση P300 διέκρινε καλύτερα ασθενείς με υγιείς ανεξάρτητα της παρουσίας ΓΔ, ενώ το ύψος P300 ήταν πιο ειδικός δείκτης για τη ΓΔ στους ασθενείς διακρίνοντας τους από τους ασθενείς χωρίς ΓΔ και τους υγιείς.
- Από τους απεικονιστικούς δείκτες στατιστικές σημαντικές διαφορές ανάμεσα στους ασθενείς με και χωρίς ΓΔ βρέθηκαν για το πλάτος (σταθμισμένο) της τρίτης κοιλίας, για τον σταθμισμένο όγκο της τρίτης κοιλίας, για τον δείκτη του μεσολοβίου και τον όγκο των εστιών.
- Οι ασθενείς με ΗΦΓΔ διέφεραν στατιστικά σημαντικά από τους ασθενείς χωρίς ΗΦΓΔ, μόνο στην οπτικοχωρική μνήμη και το συνολικό γνωστικό σκορ, μετά από έλεγχο για το επίπεδο εκπαίδευσης. Αντίθετα διέφεραν σε σημαντικό βαθμό σε όλα τα νευροψυχολογικά τεστ και στο συνολικό γνωστικό σκορ σε σχέση με τους υγιείς, μετά από έλεγχο για το επίπεδο εκπαίδευσης. Οι ασθενείς χωρίς ΗΦΓΔ είχαν σημαντικά μικρότερη βαθμολογία στην ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών σε σχέση με τους υγιείς, μετά από έλεγχο για το επίπεδο εκπαίδευσης. Με άλλα λόγια η οπτικοχωρική μνήμη ήταν πιο ειδική στη διάκριση των ασθενών με ΗΦΓΔ από τους ασθενείς χωρίς ΗΦΓΔ και τους υγιείς, ενώ η ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών ήταν πιο ειδική για τη διάκριση υγιών και ασθενών.
- Δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ της κατάστασης της ΗΦΓΔ και των απεικονιστικών δεικτών.
- Όταν έγινε επιμέρους εξέταση του ύψους και της χρονοκαθυστέρησης P300 σε σχέση με τους απεικονιστικούς δείκτες, το παθολογικά μειωμένο ύψος P300 σχετίστηκε με μικρότερο σταθμισμένο όγκο της συνολικής φαιάς και της περιφερικής φαιάς ουσίας του εγκεφάλου.
- Οι κυριότεροι προσδιοριστικοί απεικονιστικοί παράγοντες για το συνολικό γνωστικό σκορ, την ταχύτητα επεξεργασίας των πληροφοριών και τη λεκτική μνήμη ήταν ο

δείκτης του μεσολοβίου και επιπλέον ο όγκος των εστιών για το συνολικό γνωστικό σκορ και τη λεκτική μνήμη. Σημαντικοί απεικονιστικοί δείκτες ειδικότερα για την λεκτική και οπτικοχωρική μνήμη ήταν η σταθμισμένη απόσταση των μετωπιαίων κεράτων και το σταθμισμένο πλάτος της 3ης κοιλίας, αντιστοίχως. Όσο αφορά το κύμα P300, δεν βρέθηκε κανένας σημαντικός απεικονιστικός δείκτης για τη P300 χρονοκαθυστέρηση. Αντίθετα σημαντικοί προσδιοριστικοί παράγοντες για το P300 ύψος ήταν η σταθμισμένη απόσταση των μετωπιαίων κεράτων και ο συνολικός σταθμισμένος όγκος του εγκεφάλου.

- Το εγκεφαλικό απόθεμα βρέθηκε να είναι τροποποιητικός παράγοντας της σχέσης του ύψους του κύματος P300 (και ειδικότερα στο Fz ηλεκτρόδιο) με τη σταθμισμένη απόσταση των μετωπιαίων κεράτων και της σχέσης της λεκτικής μνήμης με το δείκτη του μεσολοβίου.

Στην παρούσα μελέτη βρέθηκε ότι οι ασθενείς σημείωσαν σημαντικά μικρότερη βαθμολογία σε σχέση με τους υγιείς στο νευροψυχολογικό έλεγχο, με τις περισσότερες παρεκκλίσεις να σημειώνονται στην οπτικοχωρική και λεκτική μνήμη και λιγότερες στην ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών. Συνολικά, το 44.3% των ασθενών αναγνωρίστηκαν με ΓΔ βάσει των προτεινόμενων κριτηρίων, το οποίο είναι εντός του εύρους των ορίων της διεθνούς βιβλιογραφίας (δηλ. $41 \pm 15\%$) (71). Επίσης, η συχνότερη προσβολή της οπτικοχωρικής και λεκτικής μνήμης είναι ένα εύρημα που επιβεβαιώνεται από την πλειοψηφία των προηγούμενων μελετών (228). Η λιγότερο συχνή προσβολή της ταχύτητας επεξεργασίας των πληροφοριών έχει βρεθεί σε αντίστοιχες προηγούμενες μελέτες (40), αλλά σε άλλες αναφορές η συχνότητα δηλώνεται πολύ μεγαλύτερη (228). Η ταχύτητα επεξεργασίας των πληροφοριών έχει βρεθεί ότι επιδεινώνεται με τα χρόνια στου ασθενείς και παράγοντες της μελέτης όπως ότι συμπεριλήφθησαν ασθενείς μόνο με υποτροπιάζουσα ΣκΠ, με σχετικά μικρή διάρκεια της νόσου (μέσος όρος περίπου 11 χρόνια) και σχετικά μικρή ηλικία (μέση ηλικία 42 έτη), καθώς και η ετερογένεια των δειγμάτων ασθενών στις προηγούμενες μελέτες τόσο ως προς τον τύπο της ΣκΠ όσο και ως προς τους φανερούς ή κρυφούς συγγενικούς παράγοντες (π.χ. ηλικία, εκπαίδευση κ.α.) θα μπορούσε να εξηγήσει αυτήν τη διαφορά (229).

Οι ασθενείς με ΣκΠ είχαν σημαντικά μικρότερο ύψος του κύματος P300 και μεγαλύτερη χρονοκαθυστέρηση του P300 κύματος σε σχέση με τους υγιείς, με το 67.2% των ασθενών με ΣκΠ να έχει ηλεκτροφυσιολογικά βεβαιωμένη ΓΔ (ΗΦΓΔ),

εύρημα που επιβεβαιώνεται από την δημοσιευμένη βιβλιογραφία με τα αντίστοιχα ποσοστά να είναι μεταξύ 50-75% (184,188,230). Παρόλα αυτά, θα πρέπει να σημειωθεί ότι λίγες μελέτες προβαίνουν στο διαχωρισμό των ασθενών σε αυτούς με και χωρίς ΗΦΓΔ, ενώ υπάρχει σημαντική ετερογένεια στον τρόπο ορισμού της ΗΦΓΔ (188,214). Στην παρούσα μελέτη επιχειρήσαμε να εφαρμόσουμε τα όρια του 5% αφού ελέγχθηκε η επίδραση της εκπαίδευσης, προκειμένου να υπάρχει ομοιογένεια με τον αντίστοιχο ορισμό του νευροψυχολογικού ελέγχου. Ο βαθμός συμφωνίας μεταξύ της νευροψυχολογικής και της ηλεκτροφυσιολογικής εκτίμησης της γνωστικής λειτουργίας στους ασθενείς με ΣκΠ ήταν 56.9%, ενώ η ηλεκτροφυσιολογική αξιολόγηση με βάση το κύμα P300 είχε μεγαλύτερη διαγνωστική ακρίβεια από ότι η νευροψυχολογική για τη διάκριση των ασθενών με ΣκΠ από τους υγιείς. Αυτό θα μπορούσε να αποδοθεί στο γεγονός ότι τα προκλητά δυναμικά εγγενώς αντανακλούν καλύτερα την λειτουργική κατάσταση του εγκεφάλου από τη φαινοτυπική εκδήλωση της γνωστικής λειτουργίας με το νευροψυχολογικό έλεγχο.

Συνολικά, οι ασθενείς με ΣκΠ είχαν συχνότερα ΗΦΓΔ με βάση την παθολογικά παρατεταμένη χρονοκαθυστέρηση P300 (50.8%), παρά με βάση το παθολογικά μειωμένο ύψος P300 (29.5%), σε σχέση με τους υγιείς. Αυτό συνάδει με τη δημοσιευμένη βιβλιογραφία για το θέμα, όπου 19 ήταν υπέρ της παρατεταμένης χρονοκαθυστέρησης και 14 υπέρ του μειωμένου ύψους (177,184,187,197,198,204,211–214). Ένα ενδιαφέρον εύρημα της παρούσας μελέτης ήταν ότι η χρονοκαθυστέρηση P300 μπορούσε να διαχωρίσει τους ασθενείς με τους υγιείς και όχι τους ασθενείς με ΓΔ με εκείνους χωρίς ΓΔ βάσει του νευροψυχολογικού ελέγχου. Αντίθετα το χαμηλό ύψος P300 διέκρινε τους ασθενείς με ΓΔ με τους ασθενείς χωρίς ΓΔ και τους υγιείς. Πράγματι, σε προηγούμενες μελέτες οι συγκρίσεις γίνονταν κυρίως μεταξύ ασθενών και υγιών μαρτύρων, γεγονός που εξηγεί τη υψηλότερη συχνότητα ανεύρεσης παρατεταμένης χρονοκαθυστέρησης στους ασθενείς. Παρόλα αυτά, στο σύνολο των ασθενών και υγιών βρήκαμε σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ της χρονοκαθυστέρησης και του ύψους του P300 με τις γνωστικές δοκιμασίες που είναι συμβατό με την βιβλιογραφία, αλλά σε καμία από αυτές τις μελέτες δεν έγινε διαχωρισμός των ασθενών σε αυτούς με και χωρίς ΓΔ (184,192,193,204,212). Μία πιθανή εξήγηση της απουσίας της συσχέτισης της χρονοκαθυστέρησης του P300 με το νευροψυχολογικό έλεγχο μόνο στους ασθενείς θα μπορούσε να είναι ότι αυτή αντανακλά περισσότερο τη διάχυτη απομυελίνωση του

ΚΝΣ λόγω της νόσου, παρά την έκπτωση σε συγκεκριμένο νευροψυχολογικό έλεγχο. Η τοπογραφία των απομυελινωτικών εστιών στο δείγμα μας θα μπορούσε επίσης να επηρεάσει αυτή τη σχέση όπως έχει φανεί σε προηγούμενη μελέτη (184).

Τέλος, οι ασθενείς με παθολογικό P300 ύψος είχαν σημαντικά μικρότερη βαθμολογία στη λεκτική και οπτικοχωρική μνήμη και στο συνολικό γνωστικό σκορ. Μάλιστα, η οπτικοχωρική μνήμη ήταν πιο ειδική στη διάκριση των ασθενών με ΗΦΓΔ από τους ασθενείς χωρίς ΗΦΓΔ και τους υγιείς, ενώ η ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών ήταν πιο ειδική για τη διάκριση υγείων και ασθενών που όπως είδαμε είχαν κυρίως σημαντικά διαφορετική P300 χρονοκαθυστέρηση. Αυτό θα μπορούσε να εξηγηθεί από το γεγονός ότι στην παραγωγή του ύψους του κύματος P300, το οποίο αντανακλά περισσότερο το απόθεμα της προσοχής, συμμετέχουν κυρίως η κροταφοβρεγματικές και βρεγματικές εγκεφαλικές περιοχές που εξυπηρετούν περισσότερο τη μάθηση και τη μνήμη και λιγότερο οι πλάγιες μετωπιαίες και οι υποφλοιώδεις συνδετικές ίνες που συμβάλλουν λιγότερο στο ύψος του P300 και είναι υπεύθυνες την χρονοκαθυστέρηση P300 και την ταχύτητα επεξεργασία των πληροφοριών (169,171).

Οι ασθενείς με ΓΔ είχαν μεγαλύτερη ανεργία, περισσότερες υποτροπές, αναπηρία, σωματική κόπωση και συμπτώματα στρες, άγχους και κατάθλιψης σε σχέση με τους ασθενείς χωρίς ΓΔ. Επίσης είχαν σημαντικά περισσότερα συμπτώματα στρες, άγχους και κατάθλιψης σε σχέση με τους υγιείς. Τα ευρήματα αυτά είναι συμβατά με τις επιπτώσεις της ΓΔ στους ασθενείς με ΣκΠ (228). Επίσης, οι ασθενείς με ΗΦΓΔ είχαν μεγαλύτερη αναπηρία και σωματική κόπωση σε σχέση με ασθενείς χωρίς ΗΦΓΔ εύρημα που είναι σύμφωνο με προηγούμενες δημοσιεύσεις (181,187–189,202). Οι παράγοντες αυτοί θα μπορούσαν να θεωρηθούν ως συγχυτικοί της αλληλεπίδρασης των απεικονιστικών δεικτών που ήταν και ο κύριος στόχος της μελέτης με τη γνωστική λειτουργία. Για αυτόν τον λόγο πραγματοποιήσαμε επιπλέον ελέγχους ευαισθησίας (sensitivity analysis), ο οποίος δεν ανέδειξε σημαντικό τροποποιητικό ή διαμεσολαβητικό ρόλο αυτών των παραμέτρων. Αντίθετα, στα γραμμικά μοντέλα παλινδρόμησης ειδικότερα για το P300 ύψος ανιχνεύθηκε σημαντική συγγραμμικότητα της αναπηρίας και της σωματικής κόπωσης με τους απεικονιστικούς δείκτες γεγονός που υποδηλώνει πιθανώς ότι αυτές είναι αποτέλεσμα των εγκεφαλικών αλλαγών λόγω της νόσου. Αξίζει βέβαια να σημειωθεί ότι στο δείγμα των ασθενών τα επίπεδα της κόπωσης και της ψυχολογικής επιβάρυνσης ήταν σχετικά χαμηλά για το θεωρητικό εύρος των εργαλείων που χρησιμοποιήθηκαν.

Από τους απεικονιστικούς δείκτες στατιστικά σημαντικές διαφορές ανάμεσα στους ασθενείς με και χωρίς ΓΔ βρέθηκαν για το πλάτος (σταθμισμένο) της τρίτης κοιλίας, για τον σταθμισμένο όγκο της τρίτης κοιλίας, για τον δείκτη του μεσολοβίου και τον όγκο των εστιών. Προηγούμενες μελέτες έχουν επιβεβαιώσει ότι το μέγεθος της 3ης κοιλίας και ο όγκος των εστιών είναι οι πιο σημαντικοί προβλεπτικοί παράγοντες της γνωστικής λειτουργίας στη ΣκΠ (128,130,133,157,158,160,161). Λιγότερες είναι οι μελέτες για το δείκτη του μεσολοβίου (162–164) που έχει συσχετιστεί κυρίως με την ταχύτητα επεξεργασίας των πληροφοριών και με την μνήμη όπως βρέθηκε και στην παρούσα μελέτη. Για τη λεκτική μνήμη εκτός από τον συνολικό όγκο των εστιών απομυελίνωσης, βρέθηκε σημαντική η σταθμισμένη απόσταση των μετωπιαίων κεράτων των κοιλιών, ενώ για την οπτικοχωρική μνήμη σημαντικό ρόλο έπαιξε μόνο το μέγεθος της 3ης κοιλίας, που από όσο γνωρίζουμε δεν έχουν εξεταστεί σε άλλη μελέτη. Τα αρνητικά αποτελέσματα για το σύνολο σχεδόν των ογκομετρικών δεικτών που έρχονται σε αντίθεση με άλλες μελέτες, θα μπορούσαν να αποδοθούν στην ετερογένεια των δειγμάτων (π.χ. πολλές μελέτες συμπεριλαμβάνουν ασθενείς με προοδευτική ΣκΠ ακόμα και με ΚΜΣ), τη μεθοδολογία (π.χ. η ΓΔ ορίζεται με διαφορετικό τρόπο) και κυρίως ότι οι περισσότερες μελέτες συγκρίνουν υγιείς και ασθενείς, με ελάχιστες εξαιρέσεις (134,139,143,148).

Συνολικά, οι δισδιάστατοι γραμμικοί δείκτες έδειξαν μεγαλύτερη ικανότητα πρόβλεψης της γνωστικής λειτουργίας από ότι οι ογκομετρικοί, με εξαίρεση τον όγκο των εστιών. Αντίθετα ογκομετρικοί δείκτες όπως π.χ. της φαιάς και λευκής ουσίας και των υποφλοιωδών δομών δεν αναδείχθηκαν ως σημαντικοί για την γνωστική λειτουργία στους ασθενείς της μελέτης. Σε άλλες μελέτες έχει βρεθεί ότι ο όγκος της φαιάς και της λευκής ουσίας (124,135) ο όγκος του θαλάμου (137–139,143,144) και άλλες δομές π.χ. ιππόκαμπος και βασικά γάγγλια (139,141,143,144,147) είναι σημαντικοί προβλεπτικοί παράγοντες για τη γνωστική λειτουργία. Τα αρνητικά αποτελέσματα στη δική μας μελέτη θα μπορούσαν να αποδοθούν σε διαφορές που αφορούν την έλλειψη συγκρίσεων με υγιείς, τη μη διαχρονικότητα των απεικονίσεων στην παρούσα μελέτη, τη μελέτη ασθενών μόνο με υποτροπιάζουσα ΣκΠ, την ανάλυση χωρίς τη χρήση εντοπισμένων MRI στοιχείων όγκου (voxel) και τα διαφορετικά μεγέθη των δειγμάτων ανάμεσα στις μελέτες.

Το παθολογικά μειωμένο ύψος P300 σχετίστηκε με μικρότερο σταθμισμένο όγκο της συνολικής φαιάς και της περιφερικής φαιάς ουσίας του εγκεφάλου ενώ σημαντικοί προσδιοριστικοί παράγοντες για το P300 ύψος ήταν η σταθμισμένη

απόσταση των μετωπιαίων κεράτων και ο συνολικός σταθμισμένος όγκος του εγκεφάλου. Επίσης, το εγκεφαλικό απόθεμα (μετρούμενο με βάση τον παράγοντα διόρθωσης από τη μέθοδο SIENAX) βρέθηκε να είναι τροποποιητικός παράγοντας της σχέσης του ύψους του κύματος P300 (και ειδικότερα στο Fz ηλεκτρόδιο) με τη σταθμισμένη απόσταση των μετωπιαίων κεράτων και της σχέσης της λεκτικής μνήμης με το δείκτη του μεσολοβίου. Όσο αφορά το κύμα P300, δεν βρέθηκε κανένας σημαντικός απεικονιστικός δείκτης για τη P300 χρονοκαθυστέρηση. Από όσο γνωρίζουμε είναι η πρώτη φορά που ελέγχεται το κύμα P300 με τους νεότερους γραμμικούς και ογκομετρικούς απεικονιστικούς δείκτες. Μία πιθανή εξήγηση των ευρημάτων θα μπορούσε να είναι ότι στην παραγωγή του κύματος P300 συμμετέχουν ευρέως κατανεμημένες φλοιϊκές περιοχές και άρα το ύψος του προκλητού δυναμικού θα συναρτάται περισσότερο με τον όγκο της φλοιϊκής περιοχής, αλλά και του συνολικού όγκου του εγκεφάλου (169,171). Αντίθετα, η χρονοκαθυστέρηση πιθανώς αντανakλά περισσότερο τις συνδετικές οδούς του κυκλώματος που είναι υπεύθυνο για την παραγωγή του P300 κύματος. Μεγαλύτερη ευαισθησία της μελέτης να ανιχνεύσει απεικονιστικούς δείκτες που σχετίζονται με τη λευκή ουσία του εγκεφάλου ως σημαντικούς για την χρονοκαθυστέρηση, θα επιτυγχανόταν πιθανώς με την διαθεσιμότητα απεικονιστικών δεδομένων από τους υγιείς εθελοντές.

Σε μία πρόσφατη δημοσίευση, ο όγκος των εστιών στην T1 MRI ήταν ο σημαντικότερος προβλεπτικός παράγοντας για τη χρονοκαθυστέρηση ακουστικών P300 κυμάτων (191). Οι εστίες στην T1 MRI ακολουθία γνωστές και ως "μαύρες τρύπες" σηματοδοτούν την γλοιώση λόγω αξονικής βλάβης και δεν εκτιμήθηκαν στις δική μας μελέτη. Αντίθετα ο όγκος των T2 εστιών δεν βρέθηκε σημαντικός για το P300 κύμα, το οποίο συμφωνεί με τα ευρήματα της έρευνας (191). Σημειώνεται ότι στην εν λόγω μελέτη ο αριθμός των ασθενών με προοδευτική ΣκΠ ήταν μεγάλος (δηλ. 30 από τους 59), οπότε η αναγνώριση εστιών στην T1 ακολουθία διευκολύνθηκε από τη βαρύτητα της νόσου. Επίσης οι ασθενείς (ανεξάρτητα ΓΔ) διέφεραν με τους υγιείς στη χρονοκαθυστέρηση και όχι στο ύψος του P300, που συνάδει με τα ευρήματα της δικής μας μελέτης.

Σε μία άλλη μελέτη ο όγκος των εστιών μετρήθηκε με μία ημι-αυτοματοποιημένη μέθοδο και βρέθηκε παραδόξως ότι οι εστίες στο μετωπιαίο κέρασ των κοιλιών και στο στέλεχος σχετίστηκαν αρνητικά με την χρονοκαθυστέρηση του ακουστικού P300 κύματος, δηλαδή μεγαλύτερες εστίες προέβλεπαν μειωμένη χρονοκαθυστέρηση του P300 κύματος (184). Σε δύο παλαιότερες μελέτες με σχετικά μικρά δείγματα ασθενών

που εκτίμησαν τον όγκο των εστιών με μη αυτοματοποιημένες αδρές μεθόδους βαρύτητας βρέθηκαν σημαντικές συσχετίσεις με τις παραμέτρους του P300 (212,214). Δεδομένου των διαφορετικών απεικονιστικών μετρήσεων, άμεση σύγκριση με τη δική μας μελέτη δεν μπορεί να γίνει. Τέλος, σε μία άλλη μελέτη όπου 34 ασθενείς χωρίστηκαν σε εκείνους με μικρό και μεγάλο όγκο εστιών, δεν βρέθηκαν σημαντικές διαφοροποιήσεις ως προς τις παραμέτρους του ακουστικού και οπτικού P300 προκλητού δυναμικού (203).

Η παρούσα μελέτη έχει μερικούς περιορισμούς. Καταρχάς, ο συγχρονικός της τύπος δεν επιτρέπει ασφαλή αιτιολογικά συμπεράσματα. Επιπλέον, για πρακτικούς λόγους δεν υπήρχαν διαθέσιμα απεικονιστικά δεδομένα για τους υγιείς μάρτυρες, γεγονός που μειώνει την ευαισθησία της μελέτης για την ανίχνευση σημαντικών διαφορών. Παρόλα αυτά, δεδομένου ότι η επικέντρωση ήταν στην παρουσία ή μη της ΓΔ στους ασθενείς, η έλλειψη αυτών των δεδομένων δεν επηρέασε σημαντικά τα συμπεράσματα. Τρίτον, για αρκετούς ασθενείς (13 από τους 61) δεν υπήρχαν διαθέσιμα απεικονιστικά δεδομένα, το οποίο επηρέασε την ισχύ της μελέτης. Επίσης, οι απεικονίσεις, αν και τηρούσαν τις αυστηρές προδιαγραφές ποιότητας και πρωτοκόλλου, πραγματοποιήθηκαν σε διαφορετικά διαγνωστικά κέντρα, γεγονός που μπορεί να επηρέασε την μεταβλητότητα των ποσοτικών δεδομένων και την ισχύ της μελέτης. Τέλος, όσο αφορά το νευροφυσιολογικό έλεγχο, αν και πραγματοποιήθηκε την ίδια ώρα και στον ίδιο χώρο σε όλους τους συμμετέχοντες, πάντα θα μπορούσαν να υπάρχουν κρυφοί συγχυτικοί παράγοντες που επηρέαζαν τις μετρήσεις. Για τον έλεγχο πιθανών συγχυτικών επιδράσεων έγινε εκτίμηση της κόπωσης και της ψυχολογικής κατάστασης όλων των εξετασθέντων. Σημειώνεται επίσης, ότι υπήρχαν ισάριθμοι αριστερόχειρες στην ομάδα των ασθενών (N=3) και στην ομάδα των υγείων (N=2). Επίσης, 34 ασθενείς είχαν ιστορικό οπτικής νευρίτιδας, αλλά μόλις 13 είχαν υπολειπόμενη μείωση της οπτικής οξύτητας σε όρια που τους επέτρεπαν να εξεταστούν, αν και η οπτική οξύτητα δεν φαίνεται να επηρεάζει την παραγωγή των οπτικών προκλητών δυναμικών P300 (184).

Συμπερασματικά, η παρούσα μελέτη έδειξε ότι η γνωστική νευροφυσιολογική εξέταση μπορεί να χρησιμοποιηθεί αποτελεσματικά, όπως και ο κλινικός νευροψυχολογικός έλεγχος, για την εκτίμηση της ΓΔ στη ΣκΠ. Επιπλέον, η αξιολόγηση νέων ειδικών ανατομικών MRI δεικτών συνδυαζόμενη με τις λειτουργικές εγκεφαλικές δοκιμασίες των προκλητών δυναμικών επιτρέπει την πληρέστερη κλινική γνωστική εκτίμηση του ασθενούς. Στο μέλλον, ο συνδυασμός

αυτών των εξετάσεων αναμένεται να διαδραματίσει σημαντικό ρόλο στην κλινική έρευνα της νόσου και στην παρακολούθηση των ασθενών από τον κλινικό νευρολόγο.

8 Βιβλιογραφία

1. Koutsouraki E, Costa V, Baloyannis S. Epidemiology of multiple sclerosis in Europe: A review. *Int Rev Psychiatry*. 2010 Jan 1;22(1):2–13.
2. Dilokthornsakul P, Valuck RJ, Nair KV, Corboy JR, Allen RR, Campbell JD. Multiple sclerosis prevalence in the United States commercially insured population. *Neurology*. 2016 Mar 15;86(11):1014–21.
3. Cristiano E, Rojas J, Romano M, Frider N, Machnicki G, Giunta D, et al. The epidemiology of multiple sclerosis in Latin America and the Caribbean: a systematic review. *Mult Scler J*. 2013 Jun 1;19(7):844–54.
4. Eskandarieh S, Heydarpour P, Minagar A, Pourmand S, Sahraian MA. Multiple sclerosis epidemiology in East Asia, South East Asia and South Asia: A systematic review. *Neuroepidemiology*. 2016;46(3):209–21.
5. Heydarpour P, Khoshkish S, Abtahi S, Moradi-Lakeh M, Sahraian MA. Multiple sclerosis epidemiology in Middle East and North Africa: A systematic review and meta-analysis. *Neuroepidemiology*. 2015;44(4):232–44.
6. Papathanasopoulos P, Gourzoulidou E, Messinis L, Georgiou V, Leotsinidis M. Prevalence and incidence of multiple sclerosis in western Greece: a 23-year survey. *Neuroepidemiology*. 2008;30(3):167–73.
7. Koch-Henriksen N, Sørensen PS. The changing demographic pattern of multiple sclerosis epidemiology. *Lancet Neurol*. 2010 May;9(5):520–32.
8. Milo R, Kahana E. Multiple sclerosis: geoepidemiology, genetics and the environment. *Autoimmun Rev*. 2010 Mar;9(5):A387-394.
9. Amato MP, Derfuss T, Hemmer B, Liblau R, Montalban X, Soelberg Sørensen P, et al. Environmental modifiable risk factors for multiple sclerosis: Report

from the 2016 ECTRIMS focused workshop. *Mult Scler.* 2017 Jan;;1352458516686847.

10. Anagnostouli MC, Manouseli A, Artemiadis AK, Katsavos S, Fillipopoulou C, Youroukos S, et al. HLA-DRB1* Allele frequencies in pediatric, adolescent and adult-onset multiple sclerosis patients, in a Hellenic sample. Evidence for new and established associations. *J Mult Scler* [Internet]. 2014 May 26 [cited 2017 Oct 4]; Available from: <https://www.omicsonline.org/open-access/adultonset-multiple-sclerosis-patients-in-a-hellenic-sample-evidence-for-new-and-established-associations-jmso-104.php?aid=27143>
11. Belbasis L, Bellou V, Evangelou E, Ioannidis JPA, Tzoulaki I. Environmental risk factors and multiple sclerosis: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *Lancet Neurol.* 2015 Mar;14(3):263–73.
12. Muñoz-Culla M, Irizar H, Otaegui D. The genetics of multiple sclerosis: review of current and emerging candidates. *Appl Clin Genet.* 2013 Aug;6:63–73.
13. Sawcer S, Franklin RJM, Ban M. Multiple sclerosis genetics. *Lancet Neurol.* 2014 Jul;13(7):700–9.
14. Artemiadis AK, Anagnostouli MC, Alexopoulos EC. Stress as a risk factor for multiple sclerosis onset or relapse: a systematic review. *Neuroepidemiology.* 2011;36(2):109–20.
15. O’Gorman C, Lin R, Stankovich J, Broadley SA. Modelling genetic susceptibility to multiple sclerosis with family data. *Neuroepidemiology.* 2013;40(1):1–12.
16. Fagnani C, Neale MC, Nisticò L, Stazi MA, Ricigliano VA, Buscarinu MC, et al. Twin studies in multiple sclerosis: A meta-estimation of heritability and environmentality. *Mult Scler.* 2015 Oct;21(11):1404–13.
17. Artemiadis AK, Anagnostouli MC. Apoptosis of oligodendrocytes and post-translational modifications of myelin basic protein in multiple sclerosis: possible role for the early stages of multiple sclerosis. *Eur Neurol.* 2010;63(2):65–72.

18. Ciccarelli O, Barkhof F, Bodini B, De Stefano N, Golay X, Nicolay K, et al. Pathogenesis of multiple sclerosis: insights from molecular and metabolic imaging. *Lancet Neurol.* 2014 Aug;13(8):807–22.
19. Lassmann H. The pathology of multiple sclerosis and its evolution. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 1999 Oct;354(1390):1635–40.
20. Popescu BFG, Pirko I, Lucchinetti CF. Pathology of multiple sclerosis: where do we stand? *Contin Minneap Minn.* 2013 Aug;19(4 Multiple Sclerosis):901–21.
21. Moore GRW. Current concepts in the neuropathology and pathogenesis of multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci.* 2010 Sep;37 Suppl 2:S5-15.
22. Weissert R. The immune pathogenesis of multiple sclerosis. *J Neuroimmune Pharmacol.* 2013 Sep;8(4):857–66.
23. Lassmann H. Pathology and disease mechanisms in different stages of multiple sclerosis. *J Neurol Sci.* 2013 Oct;333(1–2):1–4.
24. Taylor RS. Multiple sclerosis potpourri. Paroxysmal symptoms, seizures, fatigue, pregnancy, and more. *Phys Med Rehabil Clin N Am.* 1998 Aug;9(3):551–559.
25. Brownlee WJ, Hardy TA, Fazekas F, Miller DH. Diagnosis of multiple sclerosis: progress and challenges. *Lancet.* 2017 Apr;389(10076):1336–46.
26. Anagnostouli MC, Sotirchos ES, Zalonis I, Christidi F, Korres S, Rentzos M, et al. Monosymptomatic clinically isolated syndrome with sudden sensorineural hearing loss: case report and critical review of the literature. *The Neurologist.* 2012 Sep;18(5):302–5.
27. Kaunzner UW, Gauthier SA. MRI in the assessment and monitoring of multiple sclerosis: an update on best practice. *Ther Adv Neurol Disord.* 2017 Jun;10(6):247–61.

28. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol*. 2011 Feb;69(2):292–302.
29. Toledano M, Weinshenker BG, Solomon AJ. A Clinical Approach to the Differential Diagnosis of Multiple Sclerosis. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2015 Aug;15(8):57.
30. Karussis D. The diagnosis of multiple sclerosis and the various related demyelinating syndromes: a critical review. *J Autoimmun*. 2014 Mar;48–49:134–42.
31. Barkhof F, Filippi M, Miller DH, Scheltens P, Campi A, Polman CH, et al. Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Brain*. 1997 Nov;120(11):2059–69.
32. Tintoré M, Rovira A, Río J, Nos C, Grivé E, Sastre-Garriga J, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis Application in first demyelinating episode. *Neurology*. 2003 Jan;60(1):27–30.
33. Kantarci O, Wingerchuk D. Epidemiology and natural history of multiple sclerosis: new insights. *Curr Opin Neurol*. 2006 Jun;19(3):248–54.
34. Rice GPA. The natural history of secondary progressive multiple sclerosis: observations from the London study group. *Mult Scler*. 2002 Feb;8(1):81–2.
35. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. 1983 Nov;33(11):1444–52.
36. Leray E, Yaouanq J, Le Page E, Coustans M, Laplaud D, Oger J, et al. Evidence for a two-stage disability progression in multiple sclerosis. *Brain J Neurol*. 2010 Jul;133(Pt 7):1900–13.
37. Gajofatto A, Benedetti MD. Treatment strategies for multiple sclerosis: When to start, when to change, when to stop? *World J Clin Cases*. 2015 Jul;3(7):545–55.

38. Pawate S, Bagnato F. Newer agents in the treatment of multiple sclerosis. *The Neurologist*. 2015 Apr;19(4):104–17.
39. Katsavos S, Anagnostouli M. Biomarkers in Multiple Sclerosis: An Up-to-Date Overview. *Mult Scler Int*. 2013;2013:340508.
40. Pérez-Martín MY, Eguia-Del Río P, González-Platas M, Jiménez-Sosa A. Cognitive status in patients with multiple sclerosis in Lanzarote. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2016 Jun;12:1553–9.
41. Brissart H, Morele E, Baumann C, Perf ML, Leininger M, Taillemite L, et al. Cognitive impairment among different clinical courses of multiple sclerosis. *Neurol Res*. 2013 Oct;35(8):867–72.
42. Migliore S, Ghazaryan A, Simonelli I, Pasqualetti P, Squitieri F, Curcio G, et al. Cognitive impairment in relapsing-remitting multiple sclerosis patients with very mild clinical disability. *Behav Neurol*. 2017;2017:7404289.
43. Anagnostouli M, Christidi F, Zalonis I, Nikolaou C, Lyrakos D, Triantafyllou N, et al. Clinical and cognitive implications of cerebrospinal fluid oligoclonal bands in multiple sclerosis patients. *Neurol Sci*. 2015 Nov;36(11):2053–60.
44. Hankomäki E, Multanen J, Kinnunen E, Hämäläinen P. The progress of cognitive decline in newly diagnosed MS patients. *Acta Neurol Scand*. 2014 Mar;129(3):184–91.
45. Glanz BI, Healy BC, Hviid LE, Chitnis T, Weiner HL. Cognitive deterioration in patients with early multiple sclerosis: a 5-year study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012 Jan;83(1):38–43.
46. Leavitt VM, Wylie G, Krch D, Chiaravalloti N, DeLuca J, Sumowski JF. Does slowed processing speed account for executive deficits in multiple sclerosis? Evidence from neuropsychological performance and structural neuroimaging. *Rehabil Psychol*. 2014 Nov;59(4):422–8.

47. Farez MF, Crivelli L, Leiguarda R, Correale J. Decision-making impairment in patients with multiple sclerosis: a case-control study. *BMJ Open*. 2014 Jul;4(7):e004918.
48. Dagenais E, Rouleau I, Tremblay A, Demers M, Roger É, Jobin C, et al. Prospective memory in multiple sclerosis: The impact of cue distinctiveness and executive functioning. *Brain Cogn*. 2016 Sep;109:66–74.
49. Dagenais E, Rouleau I, Tremblay A, Demers M, Roger É, Jobin C, et al. Role of executive functions in prospective memory in multiple sclerosis: Impact of the strength of cue-action association. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2016;38(1):127–40.
50. Dackovic J, Pekmezovic T, Mesaros S, Dujmovic I, Stojisavljevic N, Martinovic V, et al. The Rao's Brief Repeatable Battery in the study of cognition in different multiple sclerosis phenotypes: application of normative data in a Serbian population. *Neurol Sci*. 2016 Sep;37(9):1475–81.
51. Patti F, Nicoletti A, Messina S, Bruno E, Fermo SL, Quattrocchi G, et al. Prevalence and incidence of cognitive impairment in multiple sclerosis: a population-based survey in Catania, Sicily. *J Neurol*. 2015 Feb;262(4):923–30.
52. Denney DR, Sworowski LA, Lynch SG. Cognitive impairment in three subtypes of multiple sclerosis. *Arch Clin Neuropsychol*. 2005 Dec;20(8):967–81.
53. Nourbakhsh B, Nunan-Saah J, Maghzi A-H, Julian LJ, Spain R, Jin C, et al. Longitudinal associations between MRI and cognitive changes in very early MS. *Mult Scler Relat Disord*. 2016 Jan;5:47–52.
54. Smestad C, Sandvik L, Landrø NI, Celius EG. Cognitive impairment after three decades of multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2010 Mar;17(3):499–505.
55. Amato MP, Portaccio E, Goretti B, Zipoli V, Iudice A, Pina DD, et al. Relevance of cognitive deterioration in early relapsing-remitting MS: a 3-year follow-up study. *Mult Scler*. 2010 Dec;16(12):1474–82.

56. Strober LB, Rao SM, Lee J-C, Fischer E, Rudick R. Cognitive impairment in multiple sclerosis: An 18 year follow-up study. *Mult Scler Relat Disord*. 2014 Jul;3(4):473–81.
57. Ruano L, Portaccio E, Goretti B, Niccolai C, Severo M, Patti F, et al. Age and disability drive cognitive impairment in multiple sclerosis across disease subtypes. *Mult Scler*. 2017 Aug;23(9):1258–67.
58. Cortese M, Riise T, Bjørnevik K, Bhan A, Farbu E, Grytten N, et al. Preclinical disease activity in multiple sclerosis: A prospective study of cognitive performance prior to first symptom. *Ann Neurol*. 2016 Oct;80(4):616–24.
59. Amato MP, Hakiki B, Goretti B, Rossi F, Stromillo ML, Giorgio A, et al. Association of MRI metrics and cognitive impairment in radiologically isolated syndromes. *Neurology*. 2012 Jan;78(5):309–14.
60. Baysal Kırac L, Ekmekçi Ö, Yüceyar N, Sağduyu Kocaman A. Assessment of early cognitive impairment in patients with clinically isolated syndromes and multiple sclerosis. *Behav Neurol*. 2014;2014:637694.
61. D'Anna L, Lorenzut S, Perelli A, Zanchettin B, Valente M, Gigli GL. The contribution of assessing cognitive impairment in radiologically-isolated syndrome (RIS): a single case report follow-up study. *Mult Scler*. 2014 Dec;20(14):1912-1915-1917.
62. Feuillet L, Reuter F, Audoin B, Malikova I, Barrau K, Cherif AA, et al. Early cognitive impairment in patients with clinically isolated syndrome suggestive of multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2007 Jan;13(1):124–7.
63. Lebrun C, Blanc F, Brassat D, Zephir H, Seze J de, Cfsep BO. Cognitive function in radiologically isolated syndrome. *Mult Scler*. 2010 Aug;16(8):919–25.
64. Reuter F, Zaaraoui W, Crespy L, Faivre A, Rico A, Malikova I, et al. Cognitive impairment at the onset of multiple sclerosis: relationship to lesion location. *Mult Scler*. 2011 Jun;17(6):755–8.

65. Khalil M, Enzinger C, Langkammer C, Petrovic K, Loitfelder M, Tscherner M, et al. Cognitive impairment in relation to MRI metrics in patients with clinically isolated syndrome. *Mult Scler*. 2011 Feb;17(2):173–80.
66. Reuter F, Zaaraoui W, Crespy L, Faivre A, Rico A, Malikova I, et al. Frequency of cognitive impairment dramatically increases during the first 5 years of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011 Oct;82(10):1157–9.
67. Gajofatto A, Turatti M, Bianchi MR, Forlivesi S, Gobbin F, Azzarà A, et al. Benign multiple sclerosis: physical and cognitive impairment follow distinct evolutions. *Acta Neurol Scand*. 2016 Mar;133(3):183–91.
68. Correale J, Peirano I, Romano L. Benign multiple sclerosis: a new definition of this entity is needed. *Mult Scler*. 2012 Feb;18(2):210–8.
69. van der Hiele K, Spliethoff-Kamminga NGA, Ruimschotel RP, Middelkoop H a. M, Visser LH. The relationship between self-reported executive performance and psychological characteristics in multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2012 Apr;19(4):562–9.
70. Rosti-Otajärvi E, Ruutiainen J, Huhtala H, Hämäläinen P. Relationship between subjective and objective cognitive performance in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand*. 2014 Nov;130(5):319–27.
71. Fischer M, Kunkel A, Bublak P, Faiss JH, Hoffmann F, Sailer M, et al. How reliable is the classification of cognitive impairment across different criteria in early and late stages of multiple sclerosis? *J Neurol Sci*. 2014 Aug;343(1–2):91–9.
72. Benedict RHB. Standards for sample composition and impairment classification in neuropsychological studies of multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2009 Jul;15(7):777–8.
73. Hansen S, Muenssinger J, Kronhofmann S, Lautenbacher S, Oschmann P, Keune PM. Cognitive screening tools in multiple sclerosis revisited: sensitivity

- and specificity of a short version of Rao's Brief Repeatable Battery. *BMC Neurol.* 2015 Nov;15:246.
74. Benedict RHB, Cookfair D, Gavett R, Gunther M, Munschauer F, Garg N, et al. Validity of the minimal assessment of cognitive function in multiple sclerosis (MACFIMS). *J Int Neuropsychol Soc.* 2006 Jul;12(4):549–58.
 75. Migliore S, Ghazaryan A, Simonelli I, Pasqualetti P, Landi D, Palmieri MG, et al. Validity of the minimal assessment of cognitive function in multiple sclerosis (MACFIMS) in the Italian population. *Neurol Sci.* 2016 Aug;37(8):1261–70.
 76. Hansen S, Muenssinger J, Kronhofmann S, Lautenbacher S, Oschmann P, Keune PM. Cognitive screening in multiple sclerosis: the five-point test as a substitute for the PASAT in measuring executive function. *Clin Neuropsychol.* 2017 Jan;31(1):179–92.
 77. Vanotti S, Smerbeck A, Benedict RHB, Caceres F. A new assessment tool for patients with multiple sclerosis from Spanish-speaking countries: validation of the Brief International Cognitive Assessment for MS (BICAMS) in Argentina. *Clin Neuropsychol.* 2016 Oct;30(7):1023–31.
 78. Polychroniadou E, Bakirtzis C, Langdon D, Lagoudaki R, Kesidou E, Theotokis P, et al. Validation of the Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS) in Greek population with multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord.* 2016 Sep;9:68–72.
 79. Walker LAS, Osman L, Berard JA, Rees LM, Freedman MS, MacLean H, et al. Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS): Canadian contribution to the international validation project. *J Neurol Sci.* 2016 Mar;362:147–52.
 80. Giedraitienė N, Kizlaitienė R, Kaubrys G. The BICAMS battery for assessment of Lithuanian-speaking multiple sclerosis patients: Relationship with age, education, disease disability, and duration. *Med Sci Monit.* 2015 Dec;21:3853–9.

81. O'Connell K, Langdon D, Tubridy N, Hutchinson M, McGuigan C. A preliminary validation of the brief international cognitive assessment for multiple sclerosis (BICAMS) tool in an Irish population with multiple sclerosis (MS). *Mult Scler Relat Disord*. 2015 Nov;4(6):521–5.
82. Sandi D, Rudisch T, Füvesi J, Fricska-Nagy Z, Huszka H, Biernacki T, et al. The Hungarian validation of the Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS) battery and the correlation of cognitive impairment with fatigue and quality of life. *Mult Scler Relat Disord*. 2015 Nov;4(6):499–504.
83. Spedo CT, Frndak SE, Marques VD, Foss MP, Pereira DA, Carvalho L de F, et al. Cross-cultural adaptation, reliability, and validity of the BICAMS in Brazil. *Clin Neuropsychol*. 2015;29(6):836–46.
84. Borghi M, Carletto S, Ostacoli L, Scavelli F, Pia L, Pagani M, et al. Decline of neuropsychological abilities in a large sample of patients with multiple sclerosis: A two-year longitudinal study. *Front Hum Neurosci*. 2016 Jun;10:282.
85. Benedict RH, Amato MP, Boringa J, Brochet B, Foley F, Fredrikson S, et al. Brief International Cognitive Assessment for MS (BICAMS): international standards for validation. *BMC Neurol*. 2012 Jul;12:55.
86. Langdon D, Amato M, Boringa J, Brochet B, Foley F, Fredrikson S, et al. Recommendations for a Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS). *Mult Scler*. 2012 Jun;18(6):891–8.
87. Saccà F, Costabile T, Carotenuto A, Lanzillo R, Moccia M, Pane C, et al. The EDSS integration with the Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis and orientation tests. *Mult Scler*. 2017 Aug;23(9):1289–1296.
88. López-Góngora M, Querol L, Escartín A. A one-year follow-up study of the Symbol Digit Modalities Test (SDMT) and the Paced Auditory Serial Addition

Test (PASAT) in relapsing-remitting multiple sclerosis: an appraisal of comparative longitudinal sensitivity. *BMC Neurol.* 2015 Mar;15:40.

89. Sonder JM, Burggraaff J, Knol DL, Polman CH, Uitdehaag BMJ. Comparing long-term results of PASAT and SDMT scores in relation to neuropsychological testing in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2014 Apr;20(4):481–8.
90. Forn C, Belenguer A, Belloch V, Sanjuan A, Parcet MA, Avila C. Anatomical and functional differences between the Paced Auditory Serial Addition Test and the Symbol Digit Modalities Test. *J Clin Exp Neuropsychol.* 2011 Jan;33(1):42–50.
91. Benedict RH, DeLuca J, Phillips G, LaRocca N, Hudson LD, Rudick R, et al. Validity of the Symbol Digit Modalities Test as a cognition performance outcome measure for multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2017 Apr;23(5):721–33.
92. Niccolai C, Portaccio E, Goretti B, Hakiki B, Giannini M, Pastò L, et al. A comparison of the brief international cognitive assessment for multiple sclerosis and the brief repeatable battery in multiple sclerosis patients. *BMC Neurol.* 2015 Oct;15:204.
93. Goverover Y, Chiaravalloti N, DeLuca J. Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS) and performance of everyday life tasks: Actual Reality. *Mult Scler J.* 2016 Apr;22(4):544–50.
94. Dusankova JB, Kalincik T, Havrdova E, Benedict RHB. Cross cultural validation of the Minimal Assessment of Cognitive Function in Multiple Sclerosis (MACFIMS) and the Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS). *Clin Neuropsychol.* 2012;26(7):1186–200.
95. Zipoli V, Goretti B, Hakiki B, Siracusa G, Sorbi S, Portaccio E, et al. Cognitive impairment predicts conversion to multiple sclerosis in clinically isolated syndromes. *Mult Scler.* 2010 Jan;16(1):62–7.

96. Pitteri M, Romualdi C, Magliozzi R, Monaco S, Calabrese M. Cognitive impairment predicts disability progression and cortical thinning in MS: An 8-year study. *Mult Scler*. 2017 May;23(6):848-54.
97. Moccia M, Lanzillo R, Palladino R, Chang KC-M, Costabile T, Russo C, et al. Cognitive impairment at diagnosis predicts 10-year multiple sclerosis progression. *Mult Scler*. 2016 Apr;22(5):659–67.
98. Deloire M, Ruet A, Hamel D, Bonnet M, Brochet B. Early cognitive impairment in multiple sclerosis predicts disability outcome several years later. *Mult Scler*. 2010 May;16(5):581–7.
99. Campbell J, Rashid W, Cercignani M, Langdon D. Cognitive impairment among patients with multiple sclerosis: associations with employment and quality of life. *Postgrad Med J*. 2017 Mar;93(1097):143-7.
100. Nourbakhsh B, Julian L, Waubant E. Fatigue and depression predict quality of life in patients with early multiple sclerosis: a longitudinal study. *Eur J Neurol*. 2016 Sep;23(9):1482–6.
101. van der Hiele K, van Gorp D, Ruimschotel R, Kamminga N, Visser L, Middelkoop H. Work participation and executive abilities in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *PloS One*. 2015;10(6):e0129228.
102. Baughman BC, Basso MR, Sinclair RR, Combs DR, Roper BL. Staying on the job: The relationship between work performance and cognition in individuals diagnosed with multiple sclerosis. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2015;37(6):630–40.
103. Strober L, Chiaravalloti N, Moore N, DeLuca J. Unemployment in multiple sclerosis (MS): utility of the MS Functional Composite and cognitive testing. *Mult Scler*. 2014 Jan;20(1):112–5.
104. Rabinowitz AR, Arnett PA. A longitudinal analysis of cognitive dysfunction, coping, and depression in multiple sclerosis. *Neuropsychology*. 2009 Sep;23(5):581–91.

105. Montel S, Spitz E, Bungener C. Coping strategies in multiple sclerosis patients with frontal cognitive disorders. *Eur Neurol*. 2012;68(2):84–8.
106. Goretti B, Portaccio E, Zipoli V, Hakiki B, Siracusa G, Sorbi S, et al. Impact of cognitive impairment on coping strategies in multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg*. 2010 Feb;112(2):127–30.
107. Jongen PJ, Wesnes K, van Geel B, Pop P, Schrijver H, Visser LH, et al. Does self-efficacy affect cognitive performance in persons with clinically isolated syndrome and early relapsing remitting multiple sclerosis? *Mult Scler Int*. 2015;2015:960282.
108. Goverover Y, Haas S, DeLuca J. Money management activities in persons with multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil*. 2016 Nov;97(11):1901–7.
109. Tracy VL, Basso MR, Marson DC, Combs DR, Whiteside DM. Capacity for financial decision making in multiple sclerosis. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2017 Feb;39(1):46–57.
110. McKay KA, Tremlett H, Patten SB, Fisk JD, Evans C, Fiest K, et al. Determinants of non-adherence to disease-modifying therapies in multiple sclerosis: A cross-Canada prospective study. *Mult Scler*. 2016 Apr;23(4):588–96.
111. Hughes AJ, Turner AP, Alschuler KN, Atkins DC, Beier M, Amtmann D, et al. Association between sleep problems and perceived cognitive dysfunction over 12 months in individuals with multiple sclerosis. *Behav Sleep Med*. 2018 Jan-Feb;16(1):79–91.
112. Blair M, Gill S, Gutmanis I, Smolewska K, Warriner E, Morrow SA. The mediating role of processing speed in the relationship between depressive symptoms and cognitive function in multiple sclerosis. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2016 Sep;38(7):782–94.
113. Rojas JJ, Patrucco L, Míguez J, Cristiano E. Brain atrophy in multiple sclerosis: therapeutic, cognitive and clinical impact. *Arq Neuropsiquiatr*. 2016 Mar;74(3):235–43.

114. Vollmer T, Huynh L, Kelley C, Galebach P, Signorovitch J, DiBernardo A, et al. Relationship between brain volume loss and cognitive outcomes among patients with multiple sclerosis: a systematic literature review. *Neurol Sci.* 2016 Feb;37(2):165–79.
115. Hoogs M, Kaur S, Smerbeck A, Weinstock-Guttman B, Benedict RHB. Cognition and physical disability in predicting health-related quality of life in multiple sclerosis. *Int J MS Care.* 2011;13(2):57–63.
116. Ben Ari Shevil E, Johansson S, Ytterberg C, Bergström J, von Koch L. How are cognitive impairment, fatigue and signs of depression related to participation in daily life among persons with multiple sclerosis? *Disabil Rehabil.* 2014;36(23):2012–8.
117. Kalmar JH, Gaudino EA, Moore NB, Halper J, Deluca J. The relationship between cognitive deficits and everyday functional activities in multiple sclerosis. *Neuropsychology.* 2008 Jul;22(4):442–9.
118. Akinwuntan AE, Devos H, Stepleman L, Casillas R, Rahn R, Smith S, et al. Predictors of driving in individuals with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2013 Mar;19(3):344–50.
119. Sander C, Eling P, Hanken K, Klein J, Kastrup A, Hildebrandt H. The impact of MS-related cognitive fatigue on future brain parenchymal loss and relapse: A 17-month follow-up study. *Front Neurol.* 2016 Sep;7:155.
120. Wilting J, Rolfsnes HO, Zimmermann H, Behrens M, Fleischer V, Zipp F, et al. Structural correlates for fatigue in early relapsing remitting multiple sclerosis. *Eur Radiol.* 2015 May;26(2):515–23.
121. Rovaris M, Comi G, Filippi M. MRI markers of destructive pathology in multiple sclerosis-related cognitive dysfunction. *J Neurol Sci.* 2006 Jun;245(1–2):111–6.
122. DeLuca GC, Yates RL, Beale H, Morrow SA. Cognitive impairment in multiple sclerosis: clinical, radiologic and pathologic insights. *Brain Pathol.* 2015 Jan;25(1):79–98.

123. Lanz M, Hahn HK, Hildebrandt H. Brain atrophy and cognitive impairment in multiple sclerosis: a review. *J Neurol*. 2007 May;254 Suppl 2:II43-48.
124. Sanfilipo MP, Benedict RHB, Weinstock-Guttman B, Bakshi R. Gray and white matter brain atrophy and neuropsychological impairment in multiple sclerosis. *Neurology*. 2006 Mar;66(5):685–92.
125. Penny SA, Summers MM, Swanton JK, Cipolotti L, Miller DH, Ron MA. Changing associations between cognitive impairment and imaging in multiple sclerosis as the disease progresses. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2013;25(2):134–40.
126. Sbardella E, Petsas N, Tona F, Prosperini L, Raz E, Pace G, et al. Assessing the correlation between grey and white matter damage with motor and cognitive impairment in multiple sclerosis patients. *PloS One*. 2013;8(5):e63250.
127. Harrison DM, Roy S, Oh J, Izbudak I, Pham D, Courtney S, et al. Association of cortical lesion burden on 7-t magnetic resonance imaging with cognition and disability in multiple sclerosis. *JAMA Neurol*. 2015 Sep;72(9):1004–12.
128. Patti F, De Stefano M, Lavorgna L, Messina S, Chisari CG, Ippolito D, et al. Lesion load may predict long-term cognitive dysfunction in multiple sclerosis patients. *PloS One*. 2015;10(3):e0120754.
129. Fritz NE, Roy S, Keller J, Prince J, Calabresi PA, Zackowski KM. Pain, cognition and quality of life associate with structural measures of brain volume loss in multiple sclerosis. *NeuroRehabilitation*. 2016 Oct;39(4):535-44.
130. Lazeron RHC, de Sonnevile LMJ, Scheltens P, Polman CH, Barkhof F. Cognitive slowing in multiple sclerosis is strongly associated with brain volume reduction. *Mult Scler*. 2006 Dec;12(6):760–8.
131. Mineev KK, Prakhova LN, Il'ves AG, Kataeva GV, Petrov AM, Reznikova TN, et al. Characteristics of neurological and cognitive status in patients with multiple sclerosis in relation to the location and volumes of demyelination foci and the severity of brain atrophy. *Neurosci Behav Physiol*. 2009 Jan;39(1):35–8.

132. Summers M, Fisniku L, Anderson V, Miller D, Cipelotti L, Ron M. Cognitive impairment in relapsing-remitting multiple sclerosis can be predicted by imaging performed several years earlier. *Mult Scler*. 2008 Mar;14(2):197–204.
133. Pinter D, Khalil M, Pichler A, Langkammer C, Ropele S, Marschik PB, et al. Predictive value of different conventional and non-conventional MRI-parameters for specific domains of cognitive function in multiple sclerosis. *NeuroImage Clin*. 2015 Mar;7:715–20.
134. Daams M, Steenwijk MD, Schoonheim MM, Wattjes MP, Balk LJ, Tewarie PK, et al. Multi-parametric structural magnetic resonance imaging in relation to cognitive dysfunction in long-standing multiple sclerosis. *Mult Scler J*. 2016 Apr;22(5):608–19.
135. Amato MP, Portaccio E, Goretti B, Zipoli V, Battaglini M, Bartolozzi ML, et al. Association of neocortical volume changes with cognitive deterioration in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 2007 Aug;64(8):1157–61.
136. Gouveia A, Dias SP, Santos T, Rocha H, Coelho CR, Ruano L, et al. Cognitive impairment and magnetic resonance imaging correlates in primary progressive multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand*. 2017 Aug;136(2):109-15.
137. Bergsland N, Zivadinov R, Dwyer MG, Weinstock-Guttman B, Benedict RH. Localized atrophy of the thalamus and slowed cognitive processing speed in MS patients. *Mult Scler*. 2016 Sep;22(10):1327–36.
138. Gouveia A, Dias SP, Santos T, Rocha H, Coelho CR, Ruano L, et al. Cognitive impairment and magnetic resonance imaging correlates in primary progressive multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand*. 2017 Aug;136(2):109–15.
139. Preziosa P, Rocca MA, Pagani E, Stromillo ML, Enzinger C, Gallo A, et al. Structural MRI correlates of cognitive impairment in patients with multiple sclerosis: A multicenter study. *Hum Brain Mapp*. 2016 Apr;37(4):1627–44.
140. Benedict RH, Hulst HE, Bergsland N, Schoonheim MM, Dwyer MG, Weinstock-Guttman B, et al. Clinical significance of atrophy and white matter

- mean diffusivity within the thalamus of multiple sclerosis patients. *Mult Scler*. 2013 Oct;19(11):1478–84.
141. Debernard L, Melzer TR, Alla S, Eagle J, Van Stockum S, Graham C, et al. Deep grey matter MRI abnormalities and cognitive function in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Psychiatry Res*. 2015 Dec;234(3):352–61.
 142. Minagar A, Barnett MH, Benedict RHB, Pelletier D, Pirko I, Sahraian MA, et al. The thalamus and multiple sclerosis: modern views on pathologic, imaging, and clinical aspects. *Neurology*. 2013 Jan;80(2):210–9.
 143. Damjanovic D, Valsasina P, Rocca MA, Stromillo ML, Gallo A, Enzinger C, et al. Hippocampal and deep gray matter nuclei atrophy is relevant for explaining cognitive impairment in MS: A multicenter study. *Am J Neuroradiol*. 2017 Jan;38(1):18-24.
 144. Batista S, Zivadinov R, Hoogs M, Bergsland N, Heininen-Brown M, Dwyer MG, et al. Basal ganglia, thalamus and neocortical atrophy predicting slowed cognitive processing in multiple sclerosis. *J Neurol*. 2012 Jan ;259(1):139–46.
 145. Jonkman LE, Rosenthal DM, Sormani MP, Miles L, Herbert J, Grossman RI, et al. Gray matter correlates of cognitive performance differ between relapsing-remitting and primary-progressive multiple sclerosis. *PloS One*. 2015;10(10):e0129380.
 146. Schoonheim MM, Popescu V, Rueda Lopes FC, Wiebenga OT, Vrenken H, Douw L, et al. Subcortical atrophy and cognition: sex effects in multiple sclerosis. *Neurology*. 2012 Oct;79(17):1754–61.
 147. Hulst HE, Schoonheim MM, Van Geest Q, Uitdehaag BMJ, Barkhof F, Geurts JJG. Memory impairment in multiple sclerosis: Relevance of hippocampal activation and hippocampal connectivity. *Mult Scler*. 2015 Nov;21(13):1705–12.
 148. Sacco R, Biseco A, Corbo D, Corte MD, d'Ambrosio A, Docimo R, et al. Cognitive impairment and memory disorders in relapsing–remitting multiple

- sclerosis: the role of white matter, gray matter and hippocampus. *J Neurol*. 2015 May;262(7):1691–7.
149. Granberg T, Martola J, Bergendal G, Shams S, Damangir S, Aspelin P, et al. Corpus callosum atrophy is strongly associated with cognitive impairment in multiple sclerosis: Results of a 17-year longitudinal study. *Mult Scler J*. 2015 Aug;21(9):1151–8.
 150. Valentino P, Cerasa A, Chiriaco C, Nisticò R, Pirritano D, Gioia M, et al. Cognitive deficits in multiple sclerosis patients with cerebellar symptoms. *Mult Scler*. 2009 Jul;15(7):854–9.
 151. Moroso A, Ruet A, Lamargue-Hamel D, Munsch F, Deloire M, Coupé P, et al. Posterior lobules of the cerebellum and information processing speed at various stages of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2017 Feb;88(2):146-51.
 152. Weier K, Till C, Fonov V, Yeh EA, Arnold DL, Banwell B, et al. Contribution of the cerebellum to cognitive performance in children and adolescents with multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2016 Apr;22(5):599–607.
 153. Cerasa A, Valentino P, Chiriaco C, Pirritano D, Nisticò R, Gioia CM, et al. MR imaging and cognitive correlates of relapsing-remitting multiple sclerosis patients with cerebellar symptoms. *J Neurol*. 2013 May;260(5):1358–66.
 154. Geisseler O, Pflugshaupt T, Bezzola L, Reuter K, Weller D, Schuknecht B, et al. Cortical thinning in the anterior cingulate cortex predicts multiple sclerosis patients' fluency performance in a lateralised manner. *NeuroImage Clin*. 2016;10:89–95.
 155. Roman CAF, Arnett PA. Structural brain indices and executive functioning in multiple sclerosis: A review. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2016 Mar;38(3):261–74.
 156. Tillema JM, Hulst HE, Rocca MA, Vrenken H, Steenwijk MD, Damjanovic D, et al. Regional cortical thinning in multiple sclerosis and its relation with cognitive impairment: A multicenter study. *Mult Scler*. 2016 Jun;22(7):901–9.

157. Benedict RHB, Bruce JM, Dwyer MG, Abdelrahman N, Hussein S, Weinstock-Guttman B, et al. Neocortical atrophy, third ventricular width, and cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 2006 Sep;63(9):1301–6.
158. Sánchez MP, Nieto A, Barroso J, Martín V, Hernández MA. Brain atrophy as a marker of cognitive impairment in mildly disabling relapsing-remitting multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2008 Oct;15(10):1091–9.
159. Bermel RA, Bakshi R, Tjoa C, Puli SR, Jacobs L. Bicaudate ratio as a magnetic resonance imaging marker of brain atrophy in multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 2002 Feb;59(2):275–80.
160. Marasescu R, Cerezo Garcia M, Aladro Benito Y. Impairment of visuospatial/visuoconstructional skills in multiple sclerosis patients: the correlation with regional lesion load and subcortical atrophy. *Neurologia*. 2016 Apr;31(3):169–75.
161. Tiemann L, Penner IK, Haupts M, Schlegel U, Calabrese P. Cognitive decline in multiple sclerosis: impact of topographic lesion distribution on differential cognitive deficit patterns. *Mult Scler*. 2009 Oct;15(10):1164–74.
162. Bergendal G, Martola J, Stawiarz L, Kristoffersen-Wiberg M, Fredrikson S, Almkvist O. Callosal atrophy in multiple sclerosis is related to cognitive speed. *Acta Neurol Scand*. 2013 Apr;127(4):281–9.
163. Papathanasiou A, Messinis L, Zampakis P, Panagiotakis G, Gourzis P, Georgiou V, et al. Thalamic atrophy predicts cognitive impairment in relapsing remitting multiple sclerosis. Effect on instrumental activities of daily living and employment status. *J Neurol Sci*. 2015 Nov;358(1–2):236–42.
164. Yaldizli Ö, Penner I-K, Frontzek K, Naegelin Y, Amann M, Papadopoulou A, et al. The relationship between total and regional corpus callosum atrophy, cognitive impairment and fatigue in multiple sclerosis patients. *Mult Scler*. 2014 Mar;20(3):356–64.
165. Sumowski JF, Leavitt VM. Cognitive reserve in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2013 Aug;19(9):1122–7.

166. Fein G, Di Sclafani V, Taylor C, Moon K, Barakos J, Tran H, et al. Controlling for premorbid brain size in imaging studies: T1-derived cranium scaling factor vs. T2-derived intracranial vault volume. *Psychiatry Res Neuroimaging*. 2004 Jul;131(2):169–76.
167. Sandroff BM, Schwartz CE, DeLuca J. Measurement and maintenance of reserve in multiple sclerosis. *J Neurol*. 2016 Apr;263(11):2158–69.
168. Sumowski JF, Rocca MA, Leavitt VM, Dackovic J, Mesaros S, Drulovic J, et al. Brain reserve and cognitive reserve protect against cognitive decline over 4.5 years in MS. *Neurology*. 2014 May;82(20):1776–83.
169. Duncan CC, Barry RJ, Connolly JF, Fischer C, Michie PT, Näätänen R, et al. Event-related potentials in clinical research: Guidelines for eliciting, recording, and quantifying mismatch negativity, P300, and N400. *Clin Neurophysiol*. 2009 Nov;120(11):1883–908.
170. Polich J. Updating P300: an integrative theory of P3a and P3b. *Clin Neurophysiol*. 2007 Oct;118(10):2128–48.
171. Linden DEJ. The p300: where in the brain is it produced and what does it tell us? *Neuroscientist*. 2005 Dec;11(6):563–76.
172. Hedges D, Bennett DP. Cigarette smoking and p300 amplitude in adults: a systematic review. *Nicotine Tob Res*. 2014 Sep;16(9):1157–66.
173. Hansell NK, Wright MJ, Luciano M, Geffen GM, Geffen LB, Martin NG. Genetic covariation between event-related potential (ERP) and behavioral non-ERP measures of working-memory, processing speed, and IQ. *Behav Genet*. 2005 Nov;35(6):695–706.
174. Dinteren R van, Arns M, Jongsma MLA, Kessels RPC. P300 Development across the lifespan: A systematic review and meta-analysis. *PLOS ONE*. 2014;9(2):e87347.
175. Sarter M, Gehring WJ, Kozak R. More attention must be paid: The neurobiology of attentional effort. *Brain Res Rev*. 2006 Aug;51(2):145–60.

176. Hedges D, Janis R, Mickelson S, Keith C, Bennett D, Brown BL. P300 Amplitude in Alzheimer's Disease: A meta-analysis and meta-regression. *Clin EEG Neurosci*. 2016 Jan;47(1):48–55.
177. Covey TJ, Shucard JL, Shucard DW. Event-related brain potential indices of cognitive function and brain resource reallocation during working memory in patients with Multiple Sclerosis. *Clin Neurophysiol*. 2017 Apr;128(4):604–21.
178. Kiiski H, Reilly RB, Lonergan R, Kelly S, O'Brien M, Kinsella K, et al. Change in PASAT performance correlates with change in P3 ERP amplitude over a 12-month period in multiple sclerosis patients. *J Neurol Sci*. 2011 Jun;305(1):45–52.
179. Jung J, Morlet D, Mercier B, Confavreux C, Fischer C. Mismatch negativity (MMN) in multiple sclerosis: An event-related potentials study in 46 patients. *Clin Neurophysiol*. 2006 Jan;117(1):85–93.
180. Sandroni P, Walker C, Starr A. "Fatigue" in patients with multiple sclerosis. Motor pathway conduction and event-related potentials. *Arch Neurol*. 1992 May;49(5):517–24.
181. Chinnadurai SA, Venkatesan SA, Shankar G, Samivel B, Ranganathan LN. A study of cognitive fatigue in Multiple Sclerosis with novel clinical and electrophysiological parameters utilizing the event related potential P300. *Mult Scler Relat Disord*. 2016 Nov;10:1–6.
182. Pokryszko-Dragan A, Zagrajek M, Slotwinski K, Bilinska M, Gruszka E, Podemski R. Event-related potentials and cognitive performance in multiple sclerosis patients with fatigue. *Neurol Sci*. 2016;37:1545–56.
183. Kocer B, Unal T, Nazliel B, Biyikli Z, Yesilbudak Z, Karakas S, et al. Evaluating sub-clinical cognitive dysfunction and event-related potentials (P300) in clinically isolated syndrome. *Neurol Sci*. 2008 Dec;29(6):435–44.
184. Piras M, Magnano I, Canu E, Paulus K, Satta W, Soddu A, et al. Longitudinal study of cognitive dysfunction in multiple sclerosis: neuropsychological,

- neuroradiological, and neurophysiological findings. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003 Jul;74(7):878–85.
185. Gonzalez-Rosa JJ, Vazquez-Marrufo M, Vaquero E, Duque P, Borges M, Gamero MA, et al. Differential cognitive impairment for diverse forms of multiple sclerosis. *BMC Neurosci*. 2006 May;7:39.
 186. Gonzalez-Rosa JJ, Vazquez-Marrufo M, Vaquero E, Duque P, Borges M, Gomez-Gonzalez CM, et al. Cluster analysis of behavioural and event-related potentials during a contingent negative variation paradigm in remitting-relapsing and benign forms of multiple sclerosis. *BMC Neurol*. 2011 Jun;11:64.
 187. Pokryszko-Dragan A, Dziadkowiak E, Zagrajek M, Slotwinski K, Gruszka E, Bilinska M, et al. Cognitive performance, fatigue and event-related potentials in patients with clinically isolated syndrome. *Clin Neurol Neurosurg*. 2016 Oct;149:68–74.
 188. Ellger T, Bethke F, Frese A, Luettmann RJ, Buchheister A, Ringelstein EB, et al. Event-related potentials in different subtypes of multiple sclerosis—a cross-sectional study. *J Neurol Sci*. 2002 Dec;205(1):35–40.
 189. Gil R, Zai L, Neau JP, Jonveaux T, Agbo C, Rosolacci T, et al. Event-related auditory evoked potentials and multiple sclerosis. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1993 May;88(3):182–7.
 190. Kiiski H, Whelan R, Lonergan R, Nolan H, Kinsella K, Hutchinson M, et al. Preliminary evidence for correlation between PASAT performance and P3a and P3b amplitudes in progressive multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2011 May;18(5):792–5.
 191. Kimiskidis VK, Papaliagkas V, Sotirakoglou K, Kouvatsou ZK, Kapina VK, Papadaki E, et al. Cognitive event-related potentials in multiple sclerosis: Correlation with MRI and neuropsychological findings. *Mult Scler Relat Disord*. 2016 Nov;10:192–7.
 192. Sundgren M, Wahlin Å, Maurex L, Brismar T. Event related potential and response time give evidence for a physiological reserve in cognitive

- functioning in relapsing–remitting multiple sclerosis. *J Neurol Sci.* 2015 Sep;356(1):107–12.
193. Sundgren M, Nikulin VV, Maurex L, Wahlin Å, Piehl F, Brismar T. P300 amplitude and response speed relate to preserved cognitive function in relapsing–remitting multiple sclerosis. *Clin Neurophysiol.* 2015 Apr;126(4):689–97.
 194. Vázquez-Marrufo M, Galvao-Carmona A, González-Rosa JJ, Hidalgo-Muñoz AR, Borges M, Ruiz-Peña JL, et al. Neural correlates of alerting and orienting impairment in multiple sclerosis patients. *PLoS One.* 2014 May 12;9(5):e97226.
 195. Ivica N, Titlic M, Pavelin S. P300 wave changes in patients with multiple sclerosis. *Acta Inform Med.* 2013;21(3):205–7.
 196. Matas CG, Matas SL de A, Oliveira CRS de, Gonçalves IC. Auditory evoked potentials and multiple sclerosis. *Arq Neuropsiquiatr.* 2010 Aug;68(4):528–34.
 197. Whelan R, Lonergan R, Kiiski H, Nolan H, Kinsella K, Hutchinson M, et al. Impaired information processing speed and attention allocation in multiple sclerosis patients versus controls: A high-density EEG study. *J Neurol Sci.* 2010 Jun;293(1):45–50.
 198. Whelan R, Lonergan R, Kiiski H, Nolan H, Kinsella K, Bramham J, et al. A high-density ERP study reveals latency, amplitude, and topographical differences in multiple sclerosis patients versus controls. *Clin Neurophysiol.* 2010 Sep;121(9):1420–6.
 199. Pokryszko-Dragan A, Zagrajek M, Slotwinski K, Gruszka E, Bilinska M, Podemski R. Neuropsychological testing and event-related potentials in the assessment of cognitive performance in the patients with multiple sclerosis—A pilot study. *Clin Neurol Neurosurg.* 2009 Jul;111(6):503–6.
 200. Vazquez-Marrufo M, Gonzalez-Rosa JJ, Vaquero E, Duque P, Escera C, Borges M, et al. Abnormal Erps and High Frequency Bands Power in Multiple Sclerosis. *Int J Neurosci.* 2008 Jan;118(1):27–38.

201. Flechter S, Vardi J, Finkelstein Y, Pollak L. Cognitive dysfunction evaluation in multiple sclerosis patients treated with interferon beta-1b: an open-label prospective 1 year study. *Isr Med Assoc J.* 2007 Jun;9(6):457–9.
202. Nagels G, D’hooghe MB, Vleugels L, Kos D, Despontin M, De Deyn PP. P300 and treatment effect of modafinil on fatigue in multiple sclerosis. *J Clin Neurosci.* 2007 Jan;14(1):33–40.
203. Sailer M, Heinze HJ, Tendolkar I, Decker U, Kreye O, v Rolbicki U, et al. Influence of cerebral lesion volume and lesion distribution on event-related brain potentials in multiple sclerosis. *J Neurol.* 2001 Dec;248(12):1049–55.
204. Aminoff JC, Goodin DS. Long-latency cerebral event-related potentials in multiple sclerosis. *J Clin Neurophysiol.* 2001 Jul;18(4):372–7.
205. Gerschlager W, Beisteiner R, Deecke L, Dirnberger G, Endl W, Kollegger H, et al. Electrophysiological, neuropsychological and clinical findings in multiple sclerosis patients receiving interferon beta-1b: a 1-year follow-up. *Eur Neurol.* 2000;44(4):205–9.
206. Filipović SR, Drulović J, Stojšavljević N, Lević Z. The effects of high-dose intravenous methylprednisolone on event-related potentials in patients with multiple sclerosis. *J Neurol Sci.* 1997 Nov;152(2):147–53.
207. Boose MA, Cranford JL. Auditory event-related potentials in multiple sclerosis. *Am J Otol.* 1996 Jan;17(1):165–70.
208. van Dijk JG, Jennekens-Schinkel A, Caekebeke JF, Zwinderman AH. Are event-related potentials in multiple sclerosis indicative of cognitive impairment? Evoked and event-related potentials, psychometric testing and response speed: a controlled study. *J Neurol Sci.* 1992 May;109(1):18–24.
209. van Dijk JG, Jennekens-Schinkel A, Caekebeke JFV, Singh A, Zwinderman AH. What is the validity of an “abnormal” evoked or event-related potential in MS? *J Neurol Sci.* 1992 May;109(1):11–7.

210. Giesser BS, Schroeder MM, LaRocca NG, Kurtzberg D, Ritter W, Vaughan HG, et al. Endogenous event-related potentials as indices of dementia in multiple sclerosis patients. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1992 May;82(5):320–9.
211. Polich J, Romine JS, Sipe JC, Aung M, Dalessio DJ. P300 in multiple sclerosis: a preliminary report. *Int J Psychophysiol*. 1992 Mar;12(2):155–63.
212. Honig LS, Ramsay RE, Sheremata WA. Event-related potential P300 in multiple sclerosis. Relation to magnetic resonance imaging and cognitive impairment. *Arch Neurol*. 1992 Jan;49(1):44–50.
213. Triantafyllou NI, Voumvourakis K, Zalonis I, Sfagos K, Mantouvalos V, Malliara S, et al. Cognition in relapsing-remitting multiple sclerosis: a multichannel event-related potential (P300) study. *Acta Neurol Scand*. 1992 Jan;85(1):10–3.
214. Newton MR, Barrett G, Callanan MM, Towell AD. Cognitive event-related potentials in multiple sclerosis. *Brain J Neurol*. 1989 Dec;112(Pt 6):1637–60.
215. Lyrakos GN, Arvaniti C, Smyrnioti M, Kostopanagiotou G. P03-561 - Translation and validation study of the depression anxiety stress scale in the greek general population and in a psychiatric patient's sample. *Eur Psychiatry*. 2011 Jan;26:1731.
216. Flachenecker P, Kümpfel T, Kallmann B, Gottschalk M, Grauer O, Rieckmann P, et al. Fatigue in multiple sclerosis: a comparison of different rating scales and correlation to clinical parameters. *Mult Scler*. 2002 Dec;8(6):523–6.
217. Kos D, Raeymaekers J, Van Remoortel A, D'hooghe MB, Nagels G, D'Haeseleer M, et al. Electronic visual analogue scales for pain, fatigue, anxiety and quality of life in people with multiple sclerosis using smartphone and tablet: a reliability and feasibility study. *Clin Rehabil*. 2017 Sep;31(9):1215–25.
218. Mollaoğlu M, Ustün E. Fatigue in multiple sclerosis patients. *J Clin Nurs*. 2009 May;18(9):1231–8.

219. Smith SM, Jenkinson M, Woolrich MW, Beckmann CF, Behrens TEJ, Johansen-Berg H, et al. Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL. *NeuroImage*. 2004;23 Suppl 1:S208-219.
220. Smith SM. Fast robust automated brain extraction. *Hum Brain Mapp*. 2002 Nov;17(3):143–55.
221. Jenkinson M, Smith S. A global optimisation method for robust affine registration of brain images. *Med Image Anal*. 2001 Jun;5(2):143–56.
222. Zhang Y, Brady M, Smith S. Segmentation of brain MR images through a hidden Markov random field model and the expectation-maximization algorithm. *IEEE Trans Med Imaging*. 2001 Jan;20(1):45–57.
223. Patenaude B, Smith SM, Kennedy DN, Jenkinson M. A Bayesian model of shape and appearance for subcortical brain segmentation. *NeuroImage*. 2011 Jun;56(3):907–22.
224. Grassiot B, Desgranges B, Eustache F, Defer G. Quantification and clinical relevance of brain atrophy in multiple sclerosis: a review. *J Neurol*. 2009 Sep;256(9):1397–412.
225. De Stefano N, Battaglini M, Smith SM. Measuring brain atrophy in multiple sclerosis. *J Neuroimaging Off J Am Soc Neuroimaging*. 2007 Apr;17 Suppl 1:10S–15S.
226. Bakshi R, Dandamudi VSR, Neema M, De C, Bermel RA. Measurement of brain and spinal cord atrophy by magnetic resonance imaging as a tool to monitor multiple sclerosis. *J Neuroimaging*. 2005;15(4 Suppl):30S–45S.
227. Butzkueven H, Kolbe SC, Jolley DJ, Brown JY, Cook MJ, van der Mei I a. F, et al. Validation of linear cerebral atrophy markers in multiple sclerosis. *J Clin Neurosci*. 2008 Feb;15(2):130–7.
228. Chiaravalloti ND, DeLuca J. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2008 Dec;7(12):1139–51.

229. Costa SL, Genova HM, DeLuca J, Chiaravalloti ND. Information processing speed in multiple sclerosis: Past, present, and future. *Mult Scler.* 2017 May;23(6):772-89.
230. Magnano I, Aiello I, Piras MR. Cognitive impairment and neurophysiological correlates in MS. *J Neurol Sci.* 2006 Jun;245(1-2):117-22.

Structural MRI Correlates of Cognitive Event-Related Potentials in Multiple Sclerosis

Artemios K. Artemiadis,*† Maria C. Anagnostouli,* Ioannis G. Zalonis,* Konstantinos G. Chairopoulos,† and Nikos I. Triantafyllou*

*First Department of Neurology, Aeginition Hospital, Faculty of Medicine, National Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece; and †Department of Neurology, Army Share Fund Hospital (NIMTS), Athens, Greece.

Purpose: Cognitive impairment in multiple sclerosis has been associated with cognitive event-related potentials and MRI abnormalities. This study aims to explore for the first time the association between P300 and MRI in multiple sclerosis.

Methods: Fifty-eight relapsing–remitting patients (41.5 ± 10.5 years old, 41 women, disease duration 139.7 ± 84.9 months) and 51 healthy controls were used. Visual P300 responses and a set of 2- or 3-dimensional MRI indices were obtained. Neuropsychological testing and psychological evaluations were also performed.

Results: Multiple sclerosis patients had significantly lower P300 amplitude and more prolonged P300 latencies and reaction times than healthy controls. In total, 67.2% of patients were identified with abnormal P300 response. These patients had greater disability and physical fatigue and had lower visuospatial

memory scores than those with normal P300 response.

Abnormally low P300 amplitude was associated with lower peripheral gray matter volume and was correlated only with normalized frontal horn width and normalized brain volume, after adjusting for age and education. The moderating role of brain reserve was also documented.

Conclusions: P300 event-related potential was related to both linear and volumetric MRI markers. Future studies should expand these results in other disease types and longitudinally. Event-related potentials could serve as an ancillary tool for cognitive assessment in multiple sclerosis.

Key Words: Multiple sclerosis, P300, Event-related potential, MRI, Cognitive.SDCT

(J Clin Neurophysiol 2018;0: 1–9)

Cognitive impairment (CI) in multiple sclerosis (MS) is reported in 26% to 56% of patients.¹ Cognitive impairment is apparent in the early stages of MS and worsens with disease progression.² The cognitive components mostly affected are information processing speed, working memory, complex attention, executive functions, verbal fluency and verbal and visuospatial learning, and memory.² More importantly, CI has been attested as a robust predictor for conversion to clinically definite MS, disability accumulation, progression to secondary progressive MS, treatment compliance, depression, low quality of sleep, unemployment, and low quality of life.²

The variability of CI prevalence and phenotype in MS can be largely attributed to the different subgroups of patients enrolled, the different psychometric tests, and the different CI definitions used in studies.¹ An important limitation of the neuropsychological testing (NPT) is that it is easily biased by the physical disability of patients (e.g., reduced visual acuity, poor fine motor ability) because it requires well-functioning senses (e.g., visual, auditory) and apt motor behavioral responses (e.g., writing, speaking, drawing).

In the context of these NPT limitations, volumetric MRI has come to provide some interesting associations with CI. Indeed,

increased total brain volume loss (i.e., more than 0.5% to 1.5% annual loss) or regional brain volume loss (e.g., peripheral gray matter, hippocampus, and particularly thalamus), and high white and gray lesion volume have all been related to CI.^{3–8} However, volumetric MRI as a surrogate marker for CI is still in its infancy and alongside with its high cost and low availability, is not yet intended for widespread clinical use. As such, in the quest of an easy, robust, early, and global CI assessment, electrophysiological investigations with cognitive event-related potentials (ERPs) have claimed a growing role both in MS research and in the clinical settings.

The P300 response (also known as P3 or P3b) is a positive wave of the ERP maximally recorded over midline scalp sites that peaks approximately 250 to 500 ms after a rare task-relevant stimulus in the applied “oddball” paradigms, during which the individual is asked to behaviorally (i.e., pressing a button) react to a rare visual or auditory stimulus presented in pseudo-random order among other frequent stimuli.⁹ This ERP mainly serves as a surrogate electrophysiological biomarker of attention, working memory, processing speed, and execution, and, most importantly, it can be detected even in the absence of behavioral responding.^{9,10} The neural generators of P300 response have not yet been fully delineated in studies, but it seems that it implicates widespread areas throughout the brain surface and it is highly preserved even after significant brain damage.¹⁰ However, there are some regions that are critical checkpoints of the P300-related neural network: the temporoparietal region (particularly the supramarginal gyrus), the inferior parietal lobe, the lateral prefrontal areas, and the cingulate.^{10,11} Similarly, the neurotransmitter systems underlying P300 are still unclear, albeit both dopaminergic and norepinephrine activities have been implicated

The authors have no funding or conflicts of interest to disclose.

Supplemental digital content is available for this article. Direct URL citations appear in the printed text and are provided in the HTML and PDF versions of this article on the journal's Web site (www.clinicalneurophys.com).

Address correspondence and reprint requests to Artemios Artemiadis, PhD, Department of Neurology, Army Share Fund Hospital (NIMTS), Monis Petraki 10-12, GR 11521, Athens, Greece; e-mail: kmwartem@yahoo.com.

Copyright © 2018 by the American Clinical Neurophysiology Society

ISSN: 0736-0258/18/0000-0001

DOI 10.1097/WNP.0000000000000473

in the frontal goal-directed attention/working memory and temporal-parietal stimulus-dependent attention, respectively.¹¹ The role of the cholinergic system in the frontal focal goal-directed attention/working memory has also been highlighted¹² and strongly advocated by studies showing abnormal P300 responses in patients with Alzheimer disease.¹³

There is much evidence confirming that P300 amplitude is reduced and its latency is increased in the presence of CI. With regards to MS, there are 38 published studies on the matter since 1989 (only some of them are referenced in this article). In a nutshell, results are consistent with reduced P300 amplitude and/or prolonged P300 latency and/or prolonged reaction time (RT) to the target stimulus in up to 75% of MS patients.^{14–21} Importantly, these P300 changes are independent of isolated physical disabilities, such as optic neuritis, indicating the ability of ERP to reflect “covert” cognitive processing.¹⁴ Discrepancies between studies can be attributed to different electrophysiological methods (e.g., auditory or visual P300), different subgroups of patients, selection of control subjects, etc. P300 abnormalities have been documented more often in patients with progressive types of MS in comparison with patients with relapsing–remitting multiple sclerosis (RRMS),^{15,20,22} although they can be detected even in patients with benign MS^{23,24} or clinically isolated syndrome.²⁵ Longitudinal studies indicated worsening of the P300 parameters with time, along with the deteriorating cognitive function and a possible buffering effect of drugs such as IFN β -1b, modafinil, and methylprednisolone.^{26–28}

Few studies have explored the association between P300 response and MRI findings in MS. In the most recent one, Kimiskidis *et al.*¹⁷ showed that P300 latency was significantly predicted by T1 lesion load (“black holes”) but not by T2 lesion load and brain atrophy assessed with two-dimensional non-automated measures (i.e., third ventricle width, corpus callosum [cc] area). In another longitudinal study by Piras *et al.*,¹⁴ auditory P300 latency was significantly associated with frontal horn and brainstem lesions assessed by a semiquantitative dimension-dependent method. Two older studies using relative small samples and simple MRI assessments further supported the link between lesion load and P300 abnormalities.^{21,29} However, in a study by Sailer *et al.*,³⁰ no significant P300 differences among patients with low, high, and frontal lesion volume and control subjects were reported.

The main purpose of the present study was to explore the association between different MRI biomarkers and P300 ERP characteristics in MS. For this reason, we compared a set of both two-dimensional nonautomated MRI indices (2D-MRI) and volumetric fully automated MRI indices (3D-MRI) against visual P300 ERP amplitude and latency in a sample of RRMS patients. Also, ERP and NPT evaluations were performed in MS patients and matched healthy controls (HCs). Secondary aims of this study included exploratory group comparisons with respect to ERP and NPT and between ERP and NPT assessments.

METHODS

Subjects

In this cross-sectional study, we invited 58 RRMS patients attending their follow-up outpatient visits in Aeginition and

Army Share Fund Hospital (NIMTS) to participate in the study. The inclusion criteria were the following: (1) diagnosis of MS based on the revised 2010 McDonald criteria, (2) being older than 18 years, (3) fluency in Greek language, (4) Expanded Disability Status Scale below 6.0, and (5) ability to give written informed consent.^{31,32} The exclusion criteria were the following: (1) major psychiatric disease (e.g., schizophrenia, drug and substance abuse) or learning disability, (2) serious auditory or visual or other impairment that would affect the ability of subjects to understand and perform assessments, and (3) relapse and/or corticosteroid use within 1 month preceding the study assessments. A group of 51 healthy volunteers recruited from the hospital environment by direct inquiry matched through age and gender (as soon as age and gender data were available for the MS sample) served as HCs. The study was approved by the Hospitals’ (Aeginition and Army Share Fund Hospitals) Ethics Committees, and an informed consent was obtained from each participant. The study was performed in accordance with the good clinical practices and the Declaration of Helsinki.

Patient data included age, gender, education, working status, handedness, disease duration, number of relapses from onset, drugs, and disability assessed with the Expanded Disability Status Scale.³²

Neuropsychological Testing

Patients and HCs were screened for their cognitive performance using the brief international cognitive assessment for MS, a brief 15-minute screening tool comprised of the Symbol Digits Modalities Test (SDMT), the California Verbal Learning Test II (CVLT-II), and the Brief Visuospatial Memory Test—Revised (BVM-T-R).³³ Brief international cognitive assessment for MS has been recommended by consensus committee of neurologists and neuropsychologists; it is validated in many countries and has been extensively used in MS studies.³³ The tool has been also validated in Greece.³⁴ The SDMT assesses attention and information processing speed by asking the participant to voice the digit associated with each symbol presented in pseudo-random sequence of nine different symbols (after first presenting a series of nine symbols paired with a single digit each) as quickly as possible within 90 seconds. Score was derived by adding correct matchings within this period. The CVLT-II is a measure of verbal learning and memory testing the ability of participants to learn and recall 16 words over the course of five trials (theoretical range of score, 0–80). Finally, BVM-T-R evaluates visuospatial learning and memory by exposing the participants to a matrix of six simple designs for 10 seconds followed by an unaided drawing recall, repeated three times. Accuracy and location of each design were scored in each trial (theoretical range of score, 0–36). A total cognitive score was calculated, based on the mean *z* scores of the three cognitive domains of brief international cognitive assessment for MS.

Psychological Assessments and Fatigue

Depression, anxiety, and stress were measured using the Depression Anxiety Stress 21-item Scale. The responders declare the frequency of their symptoms in a Likert-type scale (from 0 = did not apply to me at all to 3 = applied to me very much, or

most of the time) during the past week. Scores for each subscale, each comprised by seven items, were produced by summing up all items and multiplying by two (minimum score = 0 and maximum score = 42). Higher scores indicate higher level of depression, anxiety, or stress. The scale has been adapted in the Greek population.³⁵ In our study, internal consistency was acceptable (Cronbach α : stress = 0.84, anxiety = 0.79, and depression = 0.84).

Visual analogue scales for physical, cognitive, and mental fatigue were completed by the participants. Each participant declared his/her level of fatigue during the last week by drawing a single point in a 10-cm line (from 0 = no fatigue to 10 = very much fatigue). Scores were derived by measuring the distance (in mm) from 0 to the point indicated. Visual analogue scales for fatigue have been previously found reliable in MS patients.³⁶

Electrophysiological Assessment (Acquisition of P300 or P3b)

A visual oddball stimulus paradigm was applied using a Micromed electroencephalography machine and BQ Evoke software, according to published ERP guidelines.⁹ Frequent visual stimuli were white-black 8 × F8 checkerboards (16 × 24 mm), and rare stimuli were red-black 8 × 8 checkerboards (16 × 24 mm), both lasting 100 ms in a screen located 70 cm from the person at eye level. Each trial consisted of 50 rare and 250 frequent stimuli presented binocularly in pseudo-random order (frequent/rare ratio of 5:1). Two trials for each participant were performed. The inter-stimulus interval was 2000 ms. Participants were asked to press a button as soon as the rare ("target") stimuli appeared. Responses beyond 700 ms after target stimuli were excluded. Testing required approximately 1 hour and was done between mid-morning and late afternoon (9 AM to 3 PM), time during which participants would be most alert. The subjects seated comfortably on a chair, in a dimly lit, sound-protected room. Ag-AgCl electrodes (Fz, Cz, Pz, Fpz, A1, A2) affixed with paste were placed on the scalp using the international 10/20 system. Impedance was kept less than 5 K Ω . Signals were digitized at 285 Hz and amplified by 1:20,000. The filter bandpass was 0.01 to 35 Hz. Additional artifact rejection was kept on ± 50 μ V. Potentials at Fz, Cz, and Pz referred to linked ears (A1/A2) for each trial were averaged offline. Segmented averaged epochs started 150 ms before rare stimulus appearance and ended 900 ms after. Valid trials had at least 36 artifact-free epochs. In case of a nonvalid trial, the examination was repeated so as every participant had two valid trials. The P300 was identified as the highest positive peak 280 to 420 ms after the rare stimuli, and N200 was identified as the most prominent negativity between P200 and P300 at about 200 ms after rare stimuli. Amplitude was calculated as the peak-to-peak N200–P300 distance (in μ V). In case of a double peak, the highest one was used. Latency (ms) was defined as the time between rare stimuli and P300 peak. In case of double peak, an imaginary intersection line linking the two peaks was used. The RT for pressing the button press after the target stimuli was also recorded. Average values for P300 amplitudes, latencies, and RTs of the two trials, for each electrode (Fz, Cz, Pz) and for all the electrodes (i.e., grand mean), in each participant were used in

the analysis. All participants were able to perceive the experimental stimuli without difficulty and were able to correctly perform the tasks. There were five left-handed participants (two patients and three HCs). The ERP testing took place at the same day after NPT. Abnormal P300 was defined as deficits in the grand mean amplitude and/or latency at the level of below (for amplitude) or above (for latency) 1.65 SDs (representing the lowest 5% of scores) in standardized normative education adjusted data of 51 healthy volunteers because education was different between group studies (Table 1).

MRI Acquisition and Analysis

Conventional MRI scans acquired within the last 6 months before the study assessment were available for 48 RRMS patients. All brain MRIs were performed at 3.0-T devices in multiple centers using the same acquisition MRI protocol: T1-weighted 3-dimensional high-resolution magnetization-prepared rapid acquisition with gradient echo sequence, axial T2-weighted fluid-attenuated inversion recovery sequence, and axial proton density-weighted images. All scans were examined by an experienced observer.

On fluid-attenuated inversion recovery images, lesions were identified and quantified (white matter lesion volume) using a semiautomated local threshold technique as part of the Medical Images Processing Analysis and Visualization software (<https://mipav.cit.nih.gov/>).

A set of two-dimensional linear manual methods of MRI assessments were used: third ventricle volume and width, bicaudate ratio, CC index, frontal horn width, and transverse skull diameter (TSD), which is the minimum distance separating the inner tables of the skull at the level of the most rostral portion of the frontal horns.^{37–40} Third ventricle volume (in mm³) was calculated by multiplying three different dimensions of the third ventricle recognized in the T1-weighted

TABLE 1. Demographic and Clinical Characteristics of 58 Relapsing–Remitting Multiple Sclerosis Patients and 51 Healthy Controls Included in the Study

	RRMS	HCS	P
Age (years)	41.5 \pm 10.5 (21–67)	38.7 \pm 9.2 (20–57)	0.12*
Women	41 (70.7)	41 (80.4)	0.34†
Tertiary education	44 (75.9)	47 (92.2)	0.04†
Disease durations (months)	139.7 \pm 84.9 (16–324)	–	–
Number of relapses from onset	7 \pm 8 (1–44)	–	–
EDSS	2.2 \pm 1.8 (0–6)	–	–
Immunomodulatory treatment	48 (82.8)	–	–
Symptomatic drugs	23 (39.7)	–	–

Values in the table represent mean values \pm SDs (minimum–maximum) and absolute and relative frequencies (%) within each study group.

Significant differences ($P \leq 0.05$) have been highlighted as bold.

*Student *t*-test.

†Chi-square test (Yates correction).

EDSS, Expanded Disability Status Scale; HCs, healthy controls; RRMS, relapsing–remitting multiple sclerosis.

images; lamina terminalis–posterior commissure line, highest curvature of the inferior surface of fornix to upper surface of the mammillary body line, and a line perpendicular to the interhemispheric fissure at midpoint of the third ventricle (third ventricle width). Normalized values were also calculated ($NTVV = \text{third ventricle volume/TSD}$ and $NTVW = \text{third ventricle width/TSD}$). The bicaudate ratio was the minimum intercaudate distance divided by brain width along the same line. The bicaudate ratio was measured in the fluid-attenuated inversion recovery axial slice where the heads of the caudate nuclei were most visible and closest to one another. Normalized intercaudate distance was also calculated ($NICD = \text{intercaudate distance/TSD}$). Corpus callosum index was obtained by drawing a straight line at greatest anteroposterior diameter of CC and a perpendicular at its midline. Anterior, posterior, and medium segments of CC were measured and normalized to its greatest anteroposterior diameter. The frontal horn width (in mm) was defined as the maximal distance between the lateral borders of the frontal horns of the lateral ventricles and was normalized frontal horn width (NFHW) with the TSD ($NFHW = \text{frontal horn width/TSD}$).

Volumetric analyses of the brain were also conducted using axial 3D high-resolution magnetization-prepared rapid acquisition with gradient echo images and FMRI Software Library.⁴¹ Brain tissue volume, normalized for subject head size, was estimated with SIENAX. SIENAX starts by extracting brain and skull images from the single whole-head input data.⁴² The brain image is then affine registered to MNI152 (or Talairach) space (a reference brain map obtained from 152 healthy individuals) using the skull image to determine the registration scaling; this is primarily to obtain the volumetric scaling factor, to be used as a normalization for head size.⁴³ Next, tissue-type segmentation with partial volume estimation is carried out to calculate normalized volumes for total normalized brain volume (NBV), gray matter volume, peripheral gray matter volume, and white matter volume.⁴⁴ For regional brain volume calculations, we used FMRIB's FIRST software, a model-based segmentation/registration tool.⁴⁵ The shape/appearance models used in FIRST are constructed from manually segmented images provided by the Center for Morphometric Analysis (CMA), MGH, Boston, MA. The manual labels are parameterized as surface meshes and modeled as a point distribution model. Deformable surfaces are used to automatically parameterize the volumetric labels in meshes; the deformable surfaces are constrained to preserve vertex correspondence across the training data. Furthermore, normalized intensities along the surface normals are sampled and modeled. The shape and appearance model is based on multivariate Gaussian assumptions. Shape is then expressed as a mean with modes of variation (principal components). Based on our learned models, FIRST searches through linear combinations of shape modes of variation for the most probable shape instance, given the observed intensities in a T1-weighted image. Normalized volumes for caudate nucleus, putamen, globus pallidum, thalamus, accumbens nucleus, amygdala, and hippocampus were obtained by multiplying the estimated volumes by the scaling factors derived from SIENAX.

Statistical Analyses

Descriptive statistics were presented using mean values, SDs, and minimum, maximum, absolute, and relative frequencies. Table 1 and **Supplemental Digital Content 1** (see **Table S2**, <http://links.lww.com/JCNP/A28>) present the main demographic and clinical data of our sample along with group comparisons. Group comparisons were made using Student *t*-test for numerical data and χ^2 test (with Yates correction for 2×2 tables, or Fisher exact tests) for categorical data. In case of small numbers of participants in groups (i.e., lower than 30), or violation of normality (evaluated through Q–Q plots), Mann–Whitney *U* nonparametric test was used. In case of multiple group comparisons, Bonferroni correction for the level of significance was used (corrected significance = $0.05/\text{number of comparisons}$). Tables 2 and 3 and **Supplemental Digital Content 2** (see **Table S1**, <http://links.lww.com/JCNP/A27>) present group differences with respect to P300 and NPT and the direct association between P300 and NPT, respectively. For the comparison between HCs and MS patients, analysis of covariance was performed after adjusting for the group \times education interaction because education differed between HCs and MS patients at baseline (Tables 2 and 3). Sidak post-hoc tests were presented. Correlations between numerical data were performed using Pearson correlation rho (bivariate if controlling for confounders) (see **Table S1**, **Supplemental Digital Content 2**, <http://links.lww.com/JCNP/A27>). To address the main aim of this study, which is the ERP-MRI association, a 2-fold strategy was used. First, simple univariate group comparisons (MS with normal P300 vs. MS with abnormal P300, MS with normal P300 amplitude vs. MS with abnormal P300 amplitude and MS with normal P300 latency vs. MS with abnormal P300 latency) were made using nonparametric tests. For the sake of brevity, only significant results are presented in Table 4 (negative results presented in **Tables S3 and S4**, **Supplemental Digital Content 3 and 4**, <http://links.lww.com/JCNP/A29> and <http://links.lww.com/JCNP/A30>). Second, to assess MRI determinants of P300 characteristics, stepwise hierarchical linear regression models were conducted. In the first step, confounders were entered

TABLE 2. P300 Amplitude (μV) and Latency (ms) Measurements of 58 Relapsing–Remitting Multiple Sclerosis Patients and 51 Healthy Controls Included in the Study

	RRMS	HCS	<i>P</i> *
P300 amplitude	6.75 \pm 4.44	9.4 \pm 3.11	0.01
P300 latency	345.31 \pm 39.42	310.87 \pm 16.6	0.001
Fz P300 amplitude	7.45 \pm 4.49	9.95 \pm 3.52	0.02
Fz P300 latency	347.08 \pm 40.75	311.24 \pm 16.36	0.001
Cz P300 amplitude	7.33 \pm 4.79	9.91 \pm 3.5	0.007
Cz P300 latency	345.19 \pm 39.45	310.94 \pm 16.66	0.001
Pz P300 amplitude	5.45 \pm 4.57	8.33 \pm 3.4	0.026
Pz P300 latency	343.67 \pm 38.91	310.43 \pm 17.15	0.001
Reaction time (ms)	395.24 \pm 54.89	355.52 \pm 28.65	0.02

Values in the table represent observed mean values \pm SDs.

Significant differences ($P \leq 0.05$) have been highlighted as bold.

*Analysis of covariance with group, education and group \times education interaction as independent covariates.

HCS, healthy controls; RRMS, relapsing–remitting multiple sclerosis.

TABLE 3. Cognitive Score Differences Between 58 Relapsing–Remitting Multiple Sclerosis Patients (19 With and 39 Without Abnormal P300) and 51 Healthy Controls

	HCs	RRMS	RRMS, Normal P300	RRMS, Abnormal P300	<i>P</i> ^{a,†}
SDMT	60 ± 10.1	46.3 ± 15	47.16 ± 15.4	45.9 ± 14.9	a. 0.004 b. 0.007 c. <0.0001 d. 0.896
CVLT-II	65.5 ± 7.3	57.4 ± 13	60.8 ± 10.7	55.7 ± 13.8	a. 0.136 b. 0.601 c. 0.001 d. 0.193
BVMT-R	30.6 ± 5.2	23.7 ± 8.4	28.7 ± 5.6	21.3 ± 8.5	a. 0.035 b. 0.808 c. <0.0001 d. 0.001
Total cognitive score	0.44 ± 0.58	−0.46 ± 0.99	−0.08 ± 0.76	−0.64 ± 1.04	a. 0.01 b. 0.151 c. <0.0001 d. 0.029

Values in the table represent means ± SDs.

Significant differences ($P \leq 0.05$) have been highlighted as bold.

*Comparisons: a. HCs versus RRMS, b. HCs versus RRMS-normal P300, c. HCs versus RRMS-abnormal P300, d. RRMS-normal P300 versus RRMS-abnormal P300.

†Analysis of covariance with group, education and group × education interaction as independent covariates. Sidak post-hoc test was used for b, c, and d comparisons.

BVMT-R, Brief Visuospatial Memory Test—Revised; CVLT-II, California Verbal Learning Test II; HCs, healthy controls; RRMS, relapsing–remitting multiple sclerosis; SDMT, symbol digit modality test.

(i.e., age and education). In the second step, each MRI parameter was entered separately and for each P300 characteristic as dependent variable (Fz, Cz, Pz, and total amplitudes and latencies). Standardized beta coefficients and R^2 changes were presented. For the sake of brevity, only significant results are presented (Table 5). The moderating role of brain reserve (via scaling factor) was assessed by entering the interaction term scaling factor × MRI parameter (see **Table S5, Supplemental Digital Content 5**, <http://links.lww.com/JCNP/A31>). Significant interaction denoted a moderating role of the scaling factor. Level of significance was set at 0.05. All analyses were performed using SPSS v22.0 for Windows (Chicago, IL).

RESULTS

Demographic Variables

There were no significant differences between RRMS patients and control subjects, except for education with higher number of HCs being of tertiary level ($P = 0.04$) (Table 1). With

regards to clinical characteristics, RRMS patients suffered from the disease approximately 11 years (mean = 139.7 months) and had mild-to-moderate disability (median Expanded Disability Status Scale = 1.5). Most (82.8%) were on immunomodulatory treatment, mainly fingolimod (29.3%) and subcutaneous IFN β -1a (20.7%). Some patients (39.7%) were receiving symptomatic treatment, such as baclofen, tizanidine, amantadine, etc.

P300 ERP Evaluations and Correlations With Cognitive Assessments

Patients had significantly more prolonged P300 latencies and RTs and lower P300 amplitudes than HCs (Table 2). Based on the education-adjusted 5% cut-off of the P300 amplitude and latency grand means in HCs, 39 (67.2%) of RRMS were identified with abnormal P300. Ten patients had both abnormal amplitude and latency, 21 patients had only abnormal latency, and 8 only abnormal amplitude.

P300 amplitudes were significantly positively correlated with all cognitive scores, and P300 latencies were significantly negatively correlated with all cognitive scores, except for

TABLE 4. Significant MRI Differences Between Relapsing–Remitting Multiple Sclerosis Patients With Normal and Abnormal P300 Amplitude

	Normal P300 Amplitude (<i>N</i> = 40)	Abnormal P300 Amplitude (<i>N</i> = 18)	<i>P</i> [*]
NGMV	660.95 ± 125.48	586.21 ± 96.75	0.021
NPGMV	516.75 ± 103.08	458.28 ± 91.52	0.021

Values in the table represent mean values ± SDs.

Significant differences ($P \leq 0.05$) have been highlighted as bold.

*Mann–Whitney *U* test.

NGMV, normalized gray matter volume; NPGMV, normalized peripheral gray matter volume.

TABLE 5. Multivariate Linear Regression Models Presenting Significant MRI Determinants of P300 After Adjusting for Age and Education in Relapsing–Remitting Multiple Sclerosis Patients

	Step 1 (Age, Education) (R ² %)	Stage 2 (sbeta; R ² Change %)	Total R ² %	P
Fz amplitude	2.7	NFW (−0.362; 9.8)	12.5	0.038
Fz amplitude	2.7	NBV (0.355; 11.1)	13.8	0.031
Cz amplitude	3.7	NBV (0.345; 10.4)	14.1	0.036
P300 amplitude	2	NFW (−0.342; 8.8)	10.8	0.05
P300 amplitude	2.4	NBV (0.330; 9.5)	11.9	0.047

Significant differences ($P \leq 0.05$) have been highlighted as bold.
NBV, normalized brain volume; NFW, normalized frontal horn width; sbeta, standardized beta.

CVLT-II (see **Table S1, Supplemental Digital Content 1**, <http://links.lww.com/JCNP/A27>). Group comparisons for the demographic and clinical evaluations can be found in **Supplemental Digital Content 2** (see **Table S2**, <http://links.lww.com/JCNP/A28>).

There were significantly more HCs of tertiary education and employed than RRMS patients and RRMS patients with abnormal P300, respectively. Also, RRMS patients with abnormal P300 were significantly more disabled and physically fatigued than RRMS patient with normal P300. Interestingly, patients with abnormal P300 reported significantly less cognitive fatigue than HCs. No significant differences were found between ERP groups with respect to age, gender, education, employment, disease duration, relapses, treatment (disease modifying treatment or symptomatic), mood, cognition, and mental fatigue.

Group Comparisons for the Neuropsychological and Imaging Evaluations

Total cognitive score was significantly lower in RRMS patients compared with HCs, attributed mainly to the significant difference between HCs and RRMS patients with abnormal P300 because the latter had also significantly lower scores than RRMS patients with normal P300 (Table 3). This pattern of group differences was similar especially for visuospatial memory (BVMT-R). The SDMT scores were significantly lower in the RRMS patients compared with HCs, irrespective of P300 status. Finally, CVLT-II score was significantly lower only in RRMS with abnormal P300 compared with HCs.

There were no significant differences between P300 groups and MRI 2D and 3D biomarkers (see **Tables S3 and S4, Supplemental Digital Content 3 and 4**, <http://links.lww.com/JCNP/A29>, and <http://links.lww.com/JCNP/A30>). After repeating the analysis separately for patients with normal or abnormal latencies and normal or abnormal amplitudes, it was found that patients with abnormally low P300 amplitude had significantly lower normalized gray matter volume and normalized peripheral gray matter volume (only significant results are presented in Table 4).

Regression Models Examining MRI Determinants of P300 Characteristics

Table 5 presents only the significant MRI determinants of P300 after adjusting for age and education. Normalized brain volume was found to be a potent predictor of Fz, Cz, and total

P300 amplitude, with higher volumes associated with higher P300 amplitudes. Normalized frontal horn width was also significantly negatively associated with Fz and total P300 amplitude. Normalized brain volume and NFW were kept significant even after adjusting for Expanded Disability Status Scale and physical fatigue, which were found to be different between P300 groups (see **Table S2, Supplemental Digital Content 2**, <http://links.lww.com/JCNP/A28>).

To assess the putative moderating role of brain reserve to the above significant associations, we reanalyzed the data only for total P300 amplitude after instituting the interaction term of the scaling factor with either NBV or NFW (see **Table S5, Supplemental Digital Content 5**, <http://links.lww.com/JCNP/A31>). In these new models, education (which is a marker for cognitive reserve) was substituted by gender because the scaling factor was found to be significantly different (men: 1.22 ± 0.13 , women: 1.36 ± 0.24 , $P = 0.005$). Results showed a significant scaling factor \times NFW interaction ($\Delta R^2 = 0.229$, standardized beta = -4.4 , $P = 0.038$), revealing that in patients with higher scaling factor (i.e., lower brain reserve), higher NFW was associated with lower P300 amplitude. Brain reserve was not a significant moderator of the NBV-P300 amplitude relationship, perhaps because NBV uses the scaling factor to be normalized.

DISCUSSION

This study aimed at exploring P300 cognitive ERPS in RRMS patients and, primarily, its association with multiple MRI markers. First, RRMS patients had significantly lower P300 amplitude and more prolonged P300 latency and RTs, which is in accordance with previous studies.^{14–21} Few studies, attempting to separate MS patients into those with or without abnormal P300, have come up with an abnormal P300 frequency of 50% to 75% (67.2% in this study), using different definitions and cut-offs.^{14,15,29,46} In this study, all P300 characteristics were significantly associated with cognitive scores, which validates this ERP as a surrogate marker of cognitive function. However, P300 latencies were not correlated with CVLT-II scores. This could be attributed to the fact that P300 latency mostly reflects cognitive speed processing, and CVLT-II procedure, unlike SDMT and BVMT-R, does not impose time constrictions to the responders.^{10,11}

We also found that there were significantly more RRMS patients with abnormal P300 unemployed compared with HCs,

which is a new finding. However, this is analogous to the established fact that CI results in greater unemployment in MS patients.² Also, RRMS patients with abnormal P300 were significantly more disabled and physically fatigued than RRMS patients with normal P300, which has been previously well-documented.^{20,25,27,47} Presumably, like CI, P300 ERP, as a surrogate electrophysiological marker of brain functioning, reflects diverse pathogenic changes in the MS brain (e.g., brain atrophy, disruption of critical neural networks subserving sensorimotor function) phenotypically expressed by various levels of disability and fatigue. Interestingly, patients with normal P300 reported significantly less cognitive fatigue than HCs, although documented with lower cognitive scores. Previous study has showed that there is a low concordance rate between patients and informants about the formers' cognitive function, with a patients' tendency to overrate their cognitive ability.⁴⁸

Another study finding was that after adjusting for education, SDMT discriminated HCs from MS patients, CVLT-II distinguished HCs from MS patients with abnormal P300, and BVMT-R separated both HCs from MS patients and MS patients with abnormal P300 from MS patients with normal P300. In other words, visuospatial memory was a sensitive marker for P300 abnormality, followed by verbal memory and cognitive speed processing. This could be accounted by the degree of similarity of the neural networks engaged in P300 oddball paradigm and the aforementioned cognitive functions. Visuospatial memory engages a broad occipital–parietal–frontal activation, which bears notable resemblance with the P300 network comprising mainly of the temporoparietal region (particularly the supramarginal gyrus), the inferior parietal lobe, the lateral prefrontal areas, and the cingulate.^{10,11,49} Verbal memory is mostly served by frontotemporal networks with little or no participation of the parietal lobe, which is particularly important for P300 elicitation.⁵⁰ However, processing speed assessed by SDMT reflects mainly the integrity of subcortical white matter connections between the brainstem and the frontal lobes–basal ganglia responsible for attention and execution, which have the fewer similarity with the P300 neural network.⁵¹ However, because MS is mainly a white matter disease, SDMT is particularly potent at distinguishing MS patients from HCs, as in our study.

Our study showed no association between P300 status and all MRI assessments. However, when “abnormality” only for P300 amplitude or latency was taken into account, patients with “abnormally” low P300 amplitude had significantly decreased NGM and NPGM volumes than patients with “normal” amplitudes. In the regression models, NBV and NFHW were found to be significant predictors of P300 amplitude (especially recorded in the more frontal electrodes). In a previous study, T1 “black holes” volume was associated with auditory P300 latency and not T2 lesion volume, which is in accordance with this study.¹⁷ In another longitudinal study by Piras *et al.*,¹⁴ auditory P300 latency was significantly associated with frontal horn and brainstem lesions assessed by a semiquantitative dimension-dependent method. In this study, we did not apply topographical calculation of LV. However, the significant contribution found for NFHW may further strengthen the role of frontal lobe abnormalities in P300 ERP. Two old studies, in small samples, supported the link between lesion load and P300 abnormalities; however, they used

crude MRI assessments (e.g., Vanderbilt grading system and Ormerod method), thus no direct comparison can be made.^{21,29}

It should be noted that in this study, P300 amplitude was calculated by the N200–P300 peak-to-peak distance in μV and not as the P300 amplitude from the corrected baseline. The N200 and P300 components both reflect higher-order information processing, thus instead of evaluating them separately, we chose to integrate N200 in the P300 amplitude measurement.^{10,11} In general, the P300 amplitude reflects the amount of available attentional reserve for working memory, and the P300 latency is a marker of cognitive processing speed serving working memory and executive functions.^{10,11} Thus, P300 amplitude and latency would most likely reflect the integrity of gray matter and white matter, respectively. Indeed, in this study, we showed that gray matter, especially peripheral gray matter (included in the total gray matter volume), is important for P300 amplitude “abnormality.” After adjusting for age and education, NBV and NFHW emerged as significant predictors of P300 amplitude values. The availability of MRI assessments in HCs would further elucidate the role of MRI markers in P300. However, based on the different statistical approaches used to obtain these results only in MS patients, it can be deduced that while total brain volume and especially frontal lobe volume determines the magnitude of P300 ERP, it is the peripheral gray matter volume that determines the critical point where abnormally low P300 amplitude is documented. However, LV was not associated with P300 latency, as it would be expected. Sampling issues could account for this negative result. Larger samples and/or inclusion of patients with progressive MS would be more potent to reveal a significant association. Finally, a topographical calculation of LV could also be of most significance, as discussed above.¹⁴

Finally, although this was not the primary aim of this study, brain reserve (as assessed by the scaling factor) was found to be a moderator of the NFHW-P300 amplitude relationship. To our knowledge, this is the first time that brain reserve is associated with P300 and MRI. Previous studies have attested the protective role of high brain reserve for brain atrophy and CI in MS.^{52,53}

This study had several limitations. First, the cross-sectional design does not allow etiological inferences. Second, there were no available MRIs for HCs that would permit a better assessment of the role of MRI markers in P300 characteristics. To obviate this limitation, we divided MS patients in those with and those without abnormal P300, and we searched for significant MRI markers. However, this approach did not solve the bias of using only MS patients in the multivariate regression models to ascertain MRI determinants for P300 amplitude and P300 latency. Third, although the acquisition MRI protocol was the same for all patients, MRIs were performed in different centers, which could always introduce some systematic bias in the results of this study. Moreover, MS sample consisted only of RRMS patients, thus the results cannot be generalized to progressive types of the disease. However, we think that the inclusion of progressive MS patients would make the interpretation of the results more cumbersome because it is well documented that different pathogenetic mechanisms (i.e., neurodegeneration rather neuroinflammation) predominate in this type of MS.⁵⁴ Finally, although ERPs were elicited using the same time and space conditions and statistical adjustments were made for major

confounders (e.g., age and education), there could always be hidden confounders (e.g., personality, genetic polymorphisms) that was impossible to assess.^{9,55}

In conclusion, the main findings of this study were (1) P300 was strongly associated with brief international cognitive assessment for MS, (2) RRMS patients had significantly lower P300 amplitude and more prolonged P300 latencies and RTs than HCs, (3) RRMS patients with “abnormal” P300 had greater disability and physical fatigue and were more likely to score lower in visuospatial memory test (BVM-T-R) than RRMS patients with “normal” P300 response, (4) RRMS patients with abnormally low P300 amplitude had lower peripheral gray matter volume than patients with normal P300 amplitude, and (5) NBV and NFHW predicted P300 amplitude in MS patients with NFHW-P300 amplitude relationship moderated by brain reserve. Future studies should verify and expand these results by examining different types of MS patients and longitudinally during disease progression.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors would like to thank Mrs. Kosma Antigoni for her invaluable contribution to obtaining P300 event-related potentials.

REFERENCES

- Fischer M, Kunkel A, Buback P, et al. How reliable is the classification of cognitive impairment across different criteria in early and late stages of multiple sclerosis? *J Neurol Sci* 2014;343:91–99.
- Chiaravalloti ND, DeLuca J. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2008;7:1139–1151.
- Vollmer T, Huynh L, Kelley C, et al. Relationship between brain volume loss and cognitive outcomes among patients with multiple sclerosis: a systematic literature review. *Neurol Sci* 2016;37:165–179.
- Patti F, De Stefano M, Lavorgna L, et al. Lesion load may predict long-term cognitive dysfunction in multiple sclerosis patients. *PLoS One* 2015;10:e0120754.
- Harrison DM, Roy S, Oh J, et al. Association of cortical lesion burden on 7-T magnetic resonance imaging with cognition and disability in multiple sclerosis. *JAMA Neurol* 2015;72:1004–1012.
- Amato MP, Portaccio E, Goretti B, et al. Association of neocortical volume changes with cognitive deterioration in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2007;64:1157–1161.
- Batista S, Zivadinov R, Hoogs M, et al. Basal ganglia, thalamus and neocortical atrophy predicting slowed cognitive processing in multiple sclerosis. *J Neurol* 2012;259:139–146.
- Sacco R, Biseco A, Corbo D, et al. Cognitive impairment and memory disorders in relapsing-remitting multiple sclerosis: the role of white matter, gray matter and hippocampus. *J Neurol* 2015;262:1691–1697.
- Duncan CC, Barry RJ, Connolly JF, et al. Event-related potentials in clinical research: guidelines for eliciting, recording, and quantifying mismatch negativity, P300, and N400. *Clin Neurophysiol* 2009;120:1883–1908.
- Linden DEJ. The P300: where in the brain is it produced and what does it tell us? *Neuroscientist* 2005;11:563–576.
- Polich J. Updating P300: an integrative theory of P3a and P3b. *Clin Neurophysiol* 2007;118:2128–2148.
- Sarter M, Gehring WJ, Kozak R. More attention must be paid: the neurobiology of attentional effort. *Brain Res Rev* 2006;51:145–160.
- Hedges D, Janis R, Mickelson S, Keith C, Bennett D, Brown BL. P300 amplitude in Alzheimer's disease: a meta-analysis and meta-regression. *Clin EEG Neurosci* 2016;47:48–55.
- Piras M, Magnano I, Canu E, et al. Longitudinal study of cognitive dysfunction in multiple sclerosis: neuropsychological, neuroradiological, and neurophysiological findings. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:878–885.
- Ellger T, Bethke F, Frese A, et al. Event-related potentials in different subtypes of multiple sclerosis—a cross-sectional study. *J Neurol Sci* 2002;205:35–40.
- Covey TJ, Shucard JL, Shucard DW. Event-related brain potential indices of cognitive function and brain resource reallocation during working memory in patients with multiple sclerosis. *Clin Neurophysiol* 2017;128:604–621.
- Kimiskidis VK, Papaliagkas V, Sotirakoglou K, et al. Cognitive event-related potentials in multiple sclerosis: correlation with MRI and neuropsychological findings. *Mult Scler Relat Disord* 2016;10:192–197.
- Vázquez-Marrufo M, Galvao-Carmona A, González-Rosa JJ, et al. Neural correlates of alerting and orienting impairment in multiple sclerosis patients. *PLoS One* 2014;9:e97226.
- Whelan R, Loneragan R, Kiiski H, et al. A high-density ERP study reveals latency, amplitude, and topographical differences in multiple sclerosis patients versus controls. *Clin Neurophysiol* 2010;121:1420–1426.
- Gil R, Zai L, Neau JP, et al. Event-related auditory evoked potentials and multiple sclerosis. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1993;88:182–187.
- Honig LS, Ramsay RE, Sheremata WA. Event-related potential P300 in multiple sclerosis. Relation to magnetic resonance imaging and cognitive impairment. *Arch Neurol* 1992;49:44–50.
- Kiiski H, Whelan R, Loneragan R, et al. Preliminary evidence for correlation between PASAT performance and P3a and P3b amplitudes in progressive multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2011;18:792–795.
- Gonzalez-Rosa JJ, Vazquez-Marrufo M, Vaquero E, et al. Differential cognitive impairment for diverse forms of multiple sclerosis. *BMC Neurosci* 2006;7:39.
- Gonzalez-Rosa JJ, Vazquez-Marrufo M, Vaquero E, et al. Cluster analysis of behavioural and event-related potentials during a contingent negative variation paradigm in remitting-relapsing and benign forms of multiple sclerosis. *BMC Neurol* 2011;11:64.
- Pokryszko-Dragan A, Dziadkowiak E, Zagrajek M, et al. Cognitive performance, fatigue and event-related potentials in patients with clinically isolated syndrome. *Clin Neurol Neurosurg* 2016;149:68–74.
- Flechter S, Vardi J, Finkelstein Y, Pollak L. Cognitive dysfunction evaluation in multiple sclerosis patients treated with interferon beta-1b: an open-label prospective 1 year study. *Isr Med Assoc J* 2007;9:457–459.
- Nagels G, D'hooghe MB, Vleugels L, Kos D, Despontin M, De Deyn PP. P300 and treatment effect of modafinil on fatigue in multiple sclerosis. *J Clin Neurosci* 2007;14:33–40.
- Filipović SR, Drulović J, Stojšavljević N, Lević Z. The effects of high-dose intravenous methylprednisolone on event-related potentials in patients with multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 1997;152:147–153.
- Newton MR, Barrett G, Callanan MM, Towell AD. Cognitive event-related potentials in multiple sclerosis. *Brain* 1989;112:1637–1660.
- Sailer M, Heinze HJ, Tendolkar I, et al. Influence of cerebral lesion volume and lesion distribution on event-related brain potentials in multiple sclerosis. *J Neurol* 2001;248:1049–1055.
- Polman CH, Reingold SC, Banwell B, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol* 2011;69:292–302.
- Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983;33:1444–1452.
- Langdon D, Amato M, Boringa J, et al. Recommendations for a brief international cognitive assessment for multiple sclerosis (BICAMS). *Mult Scler* 2012;18:891–898.
- Polychroniadou E, Bakirtzis C, Langdon D, et al. Validation of the brief international cognitive assessment for multiple sclerosis (BICAMS) in Greek population with multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* 2016;9:68–72.
- Lyrakos GN, Arvaniti C, Smyrnioti M, Kostopanagiotou G. P03-561- Translation and validation study of the depression anxiety stress scale in the Greek general population and in a psychiatric patient's sample. *Eur Psychiatry* 2011;26:1731.
- Kos D, Raeymaekers J, Van Remoortel A, et al. Electronic visual analogue scales for pain, fatigue, anxiety and quality of life in people with multiple sclerosis using smartphone and tablet: a reliability and feasibility study. *Clin Rehabil* 2017;31:1215–1225.
- Grassiot B, Desgranges B, Eustache F, Defer G. Quantification and clinical relevance of brain atrophy in multiple sclerosis: a review. *J Neurol* 2009;256:1397–1412.

38. De Stefano N, Battaglini M, Smith SM. Measuring brain atrophy in multiple sclerosis. *J Neuroimaging* 2007;17:10S–15S.
39. Bakshi R, Dandamudi VSR, Neema M, De C, Bermel RA. Measurement of brain and spinal cord atrophy by magnetic resonance imaging as a tool to monitor multiple sclerosis. *J Neuroimaging* 2005;15:30S–45S.
40. Butzkueven H, Kolbe SC, Jolley DJ, et al. Validation of linear cerebral atrophy markers in multiple sclerosis. *J Clin Neurosci* 2008;15:130–137.
41. Smith SM, Jenkinson M, Woolrich MW, et al. Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL. *Neuroimage* 2004;23:208S–219S.
42. Smith SM. Fast robust automated brain extraction. *Hum Brain Mapp* 2002;17:143–155.
43. Jenkinson M, Smith S. A global optimisation method for robust affine registration of brain images. *Med Image Anal* 2001;5:143–156.
44. Zhang Y, Brady M, Smith S. Segmentation of brain MR images through a hidden Markov random field model and the expectation-maximization algorithm. *IEEE Trans Med Imaging* 2001;20:45–57.
45. Patenaude B, Smith SM, Kennedy DN, Jenkinson MA. Bayesian model of shape and appearance for subcortical brain segmentation. *NeuroImage* 2011;56:907–922.
46. Magnano I, Aiello I, Piras MR. Cognitive impairment and neurophysiological correlates in MS. *J Neurol Sci* 2006;245:117–122.
47. Chinnadurai SA, Venkatesan SA, Shankar G, Samivel B, Ranganathan LN. A study of cognitive fatigue in multiple sclerosis with novel clinical and electrophysiological parameters utilizing the event related potential P300. *Mult Scler Relat Disord* 2016;10:1–6.
48. van der Hiele K, Spliethoff-Kamminga NG, Ruimschotel RP, Middelkoop HA, Visser LH. The relationship between self-reported executive performance and psychological characteristics in multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2012;19:562–569.
49. Cappadocia DC, Monaco S, Chen Y, Blohm G, Crawford JD. Temporal evolution of target representation, movement direction planning, and reach execution in occipital-parietal-frontal cortex: an fMRI study. *Cereb Cortex* 2017;27:5242–5260.
50. Johnson SC, Saykin AJ, Flashman LA, McAllister TW, Sparling MB. Brain activation on fMRI and verbal memory ability: functional neuroanatomic correlates of CVLT performance. *J Int Neuropsychol Soc* 2001;7:55–62.
51. Forn C, Belenguer A, Belloch V, Sanjuan A, Parcet MA, Avila C. Anatomical and functional differences between the paced auditory serial addition test and the symbol digit modalities test. *J Clin Exp Neuropsychol* 2011;33:42–50.
52. Sandroff BM, Schwartz CE, DeLuca J. Measurement and maintenance of reserve in multiple sclerosis. *J Neurol* 2016;263:2158–2169.
53. Sumowski JF, Rocca MA, Leavitt VM, et al. Brain reserve and cognitive reserve protect against cognitive decline over 4.5 years in MS. *Neurology* 2014;82:1776–1783.
54. Lassmann H, van Horssen J, Mahad D. Progressive multiple sclerosis: pathology and pathogenesis. *Nat Rev Neurol* 2012;8:647–656.
55. Hansell NK, Wright MJ, Luciano M, Geffen GM, Geffen LB, Martin NG. Genetic covariation between event-related potential (ERP) and behavioral non-ERP measures of working-memory, processing speed, and IQ. *Behav Genet* 2005;35:695–706.



Structural MRI correlates of cognitive function in multiple sclerosis

Artemios Artemiadis^{a,b,*}, Maria Anagnostouli^a, Ioannis Zalonis^a, Konstantinos Chairopoulos^b, Nikos Triantafyllou^a

^a 1st Department of Neurology, Aeginition Hospital, Faculty of Medicine, National Kapodistrian University of Athens, Vas. Sofias Ave. 72-74, GR-11528 Athens, Greece

^b Department of Neurology, Army Share Fund Hospital (NIMTS), Monis Petraki 10-12, GR-11521 Athens, Greece

ARTICLE INFO

Keywords:

Multiple sclerosis
Cognitive
BICAMS
MRI
Volumetric
Markers

ABSTRACT

Background: Cognitive impairment (CI) has been associated with numerous magnetic resonance imaging (MRI) indices in multiple sclerosis (MS) patients. In this study we investigated the association of a large set of 2D and 3D MRI markers with cognitive function in MS.

Methods: A sample of 61 RRMS patients (mean age 41.8 ± 10.6 years old, 44 women, mean disease duration 137.9 ± 83.9 months) along with 51 age and gender matched healthy controls was used in this cross-sectional study. Neuropsychological and other tests, along with a large set of 2D/3D MRI evaluations were made.

Results: 44.3% of patients had CI. CI patients had more disability, physical fatigue than non-CI patients and more psychological distress than non-CI patients and HCs. Also, CI patients had significantly larger third ventricle width and volume, smaller corpus callosum index and larger lesion volume than non-CI patients. These MRI markers also significantly predicted cognitive scores after adjusting for age and education, explaining about 30.6% of the variance of the total cognitive score.

Conclusions: Selected linear and volumetric MRI indices predict cognitive function in MS. Future studies should expand these results by exploring longitudinal changes and producing normative data.

1. Introduction

Cognitive impairment (CI) is found in 26–56% of multiple sclerosis (MS) patients, even in the early stages of the disease (Chiaravalloti and DeLuca, 2008; Fischer et al., 2014). The cognitive domains mostly affected are information processing speed, working memory, complex attention, executive functions, verbal fluency and verbal and visuospatial learning and memory (Chiaravalloti and DeLuca, 2008). Importantly, CI has been attested as a robust predictor for conversion to clinically definite MS, disability accumulation, progression to secondary progressive MS, treatment compliance, depression, low quality of sleep, unemployment and low quality of life (Chiaravalloti and DeLuca, 2008). As such, CI monitoring has been now claiming a growing role both in MS research and in the clinical settings.

In this context, quantitative magnetic resonance imaging (MRI) assessments have been increasingly used to subserve neuropsychological testing in evaluating cognitive function (Rovaris et al., 2006). Volumetric MRI seems to reliably reflect pathogenetic processes such as neuroinflammation and neurodegeneration in MS (Lanz et al., 2007). Most importantly, MS patients have been found to lose about 0.5–1.5% of their brain volume each year which has been related to concomitant decline of their cognitive ability (Vollmer et al., 2016). Various studies

using both linear non-automated two-dimensional and volumetric automated tree-dimensional MRI markers have provided useful MRI associations with cognitive function in MS (Rocca et al., 2015). Two-dimensional MRI markers like third ventricle width (Benedict et al., 2006; Sánchez et al., 2008), bicaudate ratio (Bermel et al., 2002), corpus callosum surface (Bergendal et al., 2013) and corpus callosum index (Yaldizli et al., 2014) have been related to cognitive impairment in MS. With respect to volumetric MRI, the grey and white matter volume (Sanfilipo et al., 2006), cortical lesions (Harrison et al., 2015), white matter lesion volume (Mineev et al., 2009), peripheral grey matter volume (Jonkman et al., 2015), subcortical structures' volume (Damjanovic et al., 2016) such as thalamus (Bergsland et al., 2016), hippocampus (Hulst et al., 2015), putamen (Debernard et al., 2015), caudate nucleus (Batista et al., 2012) and cerebellum (Valentino et al., 2009) and cingulate gyrus (Geisseler et al., 2016) have all been associated with cognitive function in MS. So far, it is the normalized brain volume and the lesion volume that are mainly investigated in clinical trials as an important endpoint for brain atrophy. To our knowledge, no study has examined simultaneously many two- and three-dimensional MRI markers with respect to cognitive function in the same sample of MS patients.

So, the primary aim of this study was to investigate the predictive

* Corresponding author at: Department of Neurology, Army Share Fund Hospital (NIMTS), Monis Petraki 10-12, GR-11521 Athens, Greece.
E-mail address: artemiad@med.uoa.gr (A. Artemiadis).

ability of a large set of MRI structural markers for cognitive function in the same sample of relapsing-remitting MS (RRMS) patients. Another goal was to explore the differences between healthy controls (HCs) and MS patients with and without CI, with regards to various disease-related and psychological characteristics.

2. Materials and methods

2.1. Subjects

In this cross-sectional study, we invited 61 RRMS patients attending their follow-up outpatient visits in Aeginition and Army Share Fund Hospital (NIMTS) to participate in the study. The inclusion criteria were: (a) diagnosis of MS based on the revised 2010 McDonald criteria, (b) being over 18 years old, (c) fluency in Greek language, (d) Expanded Disability Status Scale (EDSS) below 6.0 and (e) ability to give written informed consent (Kurtzke, 1983; Polman et al., 2011). The exclusion criteria were the following: (a) major psychiatric disease (e.g. schizophrenia, drug and substance abuse etc.) or learning disability, (b) serious auditory or visual or other impairment that would affect the subject's ability to understand and perform assessments and (c) relapse and/or corticosteroid use within one month preceding the study assessments. A group of 51 healthy volunteers matched through age and gender served as HCs. The study was approved by the Hospitals' (Aeginition and Army Share Fund Hospitals) Ethics Committees and an informed consent was obtained from each participant. The study was performed in accordance with the good clinical practices and the Declaration of Helsinki.

Patient data included age, gender, education, working status, disease duration, number of relapses from onset, drugs and disability assessed with the Expanded Disability Status Scale (EDSS) (Kurtzke, 1983).

2.2. Neuropsychological testing

Patients and HCs were screened for their cognitive performance using the Brief International Cognitive Assessment for MS (BICAMS), a brief 15-min screening tool comprised of the Symbol Digits Modalities Test (SDMT), the California Verbal Learning Test II (CVLT-II) and the Brief Visuospatial Memory Test Revised (BVM-T-R) (Langdon et al., 2012). The tool has been validated in Greece (Polychroniadou et al., 2016). SDMT assesses attention and information processing speed by asking the participant to voice the digit associated with each symbol presented in pseudo-random sequence of nine different symbols (after first presenting a series of nine symbols paired with a single digit each) as quickly as possible within 90 s. Score was derived by adding correct matchings within this time period. CVLT-II is a measure of verbal learning and memory testing the participant's ability to learn and recall 16 words over the course of five trials (theoretical range of score 0–80). Finally, BVM-T-R evaluates visuospatial learning and memory by exposing the participants to a matrix of six simple designs for 10 s followed by an unaided drawing recall, repeated three times. Accuracy and location of each design were scored in each trial (theoretical range of score 0–36). A total cognitive score was calculated, based on the mean z scores of the three cognitive domains of BICAMS. CI was defined as deficits in at least one cognitive domain based on the lowest 5% cut-offs derived by normative age, gender and education adjusted data (i.e. using linear regression multivariate models for each cognitive score) of 207 available healthy volunteers.

2.3. Psychological assessments and Fatigue

Depression, anxiety and stress was measured using the Depression Anxiety Stress 21-item Scale (DASS-21). The responders declare the frequency of their symptoms in a Likert-type scale (from 0 = did not apply to me at all to 3 = applied to me very much, or most of the time)

during the past week. Scores for each subscale each comprised by seven items were produced by summing up all items and multiplying by two (minimum score = 0, maximum score = 42). Higher scores indicate higher level of depression, anxiety or stress. The scale has been adapted in the Greek population (Lyraikos et al., 2011). In our study internal consistency was excellent (Cronbach's alphas: stress = 0.84, anxiety = 0.79 and depression = 0.84).

Visual analogue scales for physical (VAS-PF), cognitive (VAS-CF) and mental (VAS-MF) fatigue were completed by the participants. Each participant declared his/her level of fatigue during the last week by drawing a single point in a 10-cm line (from 0 no fatigue to 10 cm very much fatigue). Scores were derived by measuring the distance (in mm) from 0 to the point indicated. VAS scales for fatigue have been previously found reliable in MS patients (Kos et al., 2017).

2.4. MRI acquisition and analysis

Conventional MRI scans acquired within the last 6 months before the study assessment were available for the RRMS patients. All brain MRIs were performed at 3.0 T devices in multiple centers using the same acquisition MRI protocol: T1-weighted 3D high resolution magnetization-prepared rapid acquisition with gradient echo (3D MP-RAGE) sequence, axial T2-weighted fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) sequence and axial proton density-weighted images. All scans were examined by an experienced observer.

On FLAIR images, lesions were identified and quantified (white matter lesion volume, WMLV) using a semi-automated local threshold technique as part of the Medical Images Processing Analysis and Visualization (MIPAV) software (<https://mipav.cit.nih.gov/>).

A set of two-dimensional linear manual methods of MRI assessments were used: third ventricle volume (TVV) and width (TVW), bicaudate ratio (BCR), corpus callosum index (CCI), frontal horn width (FHW) and transverse skull diameter (TSD) which is the minimum distance separating the inner tables of the skull at the level of the most rostral portion of the frontal horns (Bakshi et al., 2005; Butzkueven et al., 2008; De Stefano et al., 2007; Grassiot et al., 2009). TVV (in mm³) was calculated by multiplying three different dimensions of the third ventricle recognized in the T1-weighted images; lamina terminalis-posterior commissure line, highest curvature of the inferior surface of fornix-upper surface of the mammillary body line and a line perpendicular to the interhemispheric fissure at third ventricle's midpoint (TVW). Normalized values were also calculated ($NTVV = TVV \div TSD$ and $NTVW = TVW \div TSD$). The BCR was the minimum intercaudate distance (ICD) divided by brain width along the same line. The BCR was measured in the FLAIR axial slice where the heads of the caudate nuclei were most visible and closest to one another. Normalized ICD was also calculated ($NICD = ICD \div TSD$). CCI was obtained by drawing a straight line at greatest anteroposterior diameter of CC and a perpendicular at its midline. Anterior, posterior and medium segments of CC were measured and normalized to its greatest anteroposterior diameter. The FHW (in mm) was defined as the maximal distance between the lateral borders of the frontal horns of the lateral ventricles and was normalized (NFHW) with the TSD ($NFHW = FHW \div TSD$).

Volumetric analyses of the brain was also conducted using axial 3D MP-RAGE images and FMRI Software Library (FSL) (Smith et al., 2004). Brain tissue volume, normalized for subject head size, was estimated with SIENAX. SIENAX starts by extracting brain and skull images from the single whole-head input data (Smith, 2002). The brain image is then affine-registered to MNI152 (or Talairach) space (a reference brain map obtained from 152 healthy individuals) (using the skull image to determine the registration scaling); this is primarily in order to obtain the volumetric scaling factor, to be used as a normalization for head size (Jenkinson and Smith, 2001). Next, tissue-type segmentation with partial volume estimation is carried out in order to calculate normalized volumes for total normalized brain tissue (NBV), grey matter (GMV), peripheral grey matter (PGMV) and white matter (WMV) (Zhang et al.,

2001). For regional brain volume calculations we used FMRIB's FIRST software a model-based segmentation/registration tool (Patenaude et al., 2011). Normalized volumes for caudate nucleus, putamen, globus pallidum, thalamus, accumbens nucleus, amygdala and hippocampus were obtained by multiplying the estimated volumes by the scaling factors derived from SIENAX.

2.5. Statistical analyses

Descriptive statistics were made using means, standard deviations, minimum, maximum, absolute and relative frequencies. Group comparisons were made using Student's *t*-test for numerical data and chi-square test (with Yates correction for 2 × 2 tables, or Fisher's exact tests) for categorical data. In case of small numbers of participants in groups (i.e. lower than 30), or violation of normality (evaluated through Q-Q plots), Mann-Whitney U non-parametric test was used. In case for multiple group comparisons, Bonferroni correction for the level of significance was employed (corrected significance = 0.05 ÷ number of comparisons). For the comparison between HCs and MS patients with or without CI, analysis of covariance was performed after adjusting for the group × education interaction since education differed between HCs and MS patients at baseline. Sidak's post-hoc tests were presented. In order to assess MRI determinants of cognitive scores step-wise hierarchical linear regression models were conducted. In the first step confounders were entered. In the second step each MRI parameter was entered separately and for each cognitive score. Standardized beta coefficients and R-square changes were presented. Level of significance was set at 0.05. All analyses were performed using SPSS v22.0 for Windows (Chicago IL).

3. Results

3.1. Demographic variables

There were no significant differences between RRMS and controls, except for education with higher number of HCs being of tertiary level ($p = .036$). With regards to clinical characteristics, RRMS patients suffered from the disease about 11 years (mean = 137.9 months) and had mild to moderate disability (mean EDSS = 2.2). Most (82.8%) were on immunomodulatory treatment mainly fingolimod (27.9%) and subcutaneous IFN β -1a (19.7%). Some patients (39.4%) were receiving symptomatic treatment such as baclofen, tizanidine, amantadine etc.

3.2. Cognitive evaluations in the study sample

Based on the age, gender and education-adjusted 5% cut-offs for SDMT, CVLT-II and BVMT-R, 27 (44.3%) of patients had CI. Six (9.8%) had abnormal SDMT scores, 15 (24.6%) had abnormal CVLT-II scores and 19 (31.2%) had abnormal BVMT-R scores. Seventeen (27.9%) had CI in one cognitive domain, 7 (11.5%) in two and 3 (4.9%) in three cognitive domains (Table 1).

After adjusting for education, all cognitive scores were significantly decreased in RRMS CI patients compared to non-CI patients or HCs (Table 2). Interestingly SDMT score was more decreased in RRMS patients irrespective of CI status compared to HCs, whereas significant differences between HCs and all MS patients with respect to BVMT-R could be attributed mainly to CI patients, since no significant difference was noted between non-CI patients and HCs. Finally, CVLT-II discriminated significantly CI patients from non-CI patients, and not HCs from all RRMS patients.

3.3. Groups comparisons for demographic, disease-related and psychological characteristics

There were significantly more unemployed patients compared to HCs, irrespective of CI (Table 3). Also CI patients were significantly

Table 1

Demographic and clinical characteristics of 61 relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS) patients and 51 healthy controls (HCs) included in the study.

	RRMS	HCs	p value
Age (years)	41.8 ± 10.6 (21–67)	38.7 ± 9.2 (20–57)	0.11 ^a
Women	44 (72.1)	41 (80.4)	0.43 ^b
Tertiary education	46 (75.4)	47 (92.2)	0.036^b
Disease Durations (months)	137.9 ± 83.9 (16–324)	–	–
Number of relapses from onset	7.2 ± 8.3 (1–44)	–	–
EDSS	2.2 ± 1.9 (0–6)	–	–
Immunomodulatory Treatment	50 (82)	–	–
Symptomatic drugs	24 (39.4)	–	–

Values in the table represent means ± standard deviations (minimum-maximum) and absolute and relative frequencies (%) within each study group. Significant differences ($p \leq .05$) have been highlighted as bold.

EDSS: Expanded Disability Status Scale.

^a Student's *t*-test.

^b Chi-square test (Yates correction).

more likely to have greater disability, to have sustained more relapses or to take symptomatic treatment (most likely both reflected by the greater disability), to report more physical fatigue, stress, anxiety and depression than non-CI patients. Stress, anxiety and depression was also more increased in CI patients than HCs.

3.4. Imaging assessments

CI patients had significantly larger (normalized) third ventricle width and volume, smaller CCI and larger lesion volume than non-CI patients (Table 4). No significant differences were noted between patients' subgroups for all the subcortical structures (Table 5). We re-analyzed data for the subcortical structures separately for each category of CI (i.e. SDMT or CVLT-II or BVMT-R impairment) and differences still remained non-significant (data not showed) (Table 6).

After adjusting for age and education, SDMT score was significantly predicted by CCI only (R^2 change = 5.1%, $p = .042$), CVLT-II score was significantly predicted by LV (R^2 change = 6.1%, $p = .05$), CCI (R^2 change = 8.6%, $p = .022$) and NFW (R^2 change = 7.5%, $p = .031$), BVMT-R score was significantly predicted by NTVW (R^2 change = 5.9%, $p = .046$) and the total cognitive score was significantly predicted by LV (R^2 change = 7.1%, $p = .026$) and CCI (R^2 change = 7.9%, $p = .021$). Age, education and either CCI and LV explained about 30.6% (if added in the same model) of the variance of the total cognitive score. We repeated the analysis after adjusting for each significant difference between patients' subgroups found in Table 3, with no change in the final results (data not showed).

4. Discussion

This study primarily aimed at exploring the role of different MRI markers in cognitive function in RRMS patients. Third ventricle width (TVW), corpus callosum index (CCI) and lesion volume (LV) emerged as the most significant predictors of the presence of CI in MS. When individual scores were taken into account, third ventricle width significantly predicted BVMT-R, CCI significantly predicted SDMT, CVLT-II and total cognitive score and LV significantly predicted CVLT-II and total cognitive score. Also, CVLT-II score was negatively associated with normalized frontal horn width (NFW). None of the subcortical structures predicted CI or cognitive scores in this study. Also, CI patients had more disability and reported more physical fatigue, stress, anxiety and depression than non-CI patients.

With regards to linear MRI indices, our results confirm that third ventricle width and CCI are significantly associated with cognitive function in MS (Benedict et al., 2006; Papathanasiou et al., 2015;

Table 2

Cognitive score differences between 61 relapsing-remitting MS (RRMS) patients (27 with and 34 without cognitive impairment-CI) and 51 healthy controls (HCs).

	HCs	RRMS	Non-CI patients	CI patients	p value ^{a,b}
SDMT	60 ± 10.1	46.6 ± 15.3	53.3 ± 12.6	38.1 ± 14.3	a. 0.003* b. 0.05* c. < 0.0001* d. < 0.0001*
CVLT-II	65.5 ± 7.3	57.6 ± 12.8	64.5 ± 8.2	49 ± 12.5	a. 0.134 b. 0.997 c. < 0.0001* d. < 0.0001*
BVMT-R	30.6 ± 5.2	23.7 ± 8.34	28.6 ± 5.1	17.5 ± 7.7	a. 0.025* b. 0.498 c. < 0.0001* d. < 0.0001*
Total Cognitive Score	0.44 ± 0.58	−0.45 ± 0.99	−0.16 ± 0.59	−1.22 ± 0.85	a. 0.008* b. 0.277 c. < 0.0001* d. < 0.0001*

Values in the table represent means ± standard deviations.

SDMT: Symbol Digit Modality Test, CVLT-II: California Verbal Learning Test, BVMT-R: Brief Visuospatial Memory Test-Revised.

Significant differences ($p \leq .05$) have been highlighted as bold.^a Comparisons: a. HCs vs. RRMS, b. HCs vs. non-CI patients, c. HCs vs. CI patients d. non-CI patients vs. CI patients.^b ANCOVA with group, education and group × education interaction as independent covariates. Sidak's post-hoc test was used for b, c, d comparisons.

Sánchez et al., 2008). Also, previous findings confirm that TVW and not BCR is associated with visuospatial memory, which is in accordance with this study (Marasescu et al., 2016). Another study by Bermel et al., found that BCR was inversely correlated with SDMT score which was not found in our study (Bermel et al., 2002). However, it should be noted that in this study the sample consisted of a small number ($N = 23$) of RRMS patients and progressive MS patients that did not differ with respect to brain atrophy and lesion load and also adjustment was made only for age. Thus, direct comparisons with this study cannot be made. Previous studies are also in agreement with our findings of a significant association between CCI and processing speed and memory (Bergendal et al., 2013; Yaldizli et al., 2014). Finally, to our knowledge this is the first time that frontal horn width is associated with verbal memory in MS. Previous studies have documented FHW increase with time in patients, but no associations with cognitive functions were made (Martola et al., 2010).

Lesion volume was found to be the only significant volumetric predictor of cognitive function in MS and particularly verbal memory, as in previous studies (Fritz et al., 2016; Lazeron et al., 2006; Mineev et al., 2009; Pinter et al., 2015; Tiemann et al., 2009). Most likely disruption of cortico-cortical and cortico-subcortical white matter tracts account for the significant role of LV in cognitive function in MS (Bendfeldt et al., 2010; Hulst et al., 2013; Rossi et al., 2012). In support of this, previous studies have ascertained the association between white matter and grey matter pathology in MS, presumably through mechanisms of retrograde and anterograde axonal degeneration, although other studies negate such a relationship (De Stefano et al., 2003; Sbardella et al., 2013). In order to verify such an hypothesis, we checked for the correlation between LV and the other MRI indices in this study (data not showed). Significant partial correlations were found for NTVW ($r = 0.332$, $p = .024$), CCI ($r = -0.516$, $p < .0001$), NFHW ($r = 0.356$, $p = .015$), NBV ($r = -0.322$, $p = .029$) and NPGMV ($r = -0.297$, $p = .045$). Interestingly, LV was associated with CCI, NTVW and NFHW which also were linked to cognitive function in this study. The lack of the significant results with NBV or NPGMV may attributed to regional cortical atrophy that this study did not assess. Also, using a more comprehensive neuropsychological test would presumably be more likely to reveal significant results.

This study showed negative results for other volumetric MRI measurements such as brain volume, grey and white matter volume and all subcortical structures. This contradicts previous findings of a significant association between cognitive function and these markers, especially

NBV and thalamus that is more consistently found in many studies (Batista et al., 2012; Benedict et al., 2013; Bergsland et al., 2016; Daams et al., 2016; Damjanovic et al., 2016; Debernard et al., 2015; Gouveia et al., 2017; Hulst et al., 2015; Jonkman et al., 2015; Lazeron et al., 2006; Mineev et al., 2009; Pinter et al., 2015; Preziosa et al., 2016; Sacco et al., 2015; Sanfilipo et al., 2006). Heterogeneity of MS samples (i.e. inclusion of patients with progressive or advanced MS or even with clinically isolated syndrome), methodology (i.e. adjustment for different confounding factors or conducting only univariate analysis) and neuropsychological testing (i.e. use of tests other than BICAMS) may account for these discrepancies. However, the most important difference was that in this study MRI differences were searched among CI and non-CI patients, while most of the previous studies, with only few exceptions (Daams et al., 2016; Damjanovic et al., 2016; Preziosa et al., 2016; Sacco et al., 2015), reported differences among MS patients and HCs. Thus, our analysis was less likely to reveal significant changes.

In a study by Sacco et al., non-CI patients had smaller LV than CI patients as in this study (Sacco et al., 2015). In the same study, a significant group difference was reported for NWM (mean difference 25.5 ml, $p = .01$). In our study, the mean difference between CI and non-CI patients was larger (mean difference 35.52 ml) but it was not significant. Given the smaller number of patients used in Sacco et al. study and the lack of a Bonferroni correction (given the multiple comparisons) we suspect a type I error for their findings. In another study by Preziosa et al., except for LV, additionally NBV and NGMV were found reduced in CI patients compared to controls (mean difference for NBV 65 ml against 44 ml in this study, mean difference for GMV 45 ml against 12 ml in this study) (Preziosa et al., 2016). Except for the lack of the Bonferroni correction, this study assessed CI with a large set of neuropsychological test, whereas we used only BICAMS, thus direct comparison is not safe. In a very similar to ours multicenter study, with the exception of neuropsychological testing difference, LV, NBV, NGMV, NPGMV, NWMV and volumes of all the subcortical structures were found decreased in CI patients compared to non-CI patients, after performing age- and site-adjusted linear mixed models (Damjanovic et al., 2016). Given the relative small mean differences for these measurements presented in their paper, we presume that their statistical approach was more sensitive at detecting significant differences. Finally, in a study by Daams et al., LV, NBV, NGMV, NWMV and volume of subcortical structures (i.e. accumbens, caudate, hippocampus, pallidum, putamen and thalamus) were all found significant different in CI and non-CI patients after appropriate statistical

Table 3

Comparisons between 61 relapsing-remitting MS (RRMS) patients (27 with and 34 without cognitive impairment-CI) and 51 healthy controls (HCs).

	HCs	RRMS	Non-CI patients	CI patients	p value ^a
Age (years)	38.7 ± 9.2	41.8 ± 10.6	39.8 ± 10.4	44.3 ± 10.6	a. 0.106 ^c b. 0.611 ^c c. 0.034 ^{*,d} d. 0.098 ^d
Women	41, (80.4)	44, (72.1)	23, (67.6)	21, (77.8)	a. 0.426 ^b b. 0.281 ^b c. 1.0 ^b d. 0.556 ^b
Tertiary Education	47, (92.2)	46, (75.4)	28, (82.4)	18, (66.7)	a. 0.036^{*,b} b. 0.303 ^b c. 0.011^{*,b} d. 0.265 ^b
Employed	44, (86.3)	33, (54.1)	20, (58.8)	13, (48.1)	a. 0.001^{*,b} b. 0.009^{*,b} c. 0.001^{*,b} d. 0.567 ^b
Disease duration (months)	–	137.9 ± 83.9	122.9 ± 80.8	156.8 ± 85.4	d. 0.096 ^d
Relapses from disease onset	–	7.2 ± 8.3	4.4 ± 4.5	10.7 ± 10.4	d. 0.002^{*,d}
EDSS	–	2.2 ± 1.9	1.6 ± 1.6	3 ± 2	d. 0.006^{*,d}
Immunomodulatory treatment	–	50, (82)	28, (82.4)	22, (81.5)	d. 1.0 ^b
Symptomatic treatment	–	24, (39.3)	5, (14.7)	19, (70.4)	d. < 0.0001^{*,b}
Physical fatigue (mm)	50.6 ± 26.3	50.7 ± 26.3	41.3 ± 24.4	62.5 ± 24.2	a. 0.984 ^c b. 0.105 ^c c. 0.033 ^d d. 0.003^{*,d}
Cognitive fatigue (mm)	40.5 ± 25.9	33.4 ± 25.3	30.2 ± 24.7	37.4 ± 26	a. 0.143 ^c b. 0.07 ^c c. 0.475 ^d d. 0.213 ^d
Mental Fatigue (mm)	46.6 ± 25.3	44.3 ± 31.5	37.4 ± 32.3	53 ± 28.9	a. 0.674 ^c b. 0.166 ^c c. 0.436 ^d d. 0.044 ^{*,d}
Stress	10.8 ± 7.7	13.1 ± 8.7	10.4 ± 6.6	16.7 ± 9.9	a. 0.144 ^c b. 0.789 ^c c. 0.01^{*,d} d. 0.012^{*,d}
Anxiety	4.4 ± 5.7	6.5 ± 7.2	4.5 ± 5.4	9.2 ± 8.5	a. 0.087 ^c b. 0.929 ^c c. 0.002^{*,d} d. 0.01^{*,d}
Depression	5.9 ± 6.6	8.9 ± 9	6 ± 7.1	12.6 ± 10	a. 0.051 ^c b. 0.959 ^c c. 0.001^{*,d} d. 0.003^{*,d}

Values in the table represent means ± standard deviations and absolute and relative frequencies (%) within each study group.

EDSS: Expanded Disability Status Scale.

Significant differences have been highlighted as bold.

^a Comparisons: a. HCs vs. RRMS, b. HCs vs. non-CI patients, c. HCs vs. CI patients d. non-CI patients vs. CI patients.^b Chi-square test (Yates correction) or Fisher's exact test.^c Student's *t*-test.^d Mann-Whitney *U* test.* *p* ≤ .05.** *p* ≤ .017 (Bonferroni correction for 3 comparisons: b, c and d).

manipulation of the data, with relative large absolute volume differences reported (Daams et al., 2016). However, 37% of their sample were of progressive MS and neuropsychological testing was done using a large set of tools, which may account for the discrepancy with our study. Indeed, in patients with long-standing disease, histopathologically confirmed neurodegeneration may be a driver for MRI measured atrophy (Popescu et al., 2015).

Additional findings were that there were significantly more unemployed patients compared to HCs, which agrees with previous studies (Chiaravallotti and DeLuca, 2008). Also, CI patients had more disability and reported more physical fatigue, stress, anxiety and depression than non-CI patients. CI has been previously linked to more disability and physical fatigue (Rojas et al., 2016). More interestingly, CI predicts disability worsening up to 10 years before (Moccia et al., 2016). In addition, patients with CI tend to use avoidance and

emotional-focused coping to tackle stress, which increase their stress, anxiety and depression (Goretti et al., 2010; Montel et al., 2012; Rabinowitz and Arnett, 2009).

This study has several limitations. Firstly, the cross-sectional design does not allow etiological inferences. Secondly, there were no available MRIs for HCs which would permit a better assessment of the role of MRI markers in cognitive function. To obviate this limitation, we divided MS patients in those with and those without CI and we searched for significant MRI markers. Thirdly, although the acquisition MRI protocol was the same for all patients, MRIs were performed in different centers which could always introduce some systematic bias in the study's results. Fourthly, this study did not include patients with progressive MS. Finally, our findings do not exclude the possibility that certain regions of cortical grey matter atrophy and cortical lesions could account for the cognitive function of our MS patients.

Table 4

Comparisons between 27 relapsing-remitting MS (RRMS) patients with cognitive impairment (CI) and 34 RRMS patients without CI with respect to 2D and 3D MRI biomarkers.

2D MRI	Non-CI patients	CI patients	p value ^a	3D MRI (ml)	Non-CI patients	CI patients	p value ^a
TVW (mm)	4.33 ± 2	5.34 ± 1.82	0.042*	LV	15.37 ± 19.55	31.21 ± 23.42	0.002*
NTVW	0.038 ± 0.016	0.047 ± 0.016	0.025*	NBV	1472.45 ± 135.22	1428.06 ± 162.05	0.231
TVV (ml)	2.91 ± 1.4	3.57 ± 1.42	0.055	NGMV	645.95 ± 134.26	634.37 ± 95.37	0.55
NTVV	25.33 ± 11.36	31.73 ± 12.48	0.045*	NPGMV	508.57 ± 109.57	493.13 ± 86.56	0.364
BCR	0.117 ± 0.024	0.136 ± 0.074	0.716	NWMV	829.21 ± 85.27	793.69 ± 119.22	0.55
CCI	0.378 ± 0.06	0.331 ± 0.064	0.015*				
FHW (mm)	33.79 ± 3.68	34.95 ± 3.55	0.299				
NFW	0.296 ± 0.028	0.311 ± 0.029	0.112				

Values in the table represent means ± standard deviations.

BCR: BiCaudate Ratio, CCI: Corpus Callosum Index, FHW: Frontal Horn Width, LV: Lesion Volume, NBV: Normalized Brain Volume, NFW: Normalized Frontal Horn Width, NGMV: Normalized Grey Matter Volume, NPGMV: Normalized Peripheral Grey Matter Volume, NTVV: Normalized Third Ventricle Volume, NTVW: Normalized Third Ventricle Width, NWMV: Normalized White Matter Volume, TVV: Third Ventricle Volume, TVW: Third Ventricle Width.

Significant differences ($p \leq .05$) have been highlighted as bold.^a Mann-Whitney *U* test.**Table 5**

Comparisons between 27 relapsing-remitting MS (RRMS) patients with cognitive impairment (CI) and 34 RRMS patients without CI with respect to subcortical MRI volumes.

Subcortical volumes (ml)	Non-CI patients	CI patients	p value ^a
Right Caudate	7.77 ± 1.63	7.57 ± 1.54	0.706
Left Caudate	7.38 ± 1.39	7.13 ± 1.53	0.599
Mean Caudate	7.59 ± 1.48	7.35 ± 1.5	0.610
Right Putamen	7.61 ± 1.66	7.55 ± 1.52	0.819
Left Putamen	7.55 ± 1.51	7.43 ± 1.60	0.615
Mean Putamen	7.58 ± 1.54	7.49 ± 1.53	0.631
Right Globus Pallidum	3.12 ± 0.71	3.09 ± 0.71	0.845
Left Globus Pallidum	3.23 ± 0.69	3.34 ± 0.77	0.286
Mean Globus Pallidum	3.18 ± 0.68	3.21 ± 0.72	0.540
Right Thalamus	12.17 ± 2.37	11.99 ± 2.33	0.837
Left Thalamus	12.38 ± 2.29	12.25 ± 2.45	0.873
Mean Thalamus	12.27 ± 2.29	12.12 ± 2.36	0.855
Right Hippocampus	8.9 ± 2.13	8.93 ± 1.95	0.837
Left Hippocampus	8.73 ± 2.23	8.57 ± 2.1	0.681
Mean Hippocampus	8.82 ± 2.14	8.75 ± 2	0.945
Right Amygdala	3.33 ± 0.97	3.39 ± 0.95	0.631
Left Amygdala	3.67 ± 1.0	3.67 ± 0.97	0.927
Mean Amygdala	3.50 ± 0.96	3.53 ± 0.95	0.802
Right Accumbens	1.08 ± 0.30	1.14 ± 0.36	0.704
Left Accumbens	1.25 ± 0.36	1.24 ± 0.43	0.987
Mean Accumbens	1.16 ± 0.29	1.19 ± 0.35	0.605

Values in the table represent means ± standard deviations.

^a Mann-Whitney *U* test.**Table 6**Multivariate linear regression models presenting significant only ($p \leq .05$) MRI determinants of cognitive scores after adjusting for age and education in relapsing-remitting MS patients.

	Step 1 (age, education) (R ² %)	Stage 2 (sbeta; R ² change %)	Total R ² %	p value
SDMT	26.6%	CCI (0.255;5.1%)	31.7%	0.042
CVLT-II	7.2%	LV (−0.289;6.1%)	13.3%	0.05
CVLT-II	7.2%	CCI (0.321;8.6%)	15.8%	0.022
CVLT-II	7.1%	NFW (−0.343;7.5%)	14.6%	0.031
BVMT-R	12.1%	NTVW (−0.302;5.9%)	18%	0.046
Total Cognitive Score	21.7%	LV (−0.3;7.1%)	28.8%	0.026
Total Cognitive Score	21.7%	CCI (0.299;7.9%)	29.5%	0.021

BVMT-R: Brief Visuospatial Memory Test-Revised, CCI: Corpus Callosum Index, CVLT-II: California Verbal Learning Test, LV: Lesion Volume, NFW: Normalized Frontal Horn Width, NTVW: Normalized Third Ventricle Width, sbeta: standardized beta, SDMT: Symbol Digit Modality Test.

In conclusion, selected two-dimensional (third ventricle width and corpus callosum index) and three-dimensional (i.e. lesion volume) MRI assessments can be used as surrogate markers of cognitive function in MS patients. Although, normalized brain volume and lesion volume still remains a critical endpoint in clinical trials, we propose the future incorporation of simple two-dimensional markers such as third ventricle width and corpus callosum index. Future research should also improve our understanding on the longitudinal changes of these markers and to provide normative data that will help clinical and therapeutic decision-making.

Acknowledgements

We would like to thank Mrs Kosma Antigoni for her invaluable contribution to obtaining P300 event-related potentials.

Declarations of interests

None.

Funding

The study received no funding.

Contributors

All authors contributed equally to the conception and design of the present work. AA acquired the data, made the analysis and wrote this manuscript. All authors revised, interpreted the data and approved the manuscript.

References

- Bakshi, R., Dandamudi, V.S.R., Neema, M., De, C., Bermel, R.A., 2005. Measurement of brain and spinal cord atrophy by magnetic resonance imaging as a tool to monitor multiple sclerosis. *J. Neuroimaging* 15, 30S–45S. <http://dx.doi.org/10.1177/1051228405283901>.
- Batista, S., Zivadinov, R., Hoogs, M., Bergsland, N., Heininen-Brown, M., Dwyer, M.G., Weinstock-Guttman, B., Benedict, R.H.B., 2012. Basal ganglia, thalamus and neocortical atrophy predicting slowed cognitive processing in multiple sclerosis. *J. Neurol.* 259, 139–146. <http://dx.doi.org/10.1007/s00415-011-6147-1>.
- Bendfeldt, K., Blumhagen, J.O., Egger, H., Loetscher, P., Denier, N., Kuster, P., Traud, S., Mueller-Lenke, N., Naegelin, Y., Gass, A., Hirsch, J., Kappos, L., Nichols, T.E., Radue, E.-W., Borgwardt, S.J., 2010. Spatiotemporal distribution pattern of white matter lesion volumes and their association with regional grey matter volume reductions in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Hum. Brain Mapp.* 31, 1542–1555. <http://dx.doi.org/10.1002/hbm.20951>.
- Benedict, R.H., Hulst, H.E., Bergsland, N., Schoonheim, M.M., Dwyer, M.G., Weinstock-Guttman, B., Geurts, J.J., Zivadinov, R., 2013. Clinical significance of atrophy and white matter mean diffusivity within the thalamus of multiple sclerosis patients. *Mult. Scler.* 19, 1478–1484. <http://dx.doi.org/10.1177/1352458513478675>.
- Benedict, R.H.B., Bruce, J.M., Dwyer, M.G., Abdelrahman, N., Hussein, S., Weinstock-

- Guttmann, B., Garg, N., Munschauer, F., Zivadinov, R., 2006. Neocortical atrophy, third ventricular width, and cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Arch. Neurol.* 63, 1301–1306. <http://dx.doi.org/10.1001/archneur.63.9.1301>.
- Bergdahl, G., Martola, J., Stawiarz, L., Kristoffersen-Wiberg, M., Fredrikson, S., Almkvist, O., 2013. Callosal atrophy in multiple sclerosis is related to cognitive speed. *Acta Neurol. Scand.* 127, 281–289. <http://dx.doi.org/10.1111/ane.12006>.
- Bergsland, N., Zivadinov, R., Dwyer, M.G., Weinstock-Guttman, B., Benedict, R.H., 2016. Localized atrophy of the thalamus and slowed cognitive processing speed in MS patients. *Mult. Scler.* 22, 1327–1336. <http://dx.doi.org/10.1177/1352458515616204>.
- Bermel, R.A., Bakshi, R., Tjoa, C., Puli, S.R., Jacobs, L., 2002. Bicaudate ratio as a magnetic resonance imaging marker of brain atrophy in multiple sclerosis. *Arch. Neurol.* 59, 275–280.
- Butzkueven, H., Kolbe, S.C., Jolley, D.J., Brown, J.Y., Cook, M.J., van der Mei, I.A.F., Groom, P.S., Carey, J., Eckholdt, J., Rubio, J.P., Taylor, B.V., Mitchell, P.J., Egan, G.F., Kilpatrick, T.J., 2008. Validation of linear cerebral atrophy markers in multiple sclerosis. *J. Clin. Neurosci.* 15, 130–137. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jocn.2007.02.089>.
- Chiaravalloti, N.D., DeLuca, J., 2008. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 7, 1139–1151. [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(08\)70259-X](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(08)70259-X).
- Daams, M., Steenwijk, M.D., Schoonheim, M.M., Wattjes, M.P., Balk, L.J., Tawarie, P.K., Killestein, J., Uitdehaag, B.M., Geurts, J.J., Barkhof, F., 2016. Multi-parametric structural magnetic resonance imaging in relation to cognitive dysfunction in long-standing multiple sclerosis. *Mult. Scler. J.* 22, 608–619. <http://dx.doi.org/10.1177/1352458515596598>.
- Damjanovic, D., Valsasina, P., Rocca, M.A., Stromillo, M.L., Gallo, A., Enzinger, C., Hulst, H.E., Rovira, A., Muhler, N., Stefano, N.D., Biseco, A., Fazekas, F., Arévalo, M.J., Yousry, T.A., Filippi, M., 2016. Hippocampal and deep gray matter nuclei atrophy is relevant for explaining cognitive impairment in MS: a multicenter study. *Am. J. Neuroradiol.* <http://dx.doi.org/10.3174/ajnr.A4952>.
- De Stefano, N., Matthews, P.M., Filippi, M., Agosta, F., De Luca, M., Bartolozzi, M.L., Guidi, L., Ghezzi, A., Montanari, E., Cifelli, A., Federico, A., Smith, S.M., 2003. Evidence of early cortical atrophy in MS: relevance to white matter changes and disability. *Neurology* 60, 1157–1162.
- De Stefano, N., Battaglini, M., Smith, S.M., 2007. Measuring brain atrophy in multiple sclerosis. *J. Neuroimaging Off. J. Am. Soc. Neuroimaging* 17 (Suppl 1), 10S–15S. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1552-6569.2007.00130.x>.
- Debernard, L., Melzer, T.R., Alla, S., Eagle, J., Van Stockum, S., Graham, C., Osborne, J.R., Dalrymple-Alford, J.C., Miller, D.H., Mason, D.F., 2015. Deep grey matter MRI abnormalities and cognitive function in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Psychiatry Res.* 234, 352–361. <http://dx.doi.org/10.1016/j.psychres.2015.10.004>.
- Fischer, M., Kunkel, A., Buback, P., Faiss, J.H., Hoffmann, F., Sailer, M., Schwab, M., Zettl, U.K., Köhler, W., 2014. How reliable is the classification of cognitive impairment across different criteria in early and late stages of multiple sclerosis? *J. Neurol. Sci.* 343, 91–99. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2014.05.042>.
- Fritz, N.E., Roy, S., Keller, J., Prince, J., Calabresi, P.A., Zackowski, K.M., 2016. Pain, cognition and quality of life associate with structural measures of brain volume loss in multiple sclerosis. *NeuroRehabilitation*. <http://dx.doi.org/10.3233/NRE-161384>.
- Geisseler, O., Pflugschaupt, T., Bezola, L., Reuter, K., Weller, D., Schuknecht, B., Brugger, P., Linnebank, M., 2016. Cortical thinning in the anterior cingulate cortex predicts multiple sclerosis patients' fluency performance in a lateralised manner. *NeuroImage Clin.* 10, 89–95. <http://dx.doi.org/10.1016/j.nicl.2015.11.008>.
- Goretti, B., Portaccio, E., Zipoli, V., Hakiki, B., Siracusa, G., Sorbi, S., Amato, M.P., 2010. Impact of cognitive impairment on coping strategies in multiple sclerosis. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 112, 127–130. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clineuro.2009.10.019>.
- Gouveia, A., Dias, S.P., Santos, T., Rocha, H., Coelho, C.R., Ruano, L., Galego, O., Diogo, M.C., Seixas, D., Sá, M.J., Batista, S., 2017. Cognitive impairment and magnetic resonance imaging correlates in primary progressive multiple sclerosis. *Acta Neurol. Scand.* 136, 109–115. <http://dx.doi.org/10.1111/ane.12702>.
- Grassiot, B., Desgranges, B., Eustache, F., Defer, G., 2009. Quantification and clinical relevance of brain atrophy in multiple sclerosis: a review. *J. Neurol.* 256, 1397–1412. <http://dx.doi.org/10.1007/s00415-009-5108-4>.
- Harrison, D.M., Roy, S., Oh, J., Izubak, I., Pham, D., Courtney, S., Caffo, B., Jones, C.K., van Zijl, P., Calabresi, P.A., 2015. Association of cortical lesion burden on 7-T magnetic resonance imaging with cognition and disability in multiple sclerosis. *JAMA Neurol.* 72, 1004–1012. <http://dx.doi.org/10.1001/jamaneurol.2015.1241>.
- Hulst, H.E., Steenwijk, M.D., Versteeg, A., Pouwels, P.J.W., Vrenken, H., Uitdehaag, B.M.J., Polman, C.H., Geurts, J.J.G., Barkhof, F., 2013. Cognitive impairment in MS: impact of white matter integrity, gray matter volume, and lesions. *Neurology* 80, 1025–1032. <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0b013e31828726cc>.
- Hulst, H.E., Schoonheim, M.M., Van Geest, Q., Uitdehaag, B.M.J., Barkhof, F., Geurts, J.J.G., 2015. Memory impairment in multiple sclerosis: relevance of hippocampal activation and hippocampal connectivity. *Mult. Scler.* 21, 1705–1712. <http://dx.doi.org/10.1177/1352458514567727>.
- Jenkinson, M., Smith, S., 2001. A global optimisation method for robust affine registration of brain images. *Med. Image Anal.* 5, 143–156.
- Jonkman, L.E., Rosenthal, D.M., Sormani, M.P., Miles, L., Herbert, J., Grossman, R.I., Ingles, M., 2015. Gray matter correlates of cognitive performance differ between relapsing-remitting and primary-progressive multiple sclerosis. *PloS One* 10, e0129380. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0129380>.
- Kos, D., Raeymaekers, J., Van Remoortel, A., D'hooghe, M.B., Nagels, G., D'haeseleer, M., Peeters, E., Dams, T., Peeters, T., 2017. Electronic visual analogue scales for pain, fatigue, anxiety and quality of life in people with multiple sclerosis using smartphone and tablet: a reliability and feasibility study. *Clin. Rehabil.* 31, 1215–1225. <http://dx.doi.org/10.1177/0269215517692641>.
- Kurtzke, J.F., 1983. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 33, 1444–1452.
- Langdon, D., Amato, M., Boringa, J., Brochet, B., Foley, F., Fredrikson, S., Hämäläinen, P., Hartung, H.-P., Krupp, L., Penner, I., Reder, A., Benedict, R., 2012. Recommendations for a brief international cognitive assessment for multiple sclerosis (BICAMS). *Mult. Scler.* 18, 891–898. <http://dx.doi.org/10.1177/1352458511431076>.
- Lanz, M., Hahn, H.K., Hildebrandt, H., 2007. Brain atrophy and cognitive impairment in multiple sclerosis: a review. *J. Neurol.* 254 (Suppl 2), II43–48. <http://dx.doi.org/10.1007/s00415-007-2011-8>.
- Lazeron, R.H.C., de Sonneville, L.M.J., Scheltens, P., Polman, C.H., Barkhof, F., 2006. Cognitive slowing in multiple sclerosis is strongly associated with brain volume reduction. *Mult. Scler.* 12, 760–768.
- Lyrakos, G.N., Arvaniti, C., Smyrnioti, M., Kostopanagiotou, G., 2011. P03-561 - Translation and validation study of the depression anxiety stress scale in the greek general population and in a psychiatric patient's sample. *Eur. Psychiatry, Abstracts of the 19th European Congress of Psychiatry* 26, 1731. [http://dx.doi.org/10.1016/S0924-9338\(11\)73435-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0924-9338(11)73435-6).
- Marasescu, R., Cerezo Garcia, M., Aladro Benito, Y., 2016. Impairment of visuospatial/visuoconstructural skills in multiple sclerosis patients: the correlation with regional lesion load and subcortical atrophy. *Neurologia* 31, 169–175. <http://dx.doi.org/10.1016/j.nrl.2015.06.003>.
- Martola, J., Bergström, J., Fredrikson, S., Stawiarz, L., Hillert, J., Zhang, Y., Flodmark, O., Lilja, A., Ekblom, A., Aspelin, P., Wiberg, M.K., 2010. A longitudinal observational study of brain atrophy rate reflecting four decades of multiple sclerosis: a comparison of serial 1D, 2D, and volumetric measurements from MRI images. *Neuroradiology* 52, 109–117. <http://dx.doi.org/10.1007/s00234-009-0593-9>.
- Minnev, K.K., Prakhova, L.N., Il'ves, A.G., Kataeva, G.V., Petrov, A.M., Reznikova, T.N., Pozdnyakov, A.V., Stolyarov, I.D., 2009. Characteristics of neurological and cognitive status in patients with multiple sclerosis in relation to the location and volumes of demyelination foci and the severity of brain atrophy. *Neurosci. Behav. Physiol.* 39, 35–38. <http://dx.doi.org/10.1007/s11055-008-9086-2>.
- Moccia, M., Lanzillo, R., Palladino, R., Chang, K.C.-M., Costabile, T., Russo, C., De Rosa, A., Carotenuto, A., Saccà, F., Maniscalco, G.T., Brescia Morra, V., 2016. Cognitive impairment at diagnosis predicts 10-year multiple sclerosis progression. *Mult. Scler.* 22, 659–667. <http://dx.doi.org/10.1177/1352458515599075>.
- Montel, S., Spitz, E., Bungener, C., 2012. Coping strategies in multiple sclerosis patients with frontal cognitive disorders. *Eur. Neurol.* 68, 84–88. <http://dx.doi.org/10.1159/000337905>.
- Papathanasiou, A., Messinis, L., Zampakis, P., Panagiotakis, G., Gourzis, P., Georgiou, V., Papathanasopoulos, P., 2015. Thalamic atrophy predicts cognitive impairment in relapsing remitting multiple sclerosis. Effect on instrumental activities of daily living and employment status. *J. Neurol. Sci.* 358, 236–242. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2015.09.001>.
- Patenaude, B., Smith, S.M., Kennedy, D.N., Jenkinson, M., 2011. A Bayesian model of shape and appearance for subcortical brain segmentation. *NeuroImage* 56, 907–922. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.02.046>.
- Pinter, D., Khalil, M., Pichler, A., Langkammer, C., Ropele, S., Marschik, P.B., Fuchs, S., Fazekas, F., Enzinger, C., 2015. Predictive value of different conventional and non-conventional MRI-parameters for specific domains of cognitive function in multiple sclerosis. *NeuroImage Clin.* 7, 715–720. <http://dx.doi.org/10.1016/j.nicl.2015.02.023>.
- Polman, C.H., Reingold, S.C., Banwell, B., Clanet, M., Cohen, J.A., Filippi, M., Fujihara, K., Havrdova, E., Hutchinson, M., Kappos, L., Lublin, F.D., Montalban, X., O'Connor, P., Sandberg-Wollheim, M., Thompson, A.J., Waubant, E., Weinshenker, B., Wolinsky, J.S., 2011. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann. Neurol.* 69, 292–302. <http://dx.doi.org/10.1002/ana.22366>.
- Polychroniadou, E., Bakirtzis, C., Langdon, D., Lagoudaki, R., Kesidou, E., Theotokis, P., Tsilikakis, D., Poulatsidou, K., Kyriazis, O., Boziki, M., Papadopoulos, G., Boura, E., Sintila, L., Hatzigeorgiou, S., Ziamos, C., Ioannidis, P., Karacostas, D., Grigoriadis, N., 2016. Validation of the Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS) in Greek population with multiple sclerosis. *Mult. Scler. Relat. Disord.* 9, 68–72. <http://dx.doi.org/10.1016/j.msard.2016.06.011>.
- Popescu, V., Klaver, R., Voorn, P., Galis-de Graaf, Y., Knol, D.L., Twisk, J.W.R., Versteeg, A., Schenk, G.J., Van der Valk, P., Barkhof, F., De Vries, H.E., Vrenken, H., Geurts, J.J.G., 2015. What drives MRI-measured cortical atrophy in multiple sclerosis? *Mult. Scler.* 21, 1280–1290. <http://dx.doi.org/10.1177/1352458514562440>.
- Preziosa, P., Rocca, M.A., Pagani, E., Stromillo, M.L., Enzinger, C., Gallo, A., Hulst, H.E., Atzori, M., Pareto, D., Riccitelli, G.C., Copetti, M., De Stefano, N., Fazekas, F., Biseco, A., Barkhof, F., Yousry, T.A., Arévalo, M.J., Filippi, M., MAGNIMS Study Group, 2016. Structural MRI correlates of cognitive impairment in patients with multiple sclerosis: a Multicenter Study. *Hum. Brain Mapp.* 37, 1627–1644. <http://dx.doi.org/10.1002/hbm.23125>.
- Rabinowitz, A.R., Arnett, P.A., 2009. A longitudinal analysis of cognitive dysfunction, coping, and depression in multiple sclerosis. *Neuropsychology* 23, 581–591. <http://dx.doi.org/10.1037/a0016064>.
- Rocca, M.A., Amato, M.P., De Stefano, N., Enzinger, C., Geurts, J.J., Penner, I.-K., Rovira, A., Sumowski, J.F., Valsasina, P., Filippi, M., MAGNIMS Study Group, 2015. Clinical and imaging assessment of cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 14, 302–317. [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70250-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70250-9).
- Rojas, J.I., Patrucco, L., Miguez, J., Cristiano, E., 2016. Brain atrophy in multiple sclerosis: therapeutic, cognitive and clinical impact. *Arq. Neuropsiquiatr.* 74, 235–243. <http://dx.doi.org/10.1590/0004-282X20160015>.
- Rossi, F., Giorgio, A., Battaglini, M., Stromillo, M.L., Portaccio, E., Goretti, B., Federico, A., Hakiki, B., Amato, M.P., De Stefano, N., 2012. Relevance of brain lesion location

- to cognition in relapsing multiple sclerosis. *PLoS One* 7, e44826. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0044826>.
- Rovaris, M., Comi, G., Filippi, M., 2006. MRI markers of destructive pathology in multiple sclerosis-related cognitive dysfunction. *J. Neurol. Sci.* 245, 111–116. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2005.07.014>.
- Sacco, R., Bisecco, A., Corbo, D., Corte, M.D., d'Ambrosio, A., Docimo, R., Gallo, A., Esposito, F., Esposito, S., Cirillo, M., Lavorgna, L., Tedeschi, G., Bonavita, S., 2015. Cognitive impairment and memory disorders in relapsing–remitting multiple sclerosis: the role of white matter, gray matter and hippocampus. *J. Neurol.* 262, 1691–1697. <http://dx.doi.org/10.1007/s00415-015-7763-y>.
- Sánchez, M.P., Nieto, A., Barroso, J., Martín, V., Hernández, M.A., 2008. Brain atrophy as a marker of cognitive impairment in mildly disabling relapsing–remitting multiple sclerosis. *Eur. J. Neurol.* 15, 1091–1099. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1468-1331.2008.02259.x>.
- Sanfilippo, M.P., Benedict, R.H.B., Weinstock-Guttman, B., Bakshi, R., 2006. Gray and white matter brain atrophy and neuropsychological impairment in multiple sclerosis. *Neurology* 66, 685–692. <http://dx.doi.org/10.1212/01.wnl.0000201238.93586.d9>.
- Sbardella, E., Petsas, N., Tona, F., Prosperini, L., Raz, E., Pace, G., Pozzilli, C., Pantano, P., 2013. Assessing the correlation between grey and white matter damage with motor and cognitive impairment in multiple sclerosis patients. *PLoS One* 8, e63250. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0063250>.
- Smith, S.M., 2002. Fast robust automated brain extraction. *Hum. Brain Mapp.* 17, 143–155. <http://dx.doi.org/10.1002/hbm.10062>.
- Smith, S.M., Jenkinson, M., Woolrich, M.W., Beckmann, C.F., Behrens, T.E.J., Johansen-Berg, H., Bannister, P.R., De Luca, M., Drobnjak, I., Flitney, D.E., Niazy, R.K., Saunders, J., Vickers, J., Zhang, Y., De Stefano, N., Brady, J.M., Matthews, P.M., 2004. Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL. *NeuroImage* 23 (Suppl 1), S208–219. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.07.051>.
- Tiemann, L., Penner, I.K., Haupts, M., Schlegel, U., Calabrese, P., 2009. Cognitive decline in multiple sclerosis: impact of topographic lesion distribution on differential cognitive deficit patterns. *Mult. Scler.* 15, 1164–1174. <http://dx.doi.org/10.1177/1352458509106853>.
- Valentino, P., Cerasa, A., Chiriac, C., Nisticò, R., Pirritano, D., Gioia, M., Lanza, P., Canino, M., Del Giudice, F., Gallo, O., Condino, F., Torchia, G., Quattrone, A., 2009. Cognitive deficits in multiple sclerosis patients with cerebellar symptoms. *Mult. Scler.* 15, 854–859. <http://dx.doi.org/10.1177/1352458509104589>.
- Vollmer, T., Huynh, L., Kelley, C., Galebach, P., Signorovitch, J., DiBernardo, A., Sasane, R., 2016. Relationship between brain volume loss and cognitive outcomes among patients with multiple sclerosis: a systematic literature review. *Neurol. Sci. Off. J. Ital. Neurol. Soc. Ital. Soc. Clin. Neurophysiol.* 37, 165–179. <http://dx.doi.org/10.1007/s10072-015-2400-1>.
- Yaldizli, Ö., Penner, I.-K., Frontzek, K., Naegelin, Y., Amann, M., Papadopoulou, A., Sprenger, T., Kuhle, J., Calabrese, P., Radü, E.W., Kappos, L., Gass, A., 2014. The relationship between total and regional corpus callosum atrophy, cognitive impairment and fatigue in multiple sclerosis patients. *Mult. Scler.* 20, 356–364. <http://dx.doi.org/10.1177/1352458513496880>.
- Zhang, Y., Brady, M., Smith, S., 2001. Segmentation of brain MR images through a hidden Markov random field model and the expectation-maximization algorithm. *IEEE Trans. Med. Imaging* 20, 45–57. <http://dx.doi.org/10.1109/42.906424>.