

**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ**  
**ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**



**Α' ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ, ΑΙΓΙΝΗΤΕΙΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ**

**ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ**

**Μακροπρόθεσμη μελέτη της εξέλιξης των νοητικών διαταραχών σε  
ασθενείς με Σκλήρυνση κατά Πλάκας**

**ΜΑΡΙΝΑ ΚΑΤΣΑΡΗ**  
**ΚΛΙΝΙΚΗ ΝΕΥΡΟΨΥΧΟΛΟΓΟΣ**

**ΑΘΗΝΑ 2022**



ΟΡΚΟΣ  
ΙΠΠΟΚΡΑΤΟΥΣ



ΟΜΝΥΜΙ ΑΠΟΛΛΟΝΑ ΙΗΤΡΟ  
Ν ΚΑΙ ΑΣΚΛΗΠΙΟΝ ΚΑΙ Υ  
ΓΙΕΙΑΝ ΚΑΙ ΠΑΝΑΚΕΙΑΝ  
ΚΑΙ ΟΕΟΥΣ ΠΑΝΤΟΣ ΤΕ ΚΑΙ  
ΠΑΣΑΣ ΙΣΤΟΡΑΣ ΠΟΙΕΥΜΕΝΟΣ  
ΕΠΙΤΕΛΕΑ ΠΟΙΗΣΙΝ ΚΑΤΑ ΔΥ  
ΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ  
ΟΡΚΟΝ ΤΟΝΔΕ ΚΑΙ ΣΥΓΓΡΑΦΗ  
ΤΗΝΔΕ ΚΗΤΗΣΑΣΘΑΙ ΜΕΝ ΤΟΝΔΙΔΑΞΗΝΤΑ ΜΕ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ  
ΤΑΥΤΗΝ ΙΣΑ ΓΕΝΕΤΗΣΙΝ ΕΜΟΙΣΙ ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΟΙΝΟΣΑΣΘΑΙ  
ΚΑΙ ΧΡΕΟΝ ΧΡΗΖΟΝΤΙ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΑΣΘΑΙ ΚΑΙ ΤΕ  
ΝΟΣ ΤΟ ΕΞ ΟΥΤΕΟΝ ΑΔΕΛΦΟΙΣ ΙΣΟΝ ΕΠΙΚΡΙΝΕΙΝ ΑΡΡ  
ΣΙ ΚΑΙ ΔΙΔΑΣΚΕΙΝ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ ΗΝ ΧΡΗΖΟΣΙ  
ΜΑΝΘΑΝΕΙΝ ΑΝΕΥ ΜΙΣΟΟΝ ΚΑΙ ΣΥΓΓΡΑΦΗΣ ΠΑΡΑΓΓΕ  
ΛΗΣ ΤΕ ΚΑΙ ΑΚΡΟΗΣΙΟΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΛΟΙΠΗΣ ΑΠΑΣΗΣ ΜΑ  
ΘΗΣΙΟΣ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΑΣΘΑΙ ΥΙΟΙΣΙ ΤΕ ΕΜΟΙΣΙ ΚΑΙ  
ΤΟΙΣΙ ΤΟΥ ΕΜΕ ΔΙΔΑΣΚΑΝΤΟΣ ΚΑΙ ΜΑΘΗΤΑΙΣΙ ΣΥΓΓΕΓΡΑ  
ΜΕΝΟΙΣΙ ΤΕ ΚΑΙ ΟΡΚΙΣΜΕΝΟΙΣ ΝΟΜΟ ΙΗΤΡΙΚΟ ΑΛΛΟ ΔΕ  
ΟΥΔΕΝΙ ΔΙΑΙΤΗΜΑΣΙ ΤΕ ΧΡΗΣΟΜΑΙ ΕΠ ΟΦΕΛΕΙΗ ΚΑΜ  
ΜΟΝΤΟΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ ΕΠΙΔΗΛ  
ΣΕΙ ΔΕ ΚΑΙ ΔΔΙΚΗΝ ΕΙΡΞΕΙΝ ΟΥ ΔΟΣΩ ΔΕ ΟΥΔΕ ΥΟΗΓΗ  
ΣΟΜΑΙ ΣΥΜΒΟΥΛΗΝ ΤΟΙΗΝΔΕ ΟΜΟΙΟΣ ΔΕ ΟΥΔΕ ΓΥΜΝΑΙ  
ΚΙ ΠΕΣΣΟΝ ΘΟΟΡΙΟΝ ΔΟΣΩ ΔΕ ΓΝΩΣ ΔΕ ΚΑΙ ΟΣΙΟΣ ΔΙΑ  
ΤΗΡΗΣΩ ΒΙΟΝ ΤΟΝ ΕΜΟΝ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΝ ΤΗΝ ΕΜΗΝ ΟΥ  
ΤΕΜΕΩ ΔΕ ΟΥΔΕ ΜΗΝ ΛΙΟΙΟΝΤΑΣ ΕΚΧΟΡΗΣΩ ΔΕ ΕΡΓΑ  
ΤΗΣΙ ΔΑΜΡΑΣΙ ΠΡΗΣΙΟΣ ΤΗΣ ΔΕ ΕΣ ΟΙΚΙΑΣ ΔΕ ΟΚΟΣ ΔΣ  
ΑΝ ΕΣΙΟ ΕΣΕΛΕΥΣΟΜΑΙ ΕΠ ΟΦΕΛΕΙΗ ΚΑΜΜΟΝΤΟΝ ΕΚ  
ΤΟΣ ΕΟΝ ΠΑΣΗΣ ΔΔΙΚΗΣ ΕΚΟΥΣΙΗΣ ΚΑΙ ΘΟΟΡΙΗΣΤΗΣ  
ΤΕ ΑΛΛΗΣ ΚΑΙ ΔΟΡΟΔΙΣΙΟΝ ΕΡΓΟΝ ΕΠΙ ΤΕ ΓΥΝΑΙΚΕΙ  
ΟΝ ΣΩΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΔΑΜΡΟΡΝ ΕΛΕΥΟ ΕΡΟΝΤΕ ΚΑΙ  
ΔΟΥΛΟΝ Δ Δ ΔΝ ΕΝ ΟΕΡΑΠΗΗ ΚΑΙ ΙΑΩ Η ΔΚΟΥΣΩ  
Η ΚΑΙ ΑΝΕΥ ΟΕΡΑΠΗΗΣ ΚΑΤΑ ΒΙΟΝ ΔΝΟΡΟΠΟΝ ΔΜΗ  
ΧΡΗ ΠΟΤΕ ΕΚΚΑΛΕΣΘΑΙ ΕΣΟ ΣΙΓΗΣΟΜΑΙ ΑΡΡΗΤΑ ΗΝ  
ΜΕΝΟΣ ΕΙΝΑΙ ΤΑ ΤΟΙΑΥΤΑ ΟΡΚΟΜ ΜΕΝ ΟΥΝ ΜΟΙ ΤΟΥ  
ΔΕ ΕΠΙΤΕΛΕΑ ΠΟΙΕΟΝΤΙ ΚΑΙ ΜΗ ΣΥΓΧΕΟΝΤΙ ΕΙΗ ΕΠΑΥ  
ΡΑΣΘΑΙ ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΣ ΔΟΣΑΖΟΜΕΝΟ ΠΑΡΑ  
ΤΑΣΙΝ ΑΜΟΡΡΟΠΙΣ ΕΙΣ ΤΟΝ ΔΙΕΙ ΧΡΟΝΟΝ ΠΑΡΑ  
ΔΑΙΝΟΝΤΙ ΔΕ ΚΑΚ ΕΠΙΟΡΚΟΥΝΤΙ ΤΑΝΑΝΤΙΑ  
ΤΟΥΤΕΟΝ

*Στους γονείς μου, Μάμα και Μαρία  
που μου έδωσαν από την αρχή  
όλους τους δρόμους  
Στον αδερφό μου, Κυριάκο  
Στον παππού μου, Βασίλη  
που ξέρω ότι θα ήθελε  
να του αφιερωθεί  
άλλη μια διατριβή*

## **Μαρίνα Κατσαρή**

### ***Εκπαίδευση***

- 09 /2018 Υπότροφος του Ιδρύματος Κρατικών Υποτροφιών, στο πλαίσιο της Πράξης «Ενίσχυση του ανθρώπινου ερευνητικού δυναμικού μέσω της υλοποίησης διδακτορικής έρευνας»-2ος Κύκλος
- 03-/2016 Υποψήφιος διδάκτορας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών
- 10/2015-06/2017 **Διετές εκπαιδευτικό πρόγραμμα 2015-2017** «Η Θεραπεία Συμπεριφοράς των Διαταραχών Άγχους, της ιδεοψυχαναγκαστικής και της Μετατραυματικής Διαταραχής»
- 09/2010 -07/ 2013 **Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα «Κλινική Νευροψυχολογία»** Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Τμήμα Ιατρικής Σχολής, Αιγινήτειο Νοσοκομείο
- 09/2005 - 07/ 2009 Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα «Βασική και Εφαρμοσμένη Γνωσιακή Επιστήμη» Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Τμήμα Μεθοδολογίας, Ιστορίας Θεωρίας της Επιστήμης
- 09/ 2005 - 09/ 2008 **Ινστιτούτο Έρευνας και Θεραπείας της Συμπεριφοράς** (Θεωρητική) Εκπαίδευση στη Γνωσιακή Συμπεριφοριστική θεραπεία
- 09/ 1997 -01/2003 **Πρόγραμμα Ψυχολογίας** Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Φιλοσοφική Σχολή

### ***Εργασιακή-Κλινική εμπειρία***

- 09/2021-03/2022 Ψυχογηριατρική Εταιρεία «ο Νέστωρ» Υπεύθυνη για την οργάνωση και διεξαγωγή των ερευνητικών δραστηριοτήτων, των εκπαιδευτικών δραστηριοτήτων, και της εποπτείας και οργάνωσης της κλινικής άσκησης φοιτητών (μισθωτός υπάλληλος)
- 01/ 2021-σήμερα Μονάδα Θεραπείας Συμπεριφοράς Ελληνικό Κέντρου Ψυχικής Υγιεινής και Ερευνών  
Υπεύθυνος: Δρ Ιωάννης Κασβίκης
- 09/ 2019-σήμερα Νευροψυχολογικό Εργαστήριο Α΄ Νευρολογικής Κλινικής, Νευροψυχολογικό Εργαστήριο  
Υπεύθυνος: Δρ Ιωάννης Ζαλώνης
- 01/2016-04/2021 Κέντρο αποκατάστασης «Ανάπλαση».
- 03/2015-03/2019 Ψυχοθεραπευτικό κέντρο Corpus Animus.

- 02/2013-12/2016 Μελέτη CogniPlus (Bayer) Μη Παρεμβατική Μελέτη που αξιολογεί τη νοητική και φυσική δραστηριότητα σε ασθενείς με Σκλήρυνση Κατά Πλάκας Β ερευνητής  
Κύριος ερευνητής: Δρ Κωνσταντίνος Βουμβουράκης
- 02/2013-07/2015 Β Νευρολογική Κλινική-Αττικό Νοσοκομείο , Ιατρείο Απομυελινωτικών Νόσων Νευροψυχολογική αξιολόγηση ανώτερων νοητικών λειτουργιών  
Υπεύθυνος: Δρ Κωνσταντίνος Βουμβουράκης
- 09/2013-σήμερα Α Νευρολογική Κλινική -Αιγινήτειο Νοσοκομείο–Μονάδα Νευροψυχολογίας, Ιατρείο Νευροψυχολογίας και Διαταραχών του λόγου Υπεύθυνος: Δρ Κωνσταντίνος Πόταγας
- 04/2012-06/12 Β Νευρολογική Κλινική-Αττικό Νοσοκομείο-Ειδικό Ιατρείο Νευρολογίας της Συμπεριφοράς και Νευροψυχολογίας  
Υπεύθυνος: Δρ Σωκράτης Παπαγεωργίου
- 03/2008 -12/2011 Εταιρεία Νόσου Alzheimer και Συναφών Διαταραχών(μισθωτός υπάλληλος)
- 01/2005 -07/ 2005 Τακτικά Εξωτερικά Ιατρεία Ψυχιατρικής κλινικής. Παρακολούθηση - Κλινική εξέταση ασθενών  
Υπεύθυνος: Δρ Παναγιώτης Ουλής
- 05/2004-12/2004 Νοσοκομείο Ημέρας Αιγινήτειο Νοσοκομείο

### Διδακτική εμπειρία

- 02/2022 -σήμερα Διδακτική δραστηριότητα στο κολλέγιο Aegean  
(μαθήματα: «ψυχοφαρμακολογία», «εγκέφαλος και συμπεριφορά»)
- 12/2020 Εκπαίδευση προσωπικού σε θέματα νευροψυχολογίας Συμβουλευτική σε θέματα ανάλυσης νευροψυχολογικών Δεδομένων σε κλινικές μελέτες  
**Merck Healthcare KGaA**
- 11/2020-03/2020 Πρόγραμμα σεμιναρίων δια βίου εκπαίδευσης : «Βασικές αρχές Νευροψυχολογίας για Επαγγελματίες Υγείας»- Συμβαλλόμενος συγγραφέας σε πρόγραμμα ηλεκτρονικής εξ αποστάσεως εκπαίδευσης (e-learning) μέσω του διαδικτύου «Βασικές αρχές Νευροψυχολογίας για Επαγγελματίες Υγείας»-IEK ένωση
- 09/2017- σήμερα Συμβαλλόμενος συγγραφέας σε πρόγραμμα ηλεκτρονικής εξ αποστάσεως εκπαίδευσης (e-learning) μέσω του διαδικτύου: «Φυσικοθεραπεία στο Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο - Νεότερες Αντιλήψεις στην Αποκατάσταση

Διδακτική ενότητα συμβαλλομένου : Νευροψυχολογικές Διαταραχές σε Ασθενή με Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο-πρόγραμμα δια βίου μάθησης, ΤΕΙ δυτικής Ελλάδας

06/2015-07/2015 Εκπαιδύτρια στο πιλοτικό πρόγραμμα ΔΑΦΝΗ «Αναβάθμιση και Πιστοποίηση των γνώσεων και δεξιοτήτων των φροντιστών ατόμων με προβλήματα ψυχικής υγείας, ασθενών με άνοια και ενηλίκων ατόμων του φάσματος του αυτισμού

### Σεμινάρια

---

3/ 2005-07/2005 Εκπαίδευση στη φιλοσοφία της Ψυχιατρικής και Ψυχοθεραπείας, Αιγινήτειο Νοσοκομείο-Παναγιώτης Ουλής

10/ 2004-02/2005 Κλινική Ψυχοπαθολογία Αιγινήτειο Νοσοκομείο-Παναγιώτης Ουλής

### Συνέδρια

---

**Ανάρτηση: 35<sup>th</sup> Congress of The European Comitee for Treatment and Research in Mutliple Sclerosis** (11-13 September 2019, Stocholm). «A longitudinal study of cognitive function in multiple sclerosis: Is decline inevitable?» Marina Katsari, Dimitrios Kasselimis, Erasmia Giogkaraki, Marianthi Breza, Maria-Eleftheria Evangelopoulos, Maria Anagnostouli, Elisavet Andreadou, Costas Kilidireas ,Alia Hotary, Ioannis Zalonis, Georgios Koutsis, Constantin Potagas

**Ανάρτηση: 5<sup>th</sup> Congress Of European Academy of Neurology** (29 June-2July, 2019, Oslo). «Ten years later, do deficits indicate inevitable decline? Longitudinal study of cognitive impairment in patients with RRMS and CIS». Marina Katsari, Dimitrios Kasselimis, Erasmia Giogkaraki, Marianthi Breza, Georgios Koutsis, Constantin Potagas

**Ανάρτηση: 30<sup>o</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Νευρολογίας** (16-18 Μαΐου 2019, Χαλκιδική). Ανακοίνωση. Οδηγούν τα πρώιμα νοητικά ελλείμματα σε αναπόφευκτη έκπτωση 10 χρόνια μετά; Μια προοπτική μελέτη των νοητικών λειτουργιών στην πολλαπλή σκλήρυνση. Μαρίνα Κατσαρή, Δημήτριος Κασελίμης, Ερασμία Γιογκαράκη, Μαριάνθη Μπρέζα, Γεώργιος Κούτσης, Κωνσταντίνος Πόταγας

«1<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Νευροψυχολογίας» 27-29 Απριλίου 2018, Αθήνα. Ανακοίνωση: «Διαχρονική μελέτη σε ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας: επιλεκτικά νοητικά ελλείμματα και όχι έκπτωσηση». Μ. Κατσαρή, Δ. Κασελμης, Γ. Κούτσης, Ε. Γιογκαράκη, Ι. Ζαλώνης, Κ. Πόταγας.

**Επιστημονικό συνέδριο με θέμα « Νοητικές διαταραχές στην MS. Υπόστρωμα και γνωσιακές λειτουργίες».** Διοργανωτής: Α' Νευρολογική Κλινική Αιγινήτειου Νοσοκομείου, «5 - 7 Μαΐου 2017 – Άνδρος. Ανακοίνωση: Διερεύνηση νοητικής επιδείνωσης στη ΣΚΠ. Μ. Κατσαρή, Δ. Κασσελίμης, Μ. Αναγνωστούλη, Ε. Ανδρεάδου, Γ. Κούτσης, Ε. Ευαγγελοπούλου, Κ. Κυλινθηρέας, Ι. Ζαλώνης  
Ομιλητής στο **31ο Ετήσιο Συνέδριο Ελληνικής Επιστημονικής Εταιρείας Φυσικοθεραπευτών** (1-2 Απριλίου 2017): Νοητικές λειτουργίες και μάθηση κίνησης

Ομιλητής στο **26<sup>ο</sup> πανελλήνιο συνέδριο φυσικοθεραπείας** (25, 26, 27 Νοεμβρίου 2016): Νοητικές λειτουργίες στην Πολλαπλή Σκλήρυνση

Επιστημονικό Συνέδριο με θέμα: "**Νοητικές Διαταραχές στην MS: Από την Παθολογική Ανατομία στη Φαινομενολογία**"  
Διοργανωτής: Α' Νευρολογική Κλινική Αιγινήτειου Νοσοκομείου. 17-20 Ιουνίου 2016 SIRENE Hotel στον Πόρο

- **Ανακοίνωση 1:** "Φαινομενολογία της μνήμης στην πολλαπλή σκλήρυνση". Φωτεινή Χρηστίδη, Κωνσταντίνος Πόταγας, Ιωάννης Ζαλώνης, Μαρίνα Κατσαρή, Φαίη Ευθυμιοπούλου, Δημήτριος Τζανετάκος, Γεώργιος Κούτσης, Μαρία-Ελένη Ευαγγελοπούλου, Μαρία Αναγνωστούλη, Ελισσάβητ Ανδρεάδου, Κωνσταντίνος Κυλινθηρέας & Ιωάννης Ευδοκιμίδης Α' Νευρολογική Κλινική, Αιγινήτειο Νοσοκομείο, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ
- **Ανακοίνωση 2:** "Ανατομία της μνήμης στην πολλαπλή σκλήρυνση" Φωτεινή Χρηστίδη, Ευστράτιος Καραβασίλης, Γεώργιος Βελονάκης, Δημήτριος Τζανετάκος, Γεώργιος Αργυρόπουλος, Παναγιώτης Τούλας, Κωνσταντίνος Πόταγας, Μαρίνα Κατσαρή, Ιωάννης Ζαλώνης, Μαρία Αναγνωστούλη, Ελισσάβητ Ανδρεάδου, Μαρία-Ελένη Ευαγγελοπούλου, Γεώργιος Κούτσης, Κωνσταντίνος Κυλινθηρέας, Ευστάθιος Ευσταθόπουλος, Νικόλαος Κελέκης, Ιωάννης Ευδοκιμίδης Α' Νευρολογική Κλινική, Αιγινήτειο Νοσοκομείο, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ Β' Εργαστήριο Ακτινολογίας, Αττικό Νοσοκομείο, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ



- **Ανακοίνωση 3:** " Ο Θάλαμος στην Πολλαπλή Σκλήρυνση : Μελέτη Φασματοσκοπίας" Τζανετάκος Δ, Ανδρεάδου Ε, Καραβασίλης Ε2 Πόταγας Κ,Κατσαρή Μ, Χρηστίδη Φ, Τούλας Π, Κελέκης Ν, Κυλιντηρέας Κ1 Ευδοκιμίδης Ι.

Ομιλητής στην επιστημονική εκδήλωση με θέμα **Athens MS –Noisis project** (Α Νευρολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών-Αγινήτειο Νοσοκομείο): 3-5 Ιουλίου 2015 Ιωνικό Κέντρο- Πλάκα: Μελέτη της εξέλιξης των νοητικών διαταραχών σε ασθενείς με Σκλήρυνση Κατά Πλάκας σε πρώτο κλινικό επεισόδιο Μαρίνα Κατσαρή, Κωνσταντίνος Πόταγας, Ευθυμία Ευθυμιπούλου, Παρασκευή Κουρτίδου, Ιωάννα Παύλου, Ιωάννης Ευδοκιμίδης

### Δημοσιεύσεις

A longitudinal perspective of memory in MS:

Different baseline and follow up predicting value of working memory and complex processing speed for visuospatial and verbal memory, respectively. Comparison with corresponding controls patterns. (under submission)

Cholinergic pharmacotherapy in post-stroke aphasia: A review. Katsari M., Angelopoulou G., Potagas C., Kasselimis D. (under review) *Brain Sciences*. (under review)

A longitudinal study of cognitive function in multiple sclerosis: is decline inevitable? *J Neurol*. 2020 Febr 01 pp 1–12. Katsari M1, Kasselimis DS2,3, Giogkarakaki E1, Breza M1, Evangelopoulos ME1, Anagnostouli M1, Andreadou E1, Kilidireas C1, Hotary A4, Zalonis I1, Koutsis G1, Potagas C1.

Does multiple sclerosis cause progressive and widespread cognitive decline?. *Dialogues in Clinical Neuroscience & Mental Health*, 2(2), 110-115. Katsari, M., Kasselimis, D., Koutsis, G., & Potagas, C. (2019).

Neuropsychological and psychiatric aspects of multiple sclerosis: preliminary investigation of discrete profiles across neurological subtypes: M. Katsari, D. Kasselimis, G. Gasparinatos, R. Antonellou, K. Voumvourakis. Neurological sciences 2016, 1-4.

In search of discrete neuropsychological profiles in multiple sclerosis. M. Katsari, D. Kasselimis, G. Gasparinatos, R. Antonellou, K. Voumvourakis. European Journal of Neurology, 2015, 22 (Suppl. 1), 484–828

Θεραπεία Οικογένειας-Γνωσιακή/Συμπεριφοριστική προσέγγιση. Εκδόσεις Πεδίον 2013

Δραστηριότητες για άτομα που πάσχουν από Νόσο Alzheimer. Εκδόσεις Γρηγόρη 2011

### Γλώσσες

---

Αγγλικά - First Certificate in English, University of Cambridge

Το έργο συγχρηματοδοτείται από την Ελλάδα και την Ευρωπαϊκή Ένωση (Ευρωπαϊκό Κοινωνικό Ταμείο) μέσω του Επιχειρησιακού Προγράμματος «Ανάπτυξη Ανθρώπινου Δυναμικού, Εκπαίδευση και Διά Βίου Μάθηση», στο πλαίσιο της Πράξης «Ενίσχυση του ανθρώπινου ερευνητικού δυναμικού μέσω της υλοποίησης διδακτορικής έρευνας έρευνας – 2<sup>ος</sup> Κύκλος» (MIS-5000432), που υλοποιεί το Ίδρυμα Κρατικών Υποτροφιών (ΙΚΥ)



Ευρωπαϊκή Ένωση  
Ευρωπαϊκό Κοινωνικό Ταμείο

Επιχειρησιακό Πρόγραμμα  
Ανάπτυξη Ανθρώπινου Δυναμικού,  
Εκπαίδευση και Διά Βίου Μάθηση

Με τη συγχρηματοδότηση της Ελλάδας και της Ευρωπαϊκής Ένωσης



## Περιεχόμενα

Κατάλογος πινάκων .....	17
Κατάλογος σχημάτων .....	19
Ευχαριστίες .....	20
Περίληψη.....	23
Περίληψη (Αγγλικά).....	27
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	31
Α. Εισαγωγή .....	31
Α.1. Η Σκλήρυνση Κατά Πλάκας .....	31
Α.1.1. Βασική επιδημιολογία.....	31
Α.1.2. Παθογένεια.....	32
Α.1.3. Βασικές μορφές της νόσου.....	35
Α.1.3.1. Ορισμός της ώσης.....	36
Α.1. Διάγνωση.....	37

A.1.5. Τα διαγνωστικά κριτήρια McDonald 2017.....	38
A.2. Οι νοητικές διαταραχές στην ΣκΠ .....	41
A.2.1. Ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών.....	42
A.2.2. Μνήμη.....	43
A.2.3. Ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών, ενεργός μνήμη και διαταραχές μνήμης .....	45
A.2.4. Προσοχή.....	49
A.2.5. Επιτελικές λειτουργίες.....	50
A.2.6. Οπτική αντίληψη.....	50
A.2.7. Θεωρία του Νου – ΣΚΠ.....	52
A.2.8. Νοητικές διαταραχές σε διαφορετικούς υπότυπους ή/και παρουσία διαφορετικών φαινότυπων.....	54
A.2.9. Νοητική έκπτωση-άνοια.....	56
A.3. Νευροψυχολογική αξιολόγηση στην ΣκΠ.....	58
A.4. Θέματα νευροανατομίας της νόησης και απεικόνιση στη ΣκΠ .....	61
A.4.1. Λευκή και φαιά ουσία, βλάβες και αλλοιώσεις.....	61
A.4.2. Λειτουργική απεικόνιση.....	65
A.5. Παράγοντες που σχετίζονται με τη νόηση στην ΣκΠ.....	66
A.5.1. Το αλλήλιο 4 της απολιποπρωτεΐνης E.....	66
A.5.2. Διάθεση.....	66
A.5.3. Κόπωση.....	68
A.5.4. Κλίμακα Αναπηρίας EDSS.....	69
A.5.5. Διάρκεια Νόσου.....	70
A.6. Διαχρονικές μελέτες .....	71
A.6.1. Διερεύνηση της πορείας των νοητικών διαταραχών.....	71
A.6.2. Διαχρονικές μελέτες για τη νόηση και διερεύνηση της επίδρασης του φαινομένου των drop outs.....	74
<b>ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ .....</b>	<b>75</b>

<b>Β. ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ.....</b>	<b>75</b>
<b>B.1. Κύριος σκοπός .....</b>	<b>75</b>
<b>B.2. Δευτερεύων σκοπός .....</b>	<b>76</b>
<b>Γ. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ.....</b>	<b>77</b>
<b>Γ.1. Συμμετέχοντες.....</b>	<b>77</b>
<b>Γ. 1.1. Ομάδα ασθενών.....</b>	<b>77</b>
<b>Γ.1.2. Ομάδα υγιών μαρτύρων.....</b>	<b>80</b>
<b>Γ.2. Μετρήσεις .....</b>	<b>81</b>
<b>Γ.2.1. Κλίμακα σωματικής αναπηρίας-EDSS .....</b>	<b>81</b>
<b>Γ.2.2. Ερωτηματολόγιο κατάθλιψης.....</b>	<b>82</b>
<b>Γ.2.3. Κλίμακα Κόπωσης .....</b>	<b>82</b>
<b>Γ.2.4. Νευροψυχολογικές Δοκιμασίες .....</b>	<b>83</b>
<b>Γ.3. Προκαταρκτικός έλεγχος δεδομένων για τη διακύμανση των επιδόσεων: .....</b>	<b>87</b>
<b>Γ.3.1. Παρόν δείγμα (κατά την αρχική αξιολόγηση) και drop outs:.....</b>	<b>87</b>
<b>Γ.3.2. Νοητική επίδοση με βάση την παρουσία όσεων στο διάστημα μεταξύ των αξιολογήσεων:.....</b>	<b>88</b>
<b>Γ.3.3. Νοητική επίδοση βάσει της λήψης φαρμακευτικής αγωγής κατά την τελική αξιολόγηση.....</b>	<b>91</b>
<b>Γ.4. Περιγραφή στατιστικής ανάλυσης.....</b>	<b>94</b>
<b>Γ.5. Αποτελέσματα .....</b>	<b>100</b>
<b>Γ.5.1. Σύγκριση των νοητικών μεταβλητών μεταξύ των ασθενών κατά την τελική αξιολόγηση και των υγιών μαρτύρων.....</b>	<b>100</b>
<b>Γ.5.2. Συγχρονικές συσχετίσεις των νοητικών επιδόσεων του συνόλου του δείγματος στην τελική αξιολόγηση, με κλινικές και συμπεριφοριστικές μεταβλητές.....</b>	<b>102</b>
<b>Γ.5.2.1. Συσχέτιση του δείκτη αναπηρίας (EDSS) τελικής αξιολόγησης με τις νοητικές δοκιμασίες κατά την τελική αξιολόγηση .....</b>	<b>102</b>
<b>Γ.5.2.2. Συσχέτιση διάρκειας νόσου (έτη) με τις νοητικές δοκιμασίες κατά την τελική αξιολόγηση, και της ηλικίας έναρξης της νόσου με τις νοητικές δοκιμασίες κατά τη αρχική αξιολόγηση.....</b>	<b>103</b>
<b>Γ.5.2.3. Συσχέτιση των μετρήσεων μεταξύ των καταθλιπτικόμορφων συμπτωμάτων με τις νοητικές δοκιμασίες κατά την τελική αξιολόγηση .....</b>	<b>104</b>

Γ.5.2.4. Συγχρονικές συσχετίσεις αδρών τιμών των δοκιμασιών της συστοιχίας BRBN με την επίδοση στη δοκιμασία «εύρος βραχυπρόθεσμης μνήμης αριθμών» (DSf) για την τελική αξιολόγηση.....	106
Γ.5.2.5. Συγχρονικές συσχετίσεις αδρών τιμών των δοκιμασιών της συστοιχίας BRBN με την επίδοση στη δοκιμασία λεκτικής ροής με σημασιολογική υπόδειξη (WLGsc), διακριτά για την αρχική και για την τελική αξιολόγηση.....	108
Γ.5.3. Διαχρονική σύγκριση των νευροψυχολογικών μετρήσεων.....	111
Γ.5.3.1. Διαχρονική σύγκριση όλων των δοκιμασιών της συστοιχίας BRBN στο σύνολο του πληθυσμού.....	111
Γ.5.3.2. Υπολογισμός σύνθετων βαθμολογιών.....	112
Γ.5.3.3. Σύγκριση των επιδόσεων των ασθενών μεταξύ της αρχικής και της τελικής νευροψυχολογικής εκτίμησης, βάσει της φυσιολογικής ή της ελλειμματικής νοητικής επίδοσης στην αρχική αξιολόγηση: Ανάλυση διακύμανσης για εξαρτημένα δείγματα (Repeated Measures ANOVA).....	112
Γ.5.4. Διαγράμματα νοητικής εξέλιξης των ασθενών (συγκρίσεις z τιμών) .....	115
Γ.5.5. Περιγραφή και σύγκριση των ποσοστών ελλειμματικής και φυσιολογικής επίδοσης.....	119
Γ.5.5.1. Σύγκριση του ποσοστού της ελλειμματικής επίδοσης στην κάθε νοητική λειτουργία και επι μέρους.....	119
νοητική μεταβλητή, μεταξύ αρχικής και τελικής αξιολόγησης (βάσει της συστοιχίας BRBN)	
.....	119
Γ.5.6. Συνοπτικά αποτελέσματα κύριου σκοπού μελέτης .....	126
Γ.5.7. Διαχρονικές συσχετίσεις μεταξύ κλινικών και νοητικών μεταβλητών .....	127
Γ.5.8. Πρότυπα συσχετίσεων ειδικά για τις διεργασίες λεκτικής και οπτικοχωρικής μνήμης στην αρχική και τελική αξιολόγηση.....	128
Γ.5.8.1. Συσχετίσεις διεργασιών λεκτικής μνήμης (δείκτες λεκτικής μνήμης) .....	128
Γ.5.8.2. Συσχετίσεις διεργασιών οπτικοχωρικής μνήμης (δείκτες οπτικοχωρικής μνήμης) .....	129
Γ.5.9. Μοντέλα παλινδρόμησης των προβλεπτικών παραγόντων των διεργασιών λεκτικής και οπτικοχωρικής μνήμης βάσει των σημαντικών συσχετίσεων.....	130
Γ.5.9.1. Συγκρίσεις των προβλεπτικών παραγόντων των διεργασιών λεκτικής και οπτικοχωρικής μνήμης. ....	131
Γ.5.9.1.1. Σύγκριση αρχικής και τελικής αξιολόγησης (διαχρονική σύγκριση) .....	131
Λεκτική μνήμη .....	131
Οπτικοχωρική μνήμη .....	132
Γ.5.9.1.2. Σύγκριση ομάδας ασθενών με ομάδα ελέγχου .....	133

Γ.5.9.1.2.1. Σύγκριση αρχικής αξιολόγησης ασθενών με ομάδα ελέγχου.....	133
Λεκτική μνήμη .....	133
Οπτικοχωρική μνήμη.....	133
Γ.5.9.1.2.2. Σύγκριση τελικής αξιολόγησης ασθενών με ομάδα ελέγχου.....	134
Λεκτική μνήμη.....	134
Οπτικοχωρική μνήμη.....	134
Γ.5.10. Πίνακες που αφορούν τις συγκρίσεις των προβλεπτικών μεταβλητών των διεργασιών μνήμης. ....	135
Γ.5.11. Συνοπτικά αποτελέσματα δευτερεύοντος σκοπού μελέτης .....	145
Δ. ΣΥΖΗΤΗΣΗ .....	147
Δ.1. Συγχρονικές μετρήσεις – τελική αξιολόγηση.....	147
Δ.3. Παράγοντες που σχετίζονται με τη νόσηση στην ΣκΠ.....	158
Δ.3.1. Δείκτης κλινικής αναπηρίας–EDSS και νοητικές μεταβλητές: διαχρονικές συσχετίσεις.....	158
Δείκτης κλινικής αναπηρίας–EDSS συγχρονικές συσχετίσεις .....	161
Δ.3.2. Διάρκεια Νόσου-συσχετίσεις .....	162
Δ.3.3. Ηλικία έναρξης της νόσου-συσχετίσεις.....	163
Δ.3.4. Κόπωση-συγχρονικές συσχετίσεις .....	165
Δ.3.5. Κατάθλιψη-συγχρονικές συσχετίσεις .....	167
Δ.3.5.1. Κατάθλιψη και βλάβες ΚΝΣ.....	168
Δ.3.5.2 Αγχώδης και καταθλιπτική συμπτωματολογία.....	169
Δ.3.5.3. Κατάθλιψη και νοητικές διαταραχές.....	170
Δ.4. Πρότυπα συσχετίσεων – μνήμη.....	172
Δ.4.1. Λεκτική μνήμη.....	172
Δ.4.1.1. Προβλεπτικοί παράγοντες λεκτικής μνήμης, διαχρονική σύγκριση .....	172
Δ.4.1.2. Προβλεπτικοί παράγοντες λεκτικής μνήμης-σύγκριση με την ομάδα υγιών μαρτύρων .....	175
Δ.4.2. Οπτικοχωρική μνήμη.....	179



Δ.4.2.1. Προβλεπτικοί παράγοντες οπτικοχωρικής μνήμης, διαχρονική σύγκριση .....	179
Δ.4.2.2. Προβλεπτικοί παράγοντες οπτικοχωρικής μνήμης, σύγκριση με την ομάδα των υγιών μαρτύρων.....	182
Δ.4.3. Προβλεπτικοί παράγοντες λεκτικής και οπτικοχωρικής μνήμης: διαφορεικά πρότυπα συσχετίσεων μεταξύ αρχικής αξιολόγησης ομάδας ασθενών, τελικής αξιολόγησης ομάδας ασθενών και της ομάδας υγιών μαρτύρων.....	185
Δ.5. Μεταβολές συνδεσιμότητας νευρωνικών δικτύων και νόσηση – ΣκΠ.....	186
Δ.5.1. ΣκΠ – Μεταβολή των νευρωνικών κυκλωμάτων – η μεταβλητή χρόνος.....	190
.....	192
Δ.5.2. Παρόντα αποτελέσματα σε σχέση με τα ευρήματα μεταβολής των νευρωνικών κυκλωμάτων συν τω χρόνω στην .....	192
Δ.6. Περιορισμοί.....	194
E. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	196
BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	198
Gmeindl, L., & Courtney, S. M. (2012). Deconstructing spatial working memory and attention deficits in multiple sclerosis. <i>Neuropsychology</i> , 26(1), 57.....	215

## Κατάλογος πινάκων

**Πίνακας 1.** Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά του δείγματος της διαχρονικής μελέτης και των drop outs

**Πίνακας 2.** Σύγκριση (T test) των δημογραφικών μεταβλητών ασθενών και ομάδας ελέγχου

**Πίνακας 3.** Σύγκριση των ποσοστών των δυο φύλων μεταξύ της ομάδας των ασθενών και των υγιών

**Πίνακας 4.** Σύγκριση(T test) νοητικών και δημογραφικών μεταβλητών κατά την αρχική αξιολόγηση. Ασθενείς που συμμετείχαν στην τελική αξιολόγηση και ασθενείς που δεν συμμετείχαν στην τελική αξιολόγηση

**Πίνακας 5.** Σύγκριση (Mann Whitney) νοητικών και συμπεριφοριστικών μεταβλητών, βάσει της παρουσίας ώσεων στο χρονικό διάστημα μεταξύ της αρχικής και τελικής Αξιολόγησης

**Πίνακας 6.** Σύγκριση (T test) νοητικών μεταβλητών βάσει της παρουσίας ώσεων στο χρονικό διάστημα μεταξύ της αρχικής και τελικής Αξιολόγησης

**Πίνακας 7.** Ποσοστά ασθενών του δείγματος βάσει της παρουσίας ώσεων και λήψης φαρμακευτικής αγωγής

**Πίνακας 8.** Σύγκριση (t test) νοητικών μεταβλητών, βάσει της λήψης φαρμακευτικής αγωγής κατά την τελική αξιολόγηση

**Πίνακας 9.** Σύγκριση (Mann Whitney) νοητικών και συμπεριφοριστικών μεταβλητών, βάσει της λήψης φαρμακευτικής αγωγής κατά την τελική αξιολόγηση

**Πίνακας 10.** Σύγκριση (T test) των νοητικών μεταβλητών ασθενών στην τελική αξιολόγηση και ομάδας ελέγχου

**Πίνακας 11.**Συσχετίσεις(Spearman rho) μεταξύ του δείκτη αναπηρίας (EDSS) στην τελική αξιολόγηση και των z τιμών των υποδοκιμασιών της συστοιχίας στην τελική αξιολόγηση

**Πίνακας 12.**Συσχετίσεις (Pearson r) μεταξύ των μετρήσεων κόπωσης με την κλίμακα MFIS και των αδρών τιμών των υποδοκιμασιών στην τελική αξιολόγηση

**Πίνακας 13.** Συσχετίσεις (Pearson r) μεταξύ της δοκιμασίας «εύρος βραχυπρόθεσμης μνήμης αριθμών» (DSf) και των νοητικών μεταβλητών της συνολικής συστοιχίας-τελική Αξιολόγηση

**Πίνακας 14.** Συσχετίσεις (Pearson r) μεταξύ της δοκιμασίας λεκτικής ροής με σημασιολογική υπόδειξη(WLGsc) και της συστοιχίας BRBN-αρχική αξιολόγηση

**Πίνακας 15.** Συσχετίσεις (Pearson r) μεταξύ της δοκιμασίας λεκτικής ροής σημασιολογική υπόδειξη(WLGsc) και των νοητικών μεταβλητών της συστοιχίας BRBN-τελική αξιολόγηση

**Πίνακας 16.** Σύγκριση προβλεπτικών παραγόντων διεργασιών λεκτικής μνήμης αρχικής και τελικής αξιολόγησης (Με έλεγχο ηλικίας αρχικής αξιολόγησης): Αλληλεπίδραση προβλεπτικών παραγόντων (Γραμμικό Μοντέλο Μεικτών Επιδράσεων -Linear Mixed Model)

**Πίνακας 17.** Σύγκριση προβλεπτικών παραγόντων διεργασιών οπτικοχωρικής μνήμης αρχικής και τελικής αξιολόγησης (Με έλεγχο ηλικίας αρχικής αξιολόγησης): Αλληλεπίδραση προβλεπτικών παραγόντων (Γραμμικό Μοντέλο Μεικτών Επιδράσεων -Linear Mixed Model)

**Πίνακας 18.** Σύγκριση προβλεπτικών παραγόντων διεργασιών λεκτικής μνήμης αρχικής αξιολόγησης με ομάδα υγιών μαρτύρων(Με έλεγχο ηλικίας και εκπαίδευσης) Αλληλεπίδραση προβλεπτικών παραγόντων. (Μοντέλο Πολλαπλής Γραμμικής Παλινδρόμησης -Mulitple Linear Regression Model)

**Πίνακας 19.** Σύγκριση προβλεπτικών παραγόντων διεργασιών οπτικοχωρικής μνήμης αρχικής αξιολόγησης με ομάδα υγιών μαρτύρων(Με έλεγχο ηλικίας και εκπαίδευσης) Αλληλεπίδραση προβλεπτικών παραγόντων. (Μοντέλο Πολλαπλής Γραμμικής Παλινδρόμησης-Mulitple Linear Regression Model).

**Πίνακας 20.** Σύγκριση προβλεπτικών παραγόντων διεργασιών λεκτικής μνήμης τελικής αξιολόγησης με ομάδα υγιών μαρτύρων(Με έλεγχο ηλικίας και εκπαίδευσης) Αλληλεπίδραση προβλεπτικών παραγόντων. (Μοντέλο Πολλαπλής Γραμμικής Παλινδρόμησης-Mulitple Linear Regression Model)

**Πίνακας 21.** Σύγκριση προβλεπτικών παραγόντων διεργασιών οπτικοχωρικής μνήμης αρχικής αξιολόγησης με ομάδα υγιών μαρτύρων (Με έλεγχο ηλικίας και εκπαίδευσης) Αλληλεπίδραση προβλεπτικών παραγόντων. (Μοντέλο Πολλαπλής Γραμμικής Παλινδρόμησης-Multiple Linear Regression Model)

## Κατάλογος σχημάτων

**Σχήμα 1.** Διάγραμμα ροής από το αρχικό δείγμα των 167 ασθενών με κλινικά μεμονωμένο σύνδρομο και διαλείπουσα μορφή, οι οποίοι αξιολογήθηκαν νευροψυχολογικά το 2004-2008, και επαναξιολογήθηκαν το 2015-2018

**Σχήμα 2.** Μελέτη της επίδρασης της επίδοσης κατά την αρχική αξιολόγηση (φυσιολογική, ελλειμματική), και του χρόνου αξιολόγησης (αρχική, τελική), στην τελική νοητική επίδοση (z scores). Συγκεκριμένα στις νοητικές μεταβλητές: Α. SDMT: ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών/οπτική συνεργία Β. WLGsc: ταχύτητα λεκτικής ροής με σημασιολογική ένδειξη/νοητική ευελιξία Γ. WM: ενεργός μνήμη Δ. VM: λεκτική μνήμη Ε. VispSM: οπτικοχωρική μνήμη Ζ. CLTR: λεκτική κωδικοποίηση/εκμάθηση Η. SRTd: λεκτική ανάκληση

**Σχήμα 3.** Η νοητική εξέλιξη των ασθενών με φυσιολογική επίδοση σε όλες τις δοκιμασίες κατά την αρχική αξιολόγηση. Οι νοητικοί τομείς και ο αριθμός των νοητικών τομέων που παρουσίασαν ελλειμματική επίδοση στην τελική αξιολόγηση. CogFlex: Cognitive Flexibility, VM: Verbal Memory, VisSpM: Visuospatial Memory, WM: Working Memory, PsoSp: Processing Speed

**Σχήμα 4.** Η νοητική εξέλιξη των ασθενών με ελλειμματική επίδοση σε έναν νοητικό τομέα κατά την αρχική αξιολόγηση. Οι νοητικοί τομείς και ο αριθμός των νοητικών τομέων που παρουσίασαν ελλειμματική επίδοση στην τελική αξιολόγηση. CogFlex: Cognitive Flexibility, VM: Verbal Memory, VisSpM: Visuospatial Memory, WM: Working Memory, PsoSp: Processing Speed

**Σχήμα 5.** Η νοητική εξέλιξη των ασθενών με ελλειμματική επίδοση σε περισσότερους από έναν νοητικό τομέα κατά την αρχική αξιολόγηση. Οι νοητικοί τομείς και ο αριθμός των νοητικών τομέων που παρουσίασαν ελλειμματική επίδοση στην τελική

αξιολόγηση. CogFlex: Cognitive Flexibility, VM: Verbal Memory, VisSpM: Visuospatial Memory, WM: Working Memory, PsoSp: Processing Speed

## Ευχαριστίες

Η παρούσα διδακτορική διατριβή εκπονήθηκε από τη Μονάδα Νευροψυχολογίας και το Τμήμα Δ΄ Απομυελινωτικών & Αυτοάνοσων Νοσημάτων του ΚΝΣ, της Α΄ Νευρολογικής Κλινικής του ΕΚΠΑ, στο Αιγινήτειο Νοσοκομείο. Υποστηρίχθηκε από το Επιχειρησιακό Πρόγραμμα «Ανάπτυξη Ανθρώπινου Δυναμικού, και Διά Βίου Μάθηση», στο πλαίσιο της Πράξης «Ενίσχυση του ανθρώπινου ερευνητικού δυναμικού μέσω της υλοποίησης διδακτορικής έρευνας» (MIS-5000432), που υλοποίησε το Ίδρυμα Κρατικών Υποτροφιών (ΙΚΥ)».

Θα ήθελα να ευχαριστήσω τον Αναπληρωτή καθηγητή Νευροψυχολογίας Ιωάννη Ζαλώνη, τον Αναπληρωτή Καθηγητή Νευρολογίας και Νευροψυχολογίας Κωνσταντίνο Πόταγα και τον Επίκουρο Καθηγητή Νευρολογίας και Νευρογενετικής Γεώργιο Κούτση που μου έκαναν την τιμή να ανήκουν στην τριμελή συμβουλευτική επιτροπή της διατριβής μου, και για όλη την επιστημονική και ηθική εμπιστοσύνη που μου παρείχαν κατά τη διάρκεια της εκπόνησής της.

Ειδικά θα ήθελα να ευχαριστήσω τους καθηγητές μου Ιωάννη Ζαλώνη και Κωνσταντίνο Πόταγα, που με παρότρυναν να συνεχίσω την δραστηριότητά μου σε επίπεδο διδακτορικού, συνέβαλαν καθοριστικά στη διαμόρφωση της επιστημονικής μου ταυτότητας, με εμπιστευτήκαν και μου ανέθεσαν σημαντικές πρωτοβουλίες, και με υποστήριξαν ηθικά και ψυχολογικά σε όλη την πορεία μου ως νευροψυχολόγου, στα 11 χρόνια της γνωριμίας μας.

Η παρούσα διατριβή δεν θα μπορούσε να εκπονηθεί χωρίς την πρωτοβουλία και υποστήριξη του πρώην Διευθυντή της Α΄ Νευρολογικής Κλινικής του ΕΚΠΑ, στο Αιγινήτειο Νοσοκομείο, Καθηγητή Νευρολογίας Ιωάννη Ευδοκιμίδα, και χωρίς την υποστήριξη του νυν Διευθυντή, Καθηγητή Νευρολογίας Λεωνίδα Στεφανή.

Ιδιαίτερες ευχαριστίες στους ιατρούς (και καθηγητές) του Δ΄ Τμήματος της Α Νευρολογικής Κλινικής του ΕΚΠΑ, στο Αιγινήτειο Νοσοκομείο και στη νευρολόγο, διδάκτορα Μαριάνθη Μπρέζα, για την άψογη συνεργασία όσον αφορά την ιατρική και νευρολογική εξέταση των ασθενών του δείγματος.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω από καρδιάς τον συνεργάτη και Επίκουρο Καθηγητή Νευροψυχολογίας Δημήτριο Κασσελίμη για την σημαντική βοήθεια, και καθοδήγησή του όλα αυτά τα χρόνια, την ευρηματική συμβολή του στη στατιστική επεξεργασία, και την ευκαιρία που μου έδωσε να διδαχθώ από αυτόν.

Ευχαριστώ επίσης από καρδιάς την υποψήφια διδάκτορα Στατιστικής του Πανεπιστημίου της Γένοβας, Marta Ponzano, για την καθοριστική συμβολή της στη διαμόρφωση και ολοκλήρωση της στατιστικής επεξεργασίας του δεύτερου μέρους της μελέτης.

Ευχαριστώ πολύ τους συμμετέχοντες στη μελέτη, τους ασθενείς, αλλά και τους φίλους και πρώην συναδέλφους από το κέντρο αποκατάστασης Ανάπλαση, που αποτέλεσαν την ομάδα ελέγχου.

Ευχαριστώ επίσης τον καλό φίλο Χ., για τη σημαντική συμβολή του στη σωστή οργάνωση της μορφολογίας του κειμένου, καθώς είναι κάτι που με δυσκολεύει πάντα.

Και, στο τέλος όλων, ένα πολύ μεγάλο ευχαριστώ στην καλύτερή μου φίλη από εικοσιπενταετίας Δ. και τον καλύτερο μου φίλο από δεκαετίας Θ. Η υποστήριξή τους σε αυτή την πορεία, όπως και σε όλες μου τις πορείες, ήταν ανεκτίμητη.

*I have met many military men in my life. I have known marshals, generals, commanders and governors, the victors of numerous campaigns and battles. I've listened to their stories and recollections. I've seen them poring over maps, drawing lines of various colors on them, making plans, thinking up strategies. In those paper wars everything worked, everything functioned, everything was clear and everything was in exemplary order. That's how it has to be, explained the military men. The army represents discipline and order above all. The army cannot exist without discipline and order.*

*Baptism of Fire, Andrzej Sapkowski, 1996*

## Περίληψη

### Εισαγωγή

Οι νοητικές δυσκολίες είναι συχνό χαρακτηριστικό της ΣκΠ, με ποσοστό εκδήλωσης 40-60% για το σύνολο των υποτύπων. Έως πρόσφατα ήταν ευρέως διαδεδομένη η άποψη ότι, συν τω χρόνω, οι ασθενείς με ΣκΠ εμφανίζουν προϊούσα και γενικευμένη έκπτωση των νοητικών λειτουργιών. Στο πλαίσιο της διερεύνησης της εξέλιξης των πιθανών νοητικών ελλειμμάτων έχουν γίνει αρκετές διαχρονικές μελέτες, με μικρό χρονικό διάστημα επανεξέτασης, που παρουσιάζουν μη συγκλίνοντα αποτελέσματα και περιγράφουν μάλλον μέτριο βαθμό επιδείνωσης ο οποίος δεν αφορά σε όλες τις περιπτώσεις το σύνολο των νοητικών λειτουργιών. Σε τέσσερις μελέτες με μεγάλο χρονικό διάστημα μεταξύ αρχικής και τελικής εξέτασης (10 έως είκοσι έτη) οι Scwhid και συν. (2007) και οι Strober και συν. (2014) διαπιστώνουν εστιασμένη επιδείνωση σε περιορισμένες νοητικές λειτουργίες και μικρή αύξηση των ασθενών με νοητικές διαταραχές (5% και 16% αντιστοίχως). Στη μελέτη των Pinter και συν., (2021) 10 έτη μετά, δεν διαπιστώνεται σημαντική επιδείνωση σε καμία νοητική λειτουργία στο σύνολο του δείγματος.

### Σκοπός

Πρωταρχικός σκοπός της μελέτης είναι να διερευνηθεί η πορεία εξέλιξης των νοητικών ικανοτήτων και ειδικότερα των ελλειμμάτων που παρουσιάζουν οι ασθενείς με ΣκΠ με την πάροδο του χρόνου (10 -15 έτη). Δευτερεύων σκοπός είναι η διερεύνηση των προτύπων συσχέτισεων και των ακόλουθων προβλεπτικών μοντέλων σε διακριτές διεργασίες που υποστηρίζουν τη λειτουργία της μνήμης κατά την αρχική και την τελική αξιολόγηση.

### Μέθοδος



Η παρούσα μελέτη είναι διαχρονική: Το αρχικό δείγμα περιλαμβάνει 167 ασθενείς με ΣκΠ (διαγνωστικά κριτήρια McDonald 2001) 125 με διαλείπουσα μορφή και 42 με κλινικά μεμονωμένο σύνδρομο. Οι ασθενείς εξετάστηκαν κλινικά και αξιολογήθηκαν νευροψυχολογικά αρχικά το χρονικό διάστημα 2004-2006. Από το αρχικό δείγμα, συγκεντρώθηκαν κατά την επαναξιολόγηση συνολικά 69 άτομα (55 με διαλείπουσα μορφή και 14 με κλινικά μεμονωμένο σύνδρομο κατά την αρχική αξιολόγηση, όπως ορίζονται πλέον με τα κριτήρια McDonald 2010). Το συγκεκριμένο δείγμα, στην τελική αξιολόγηση, αποτελείται από 57 ασθενείς με διαλείπουσα μορφή, 7 με κλινικά μεμονωμένο σύνδρομο, και 5 με δευτεροπαθώς προϊούσα μορφή. Επίσης συγκεντρώθηκε δείγμα 67 υγιών μαρτύρων από την κοινότητα, εξισωμένο με το δείγμα των ασθενών ως προς το φύλο, την ηλικία και τα έτη εκπαίδευσης.

Η σύγκριση των νευροψυχολογικών μετρήσεων στους δυο χρόνους (2004-2008 και 2015-2018) έγινε με τις δοκιμασίες της Brief Repeatable Neuropsychological Battery (BRBN των Rao και συν., 1991) που έχει σταθμιστεί στον ελληνικό πληθυσμό από την Mantzavinou το 2015.

Οι αρχικές ακατέργαστες βαθμολογίες (raw scores) μετατράπηκαν σε z τιμές και διαμορφώθηκαν σύνθετες βαθμολογίες διακριτών νοητικών πεδίων. Για τη στατιστική επεξεργασία χρησιμοποιήθηκε η Ανάλυση Διακύμανσης για εξαρτημένα δείγματα (Repeated Measures ANOVA) με σκοπό τη σύγκριση των επιδόσεων των ασθενών στις σύνθετες βαθμολογίες z τιμών μεταξύ της αρχικής και της τελικής νευροψυχολογικής εκτίμησης. Οι συγκρίσεις αυτές έγιναν βάσει της νοητικής επίδοσης των ασθενών, κατά την αρχική αξιολόγηση: Ως φυσιολογική νοητική επίδοση ορίζονται οι τιμές  $> -1,5$  και ως ελλειμματική επίδοση οι τιμές  $\leq -1,5$ .

Για τη διερεύνηση των μοτίβων συσχετίσεων των διεργασιών της λεκτικής και της οπτικής μνήμης, διαμορφώθηκαν μοντέλα ιεραρχικής πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης, ξεχωριστά για κάθε αξιολόγηση, αρχική και τελική, και για μια ομάδα ελέγχου. Στα μοντέλα αυτά, εξαρτημένες μεταβλητές ήταν οι διακριτές διεργασίες μνήμης (άμεση μνήμη, κωδικοποίηση/εκμάθηση, παγίωση, ανάκληση). Για την κάθε διακριτή διεργασία μνήμης διαμορφώνεται ένα μοντέλο, με εξαρτημένη μεταβλητή την ίδια την μνημονική διεργασία, και ανεξάρτητες νοητικές μεταβλητές αυτές που παρουσίαζαν σημαντικές συσχετίσεις με την συγκεκριμένη μνημονική διεργασία. Η διαχρονική σύγκριση (αρχική versus τελική αξιολόγηση) των στατιστικά σημαντικών προβλεπτικών παραγόντων των διεργασιών λεκτικής και οπτικής μνήμης, έγινε με τη χρήση του γραμμικού μοντέλου μεικτών επιδράσεων (Linear Mixed Model)

όπου διερευνήθηκε η αλληλεπίδραση των προβλεπτικών παραγόντων της εκάστοτε αξιολόγησης (αρχικής, τελικής) για την κάθε εξαρτημένη μεταβλητή. Η σύγκριση, της ομάδας των υγιών μαρτύρων με την εκάστοτε αξιολόγηση (αρχική και τελική) της ομάδας των ασθενών, ως προς τους στατιστικά σημαντικούς παράγοντες που προβλέπουν τις διεργασίες λεκτικής και οπτικής μνήμης, έγινε με την χρήση μοντέλων πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης, όπου διερευνήθηκε η αλληλεπίδραση των προβλεπτικών παραγόντων της εκάστοτε ομάδας για την κάθε εξαρτημένη μεταβλητή.

### **Αποτελέσματα**

Στο σύνολο του δείγματος βρέθηκε σημαντική επιδείνωση μόνο της λεκτικής μνήμης και, ειδικότερα, της ικανότητας ανάκλησης νέου λεκτικού υλικού. Οι ασθενείς που είχαν φυσιολογική αρχική επίδοση στις δοκιμασίες που ελέγχουν τη λεκτική ροή, την ενεργό μνήμη, τη λεκτική μνήμη και την οπτικοχωρική μνήμη, στην τελική αξιολόγηση παρουσίασαν σημαντική επιδείνωση. Αντίθετα, οι ασθενείς που είχαν αρχικά ελλειμματική επίδοση στις δοκιμασίες που ελέγχουν τη λεκτική ροή, την ενεργό μνήμη και την οπτικοχωρική μνήμη, στην τελική αξιολόγηση παρουσίασαν σημαντική βελτίωση. Στην τελική αξιολόγηση διαπιστώνεται 16% αύξηση των ασθενών με ελλειμματική επίδοση σε 2 ή/και περισσότερους νοητικούς τομείς. Ειδικά για τον κάθε νοητικό τομέα, μόνο η λεκτική μνήμη παρουσίασε σημαντική αύξηση του ποσοστού ασθενών με ελλειμματική επίδοση.

Το προβλεπτικό μοντέλο για τους προσδιοριστικούς παράγοντες των διεργασιών της λεκτικής μνήμης δεν υποδεικνύει σημαντικές διαχρονικές διαφορές μεταξύ των δυο αξιολογήσεων. Διαφορετικά είναι τα αποτελέσματα για το αντίστοιχο μοντέλο οπτικοχωρικής μνήμης, όπου διαπιστώνονται σημαντικές διαχρονικές διαφορές: η ενεργός μνήμη φαίνεται να επιδρά σημαντικά στην οπτικοχωρική εκμάθηση/κωδικοποίηση μόνο κατά την αρχική αξιολόγηση. Σε ό,τι αφορά τη σύγκριση με τους υγιείς μάρτυρες, διαπιστώνεται ένα κοινό πρότυπο στην οπτική και τη λεκτική μνήμη: Κατά την αρχική αξιολόγηση, υπάρχουν λίγοι κοινοί προβλεπτικοί νοητικοί παράγοντες των διεργασιών μνήμης μεταξύ των ασθενών και των υγιών μαρτύρων. Εν τούτοις, οι περισσότερες διαφορές μεταξύ τους δεν ήταν στατιστικά σημαντικές. Το αντίθετο συμβαίνει στην τελική αξιολόγηση: οι προβλεπτικοί παράγοντες που ορίζουν τις διακριτές διεργασίες μνήμης είναι κοινοί. Όμως οι διαφορές μεταξύ των προβλεπτικών παραγόντων των δυο ομάδων, αναφορικά με τη συνεισφορά τους στο μοντέλο πρόβλεψης, ήταν στατιστικά σημαντικές στις περισσότερες περιπτώσεις.

## Συζήτηση

Από την ανάλυση των αποτελεσμάτων αναδύεται ένα συγκεκριμένο πρότυπο σχετικά με τη νοητική εξέλιξη των ασθενών που συμμετείχαν στο δείγμα της παρούσας μελέτης: οι ασθενείς που αρχικά στις δοκιμασίες είχαν φυσιολογική νοητική επίδοση προοδευτικά επιδεινώνονται ενώ οι ασθενείς που αρχικά είχαν ελλειμματική νοητική επίδοση προοδευτικά βελτιώνονται. Επίσης, βρέθηκε στο σύνολο του δείγματος να παρατηρείται σημαντική επιδείνωση της λεκτικής μνήμης και, ειδικότερα, της ικανότητας ανάκλησης νέου λεκτικού μνημονικού υλικού.

Με δεδομένο ότι η λεκτική μνήμη είναι η μόνη νοητική ικανότητα που επιδεινώνεται διερευνήθηκαν περαιτέρω τα πρότυπα των νοητικών συσχετίσεων που χαρακτηρίζουν τις διακριτές διεργασίες μνήμης και βρέθηκε ότι οι νοητικοί παράγοντες που συμβάλλουν στη διαμόρφωση της λεκτικής μνήμης δεν διαφοροποιούνται σημαντικά μεταξύ των δυο αξιολογήσεων. Αντίθετα, οι νοητικοί παράγοντες που συμμετέχουν στην οπτικοχωρική μνήμη, με την πάροδο του χρόνου διαφοροποιούνται σημαντικά και, συγκεκριμένα, φαίνεται ότι η ενεργός μνήμη υποστηρίζει την ικανότητα οπτικοχωρικής μάθησης κατά την αρχική αξιολόγηση αλλά όχι στην τελική. Ωστόσο, στο σύνολο του δείγματος κατά την τελική αξιολόγηση, οι μεταβολές αυτές δεν συνοδεύονται από επιπλέον νοητική επιδείνωση της οπτικοχωρικής μάθησης και έτσι δείχνουν να έχουν αντισταθμιστικό χαρακτήρα.

Τέλος, κατά την αρχική αξιολόγηση, οι προσδιοριστικοί παράγοντες που ορίζουν τις διακριτές διεργασίες της μνήμης είναι, ως επί το πλείστον, διαφορετικοί στην ομάδα των ασθενών και στην ομάδα των υγιών μαρτύρων. Όμως, στις περισσότερες περιπτώσεις, οι διαφορές μεταξύ των ομάδων σε ό,τι αφορά τη συμβολή του κάθε παράγοντα στην κάθε διεργασία μνήμης δεν ήταν σημαντικές. Το αντίθετο συμβαίνει στην τελική αξιολόγηση. Αυτό ισχύει και για τη λεκτική και για την οπτικοχωρική μνήμη. Το εύρημα αυτό, σε συνδυασμό με το αναδυόμενο πρότυπο των διαχρονικών συγκρίσεων των νοητικών τομέων ερμηνεύεται ως προσπάθεια «εξυγίανσης» των μηχανισμών που στηρίζουν τις μνημονικές διεργασίες, με σκοπό την κατά το δυνατόν προσομοίωσή τους με αυτή των υγιών μαρτύρων. Επομένως, λαμβάνοντας υπόψη τους περιορισμούς της παρούσας μελέτης και τα νευροψυχολογικά ευρήματα

που προέκυψαν στο συγκεκριμένο δείγμα, συμπεραίνουμε ότι οι ασθενείς δεν παρουσιάζουν προϋόυσα έκπτωση των νοητικών λειτουργιών.

## Περίληψη (Αγγλικά)

### **Introduction**

Cognitive impairment is a common characteristic of Multiple Sclerosis, affecting 40-60% of patients, based on the total of the subtypes. Until recently, the view that MS patients show progressive and generalized decline of cognitive functions over time was widely accepted. Concerning the evolution of cognitive impairments in MS, various longitudinal studies have been conducted, at short re-assessment intervals, which show non-convergent results and describe a rather moderate degree of decline that does not involve a broad range of cognitive functions. Two (Scwhid et al., 2007; Strober et al., 2014) out of four studies with a long interval between initial and follow up assessments (10 to 20 years), suggest focused decline of restricted cognitive functions. Furthermore, they suggest only a small increase in patients with cognitive impairment (5% and 16% respectively). In the study of Pinter et al., (2021), there is no significant cognitive deterioration at the follow up assessment, across the entire group.

### **Aim**

The main aim of this study is to explore the progression of cognitive impairment in MS patients after a sufficient amount of time (10-15 years). The secondary aim is to examine the association patterns and consequent predictive models of memory processes at baseline and follow up assessment.

### **Methodology**

The present study is longitudinal: Baseline sample includes 167 MS patients (using the McDonald 2001 diagnostic criteria), 125 with RRMS, and 42 with CIS, who were clinically and neuropsychologically examined. The baseline assessment took place during 2004-2006. From the initial sample, a total of 69 individuals were collected during follow up assessment (55 from baseline RRMS, and 14 from baseline CIS, hereby defined with the McDonald 2010 criteria). This particular sample, during follow up evaluation, consists of

57 RRMS patients, 7 CIS, and 5 with SPMS (McDonald 2010 criteria). A sample of 67 healthy controls was also collected from the community, equated to the patient sample by sex, age and years of education. The comparison of neuropsychological assessment between the two time periods (2004- 2008 and 2015-2018) was conducted using the Brief Repeatable Neuropsychological Battery (BRBN) (Rao et al., 1991), calibrated for the Greek population (Mantzavinou, 2015).

Raw data were converted to z-scores, and composite scores-cognitive domains-were created. We used Repeated Measures ANOVA to compare the scores of cognitive domains between baseline and follow-up, based on baseline performance (normal performance  $> -1.5$ , impaired performance  $\leq -1.5$ ). To search for correlation patterns between verbal and visual memory, we created hierarchical multiple linear regression models, discrete for baseline, follow-up, and for a control group. In these models, the dependent variables were the discrete verbal and visuospatial memory processes (immediate memory, encoding/learning, retention, and delayed recall). A regression model is formed for each memory process, with the dependent variable being the memory process and the independent variables being those that show a significant correlation with that specific memory process. For the longitudinal comparison of the significant predictive factors of verbal and visuospatial memory, we used the mixed linear model, and we further examined the interaction of the significant predictive factors of each time assessment for each dependent variable. For the comparison of the control group with the group of patients assessed at a specific time point (baseline, follow-up), we used new multiple linear regression models based on the significant factors predicting each memory process and further investigated the interaction of the significant predictive factors of each group for each dependent variable.

## **Results**

On the entire sample, significant decline only manifested in verbal memory, specifically in verbal delayed recall. Patients with baseline normal performance in verbal fluency, working memory and visuospatial memory showed significant decline in the follow up assessment. Patients with baseline impaired performance in verbal fluency, working memory and visuospatial memory showed significant improvement at the follow up assessment. The follow up assessment indicates a 16% increase in patients with impaired

performance in two or more cognitive domains. In terms of specific cognitive domains, only verbal memory showed significant longitudinal increase of impaired patients.

The regression model for the predictive factors of verbal memory processes does not indicate significant longitudinal differences between the two assessments. Different results appear for visuospatial memory, where significant longitudinal differences are found: working memory significantly predicts visuospatial encoding/learning, but only during baseline assessment. Regarding comparison with healthy controls, a common pattern in visual and verbal memory is found. During baseline assessment, there are only few common significant predictive factors that determine each memory process in the patient group and the healthy control group. Nevertheless, most differences between the predictive factors of the two groups are not statistically significant. The opposite occurs in the follow up assessment: there, models for significant predictive factors that define each memory process in the two groups are similar. However, the contribution of each factor to each memory process prediction model differed significantly between patient and control groups in most cases.

## **Discussion**

Discerning the cognitive course of the disease based on baseline performance, a specific schema emerges: patients that initially show normal cognitive performance deteriorate, while patients that initially show impaired cognitive performance improve. In the entire sample, significant deterioration occurs only in verbal memory, particularly in verbal delayed recall.

Since verbal memory domain is the only one that shows significant deterioration, we sought to further investigate the cognitive correlation patterns that characterize the different memory processes: the cognitive factors that contribute to verbal memory do not differentiate significantly between the two - time assessments. On the other side, the cognitive factors that predict visuospatial memory seem to differentiate significantly over time, with working memory supporting visuospatial learning ability during baseline assessment, but not during follow up. These changes are not accompanied by further cognitive deterioration of visuospatial learning in the entire sample during follow up assessment, therefore they seem to have a compensating effect.

Finally, during baseline assessment, predictive factors that define memory processes are mostly different between the patient group and the healthy control group. However, the differences between groups, regarding the contribution of each factor to each memory process variable, were not statistically significant in most cases. The opposite happens in the follow up assessment. This holds true for verbal and visuospatial memory as well. These findings, combined with the emergent schema of longitudinal cognitive domains comparisons, suggests an over-time “reorganization” effect of the mechanisms that support memory processes, aiming at simulating the ones of healthy controls, where possible: Therefore, taking into consideration the limitations of the study, and the present sample neuropsychological findings, we conclude that patients do not show progressive cognitive decline.

## ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

### A. Εισαγωγή

#### A.1. Η Σκλήρυνση Κατά Πλάκας

##### A.1.1. Βασική επιδημιολογία

Η Σκλήρυνση Κατά Πλάκας (ΣκΠ), είναι μία χρόνια νόσος του κεντρικού νευρικού συστήματος, στην οποία το ανοσοποιητικό σύστημα προκαλεί καταστροφή της μυελίνης και των νευραξόνων εντός περιοχών του εγκεφάλου και του νωτιαίου μυελού. Αυτό οδηγεί σε προσωρινές, επαναλαμβανόμενες ή σταθερές διακοπές στην αγωγή της νευρικής ώσης (Aminoff et al., 1995). Αποτελεί μια από τις συχνότερες νόσους του ΚΝΣ σε νέους ενήλικες. Στην Ευρώπη ο μέσος επιπολασμός είναι 83 άτομα ανά 100.000 κατοίκους. Ο επιπολασμός είναι μεγαλύτερος σε βορειότερες χώρες. Σύμφωνα με τα αναφερόμενα στατιστικά στοιχεία η μέση ηλικία εμφάνισης της νόσου είναι τα 30 έτη, και ο λόγος γυναίκες προς άνδρες είναι κατά μέσο όρο 2/1. Το 5-10% των ασθενών παρουσιάζει οικογενειακό ιστορικό εμφάνισης της νόσου (Koutsouraki et al., 2010). Στην Δυτική Ελλάδα, σε εικοσαετή μελέτη (1984-2006), παρατηρείται σημαντική αύξηση του επιπολασμού (από 10,1 ανά 100.000 κατοίκους σε 119,61 σε 100.000 κατοίκους. (Parathanasopoulos et al., 2008).

Σε ό,τι αφορά τον οικογενή κίνδυνο επανεμφάνισης της νόσου (recurrence risk) , σε (πρόσφατη) μεταανάλυση (Fagnani et al., 2015), διαπιστώθηκε ποσοστό 16% για μονοζυγωτικά δίδυμα κορίτσια, 8,9% για μονοζυγωτικά δίδυμα αγόρια, 4,7% για διζυγωτικά δίδυμα κορίτσια, 4,1% για διζυγωτικά δίδυμα αγόρια, 4,6% για αδέρφια του ίδιου φύλου, 3,2% για αδέρφια διαφορετικού φύλου, 1,42% για γονέα, και 0,63% για τέκνο.

Ως βασικοί παράγοντες κινδύνου αναφέρονται οι εξής: η περιορισμένη έκθεση σε μικροβιακά αντιγόνα και ιούς σε μικρή ηλικία, με την ταυτόχρονη έκθεση στον ιο Epstein –Barr virus (EBV) κατά την ενήλικη περίοδο, η έλλειψη της βιταμίνης D3 με την ταυτόχρονη παρουσία του HLA\_DRB1\*1501 απλότυπου, και ο προαναφερόμενος απλότυπος σε συνδυασμό με την παρουσία ιού



EBV(Belbasis et al., 2015). Σε μελέτη ευρείας γονιδιακής συσχέτισης με δείγμα 47.429 ασθενείς με ΣκΠ βρέθηκε ότι κάθε κύριος τύπος ανοσοκυττάρου εμπλέκεται με γονίδια ευαισθησίας στη σκλήρυνση κατά πλάκας και ότι οι παραλλαγές κινδύνου για σκλήρυνση κατά πλάκας εντοπίζονται σε κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος του εγκεφάλου, ειδικά στη μικρογλοία. Έως και το 48% της γενετικής συμβολής της ΣκΠ μπορεί να εξηγηθεί μέσω αυτής της ανάλυσης. (International Multiple Sclerosis Genetics Consortium\*†, ANZgene, IBDGC, & WTCCC2. (2019). Παράλληλα, το στρες, συνιστά πιθανό σημαντικό παράγοντα συμβολής τόσο στην έναρξη, όσο και (περισσότερο) στην υποτροπή της νόσου (Artemiadis et al., 2011; Potagas et al., 2008).

#### A.1.2. Παθογένεια

Εν γένει υποστηρίζεται πως κεντρικό ρόλο στη διαμόρφωση του μηχανισμού εμφάνισης της νόσου, διαδραματίζουν τα Τ λεμφοκύτταρα, ευαισθητοποιημένα κατά της μυελίνης με σημαντική όμως συνεισφορά και των Β λεμφοκυττάρων (Sospedra, M., 2018). Συγκεκριμένα, οι βασικές διαδικασίες που παρατηρούνται κατά τη διαμόρφωση των εστιών είναι η λεμφοκυτταρική διήθηση, η μικρογλοιακή ενεργοποίηση, η απομυελίνωση, η αξονική βλάβη, και η αστρογλοιακή ουλή (Cicarelli et al., 2014). Οι εστίες του εγκεφάλου και του νωτιαίου μυελού, που χαρακτηρίζουν τη νόσο, έχουν κατηγοριοποιηθεί με βάση την παθολογοανατομική τους δομή σε τέσσερις τύπους (Lassmann, 1999; Popescu et al., 2013):

✓ **Τύπος I** (15% των ασθενών)

Ανοσολογία: CD8+T λεμφοκύτταρα, μακροφάγα, ενεργοποιημένα μικρογλοιακά κύτταρα.

Ολιγοδενδροκύτταρα: διατήρηση μεγάλου αριθμού, ταχεία επαναμυελίνωση

Σαφή όρια, περιφλεβική φλεγμονή.

✓ **Τύπος II** (58% των ασθενών)

Ανοσολογία: Όπως το I, επιπλέον αντισώματα και ενεργοποιημένο συμπλήρωμα.

Ολιγοδενδροκύτταρα: Διάσωση μεγάλου αριθμού, ταχεία επαναμυελίνωση.

Σαφή όρια, περιφλεβική φλεγμονή.

✓ **Τύπος III** (26% των ασθενών)

Ανοσολογία: Ενεργοποιημένη μικρογλοία

Ολιγοδενδροκύτταρα: απόπτωση, εκλεκτική απώλεια πρωτεΐνης MAG (myelin associated glycoprotein). Αξονική βλάβη.

Ασαφή όρια, όχι περιφλεβική φλεγμονή.

✓ **Τύπος IV** (1% , κυρίως στην πρωτοπαθή προϊούσα μορφή)

Ανοσολογία: Μακροφάγα και T λεμφοκύτταρα

Ολιγοδενδροκύτταρα: Μεγάλη μη αποπτωτική απώλεια, αξονική βλάβη.

Σαφή όρια, περιφλεβική ή μη φλεγμονή.

Συνοπτικά, θεωρείται ότι οι εστίες οφείλονται σε ανοσολογικούς μηχανισμούς που ξεκινούν από το λεμφικό σύστημα, με την ενεργοποίηση των λεμφοκυττάρων ως αποτέλεσμα της αναγνώρισης αντιγόνων (μη γνωστών έως τώρα): η αποκωδικοποίηση του ανθρώπινου γονιδιώματος και του γονιδιώματος διαφόρων μικροβίων έδειξε ότι όλοι οι βιολογικοί οργανισμοί μοιράζονται κάποια κοινά γονίδια (πολλές μικροβιακές πρωτεΐνες, εμφανίζουν πεπτίδια παρόμοια με αυτά του ελύτρου της μυελίνης). Επομένως, υπάρχει το ενδεχόμενο, κατά την αναγνώριση του αντιγόνου κάποιου μικροβίου, το ανοσοποιητικό σύστημα ενός ατόμου να επιτεθεί στον εαυτό του εφόσον το μικρόβιο και το άτομο μοιράζονται το συγκεκριμένο αντιγόνο. Η επίθεση κατά της μυελίνης μέσω της διαδικασίας αυτής ονομάζεται μοριακή μίμηση (molecular mimicry) (Benoist & Mathis, 2001; Wucherpfennig, & Strominger, 1995). Από τον προαναφερόμενο μηχανισμό, πιθανώς προκαλείται έκθεση νέων αντιγόνων στο ανοσοποιητικό σύστημα, με αποτέλεσμα επιπλέον επίθεση έναντι κοντινών αυτοαντιγόνων (epitope spreading, διασπορά επιτόπων). Η τρέχουσα θεωρία είναι ότι τα άτομα που έχουν γενετική προδιάθεση για ΣΚΠ έχουν T λεμφοκύτταρα που αντιδρούν με αυτοαντιγόνα του ΚΝΣ. Τα λεμφοκύτταρα μπορούν να ενεργοποιηθούν, πιθανώς μέσω των μηχανισμών μοριακής μίμησης. Όταν τα T λεμφοκύτταρα ενεργοποιηθούν μπορούν να διαπεράσουν τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και να εισέλθουν στο ΚΝΣ.

Οι εστίες εμφανίζονται στη λευκή και τη φαιά ουσία του εγκεφάλου, καθώς και στη χοριοειδή μήνιγγα στις προοδευτικές μορφές της νόσου (Lassmann, 2013). Συνολικά, οι πιο συχνές εστίες είναι περικοιλιακές, παραφλοιώδεις, στο μεσολόβιο,

υποσκηνίδες, στα οπτικά νεύρα, και στο νωτιαίο μυελό. Υπάρχουν επίσης εστίες φλοιικές-υποφλοιικές, φλοιικές, και υποχοριοειδικές. Επιπλέον, οι «φυσιολογικής εμφάνισης» λευκή και φαιά ουσία παρουσιάζουν διάχυτη φλεγμονή, απώλεια αξόνων και ενεργοποίηση μικρογλοίας (Lassmann, 2013, Rocca et al., 2015). Με την πρόοδο της νόσου, η φλεγμονή οριοθετείται στο ΚΝΣ. Στα αρχικά στάδια της νόσου, το ΚΝΣ φαίνεται να επιτελεί αντισταθμιστικό έργο με την επιστράτευση πρόσθετων υγιών περιοχών για την επιτυχή απόδοση στις λειτουργίες του (Rocca et al, 2015). Επίσης, διαπιστώνεται η ικανότητα κάποιου βαθμού επαναμυελίνωσης (Popescu et al., 2013).

Καθώς η νόσος εξελίσσεται, πέραν της φλεγμονής, στο ΚΝΣ αθροίζεται ταυτόχρονα η επίδραση μηχανισμών μη ανοσομεσολαβούμενης νευροεκφύλισης (εναπόθεση σιδήρου, υποξία, τοξικότητα γλουταμινικού οξέος, οξειδωτικό stress, και βλάβη μιτοχονδρίων) (Lassmann et al., 2013, Ciccareli et al., 2014).

### A.1.3. Βασικές μορφές της νόσου

Ο τύπος, η βαρύτητα και η πορεία της ΣκΠ ποικίλλουν ανάλογα με την εντόπιση των βλαβών στο νευρικό σύστημα και με την έκταση της απομυελίνωσης. Τα συμπτώματα επίσης ποικίλλουν και αφορούν όλα σχεδόν τα λειτουργικά συστήματα: συνήθη συμπτώματα είναι οι διαταραχές αισθητικότητας, οι παρέσεις των άκρων, το θάμβος όρασης και στελεχειαία συμπτώματα, όπως η διπλωπία. Η έντασή τους κορυφώνεται προοδευτικά σε διάστημα 4 εβδομάδων ενώ, σταδιακά πάλι, υφίονται άλλωτε πλήρως, άλλωτε μερικώς, στη διαλείπουσα υποτροπιάζουσα μορφή της νόσου. Στις προοδευτικές μορφές της νόσου διαπιστώνεται εξέλιξη της αναπηρίας πέραν της παρουσίας ή απουσίας επικαθήμενων υποτροπών.

Οι βασικές μορφές της νόσου διακρίνονται με βάση την πορεία της νόσου και είναι οι εξής: υποτροπιάζουσα διαλείπουσα (με εξάρσεις και υφέσεις), πρωτοπαθώς προϊούσα και δευτεροπαθώς προϊούσα μορφή.

Η υποτροπιάζουσα διαλείπουσα μορφή εμφανίζεται στο 80-90% των ασθενών και είναι πιο συχνή στις γυναίκες και τους νέους ασθενείς (25-35 ετών) (Brownlee et al., 2017). Ο ασθενής παρουσιάζει διακριτά επεισόδια (ώσεις), τα οποία διαρκούν τουλάχιστον 24 ώρες και αποδράμουν είτε πλήρως, είτε μερικώς, οπότε είναι πιθανόν οι ώσεις να αφήσουν κάποιο νευρολογικό

υπόλειμμα. Στα διαστήματα μεταξύ των ώσεων δεν παρουσιάζεται κλινική επιδείνωση . Αυτή η μορφή είναι η αρχική πορεία για τους περισσότερους ασθενείς.

Η πρωτοπαθώς προϊούσα μορφή εμφανίζεται στο 10-15 % των ασθενών και χαρακτηρίζεται από προοδευτική εγκατάσταση της αναπηρίας από την έναρξη της νόσου, χωρίς σαφείς υποτροπές. Ωστόσο, περίοδοι σχετικής στασιμότητας ή και ήπιας βελτίωσης δεν αποκλείονται (Brownlee et al, 2017; Lublin & Reinold, 1996)

Η δευτεροπαθώς προϊούσα μορφή αφορά ένα ποσοστό 50-60% των ασθενών με υποτροπιάζουσα διαλείπουσα μορφή, το οποίο μεταπίπτει σε αυτήν τη μορφή συν τω χρόνω. Η πορεία είναι τότε εκπτωτική, πιθανόν με παροδικές εξάρσεις και υφέσεις και περιόδους σχετικής σταθερότητας. Σε αντίθεση με την υποτροπιάζουσα διαλείπουσα μορφή, τα χρονικά διαστήματα μεταξύ των εξάρσεων και υφέσεων χαρακτηρίζονται από κλινική επιδείνωση (Lublin & Reinold, 1996).

Επιπλέον, στην κλινική πράξη παρατηρείται και η εμφάνιση ενός μεμονωμένου επεισοδίου-ώσης. Στην περίπτωση αυτή, και αν ο ασθενής παρουσιάζει σημειολογία στην κλινική νευρολογική εξέταση (βλάβες που αναδεικνύονται στην κλινική απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού δεν είναι απαραίτητες), τότε τίθεται η διάγνωση του κλινικά μεμονωμένου συνδρόμου (Clinically isolated syndrome), με πιθανότητα μετάβασης στη διάγνωση υποτροπιάζουσας διαλείπουσας μορφής ΣκΠ που εξαρτάται από την παρουσία ή απουσία βλαβών στην μαγνητική τομογραφία (Karussis, 2014; Lubin & Reinold, 1996).

Ο ασθενής με διάγνωση CIS, εκδηλώνει ένα (το πρώτο) επεισόδιο με κλινικά συμπτώματα διάρκειας τουλάχιστον 24 ωρών (ώση). Στην περίπτωση της συγκεκριμένης διάγνωσης, η μαγνητική απεικόνιση πιθανόν να εμφανίζει βλάβη περιορισμένη στις περιοχές του εγκεφάλου που σχετίζονται με την τρέχουσα κλινική συμπτωματολογία (στην ΣκΠ εμφανίζονται βλάβες και σε διαφορετικές περιοχές του εγκεφάλου). Σύμφωνα με τα ανανεωμένα κριτήρια 2017, όταν εμφανίζονται ενδείξεις παλαιότερων απομυελινωτικών και φλεγμονωδών βλαβών στην μαγνητική απεικόνιση, ή/και εάν επιβεβαιώνεται η παρουσία ολιγοκλωνικών ζωνών IgG στο ENY, τότε μπορεί να δοθεί διάγνωση ΣκΠ (Thompson, et al., 2018).

Όταν το μεμονωμένο κλινικό επεισόδιο συνοδεύεται από βλάβες στην μαγνητική απεικόνιση όμοιες με αυτές που εμφανίζονται στην ΣκΠ, σε περιοχές του εγκεφάλου αντίστοιχες με την τρέχουσα κλινική συμπτωματολογία, υπάρχει 60-80%

πιθανότητα εμφάνισης νέας ώσης και συνεπώς μεταστροφής της διάγνωσης σε ΣκΠ σε μερικά χρόνια. Όταν το μεμονωμένο κλινικό επεισόδιο δεν συνοδεύεται από βλάβες στην μαγνητική απεικόνιση, τότε υπάρχει 20% πιθανότητα εμφάνισης νέας ώσης και συνεπώς μεταστροφής της διάγνωσης σε ΣκΠ σε μερικά χρόνια.(Thompson, et al., 2018).

Η παρουσία εστιών απομυελίνωσης χωρίς την παρουσία κλινικής συμπτωματολογίας ή σημειολογίας αντιστοιχεί στο «ακτινολογικά μεμονωμένο σύνδρομο» (Radiologically isolated syndrome (Barkhof, 1997; Tindore,et al., 2003).

#### A.1.3.1. Ορισμός της ώσης

Η ώση ή υποτροπή ορίζεται ως επεισόδιο νευρολογικής διαταραχής με αντικειμενικά κλινικά ευρήματα, με ελάχιστη διάρκεια 24 ώρες (Mc Donald et al., 2001). Η αυστηρότητα του ορισμού σχετικά με την αναγκαιότητα ύπαρξης αντικειμενικών κλινικών ευρημάτων αφορά τις περιπτώσεις στις οποίες η αξιολόγηση του συγκεκριμένου επεισοδίου θα κρίνει τη διάγνωση. Μεμονωμένα παροξυσμικά επεισόδια που διαρκούν μικρότερο χρονικό διάστημα, δεν συνιστούν ώση. Σε αντίθεση με τις ώσεις, τα παροξυσμικά συμπτώματα έχουν μικρή διάρκεια, πιθανώς μικρότερη του λεπτού. Μπορεί να εμφανίζονται περιστασιακά ή πολλές φορές την ημέρα. Μερικές φορές εκδηλώνονται καθημερινά για ημέρες ή για εβδομάδες και ακολούθως παύουν. Ίσως το συχνότερο παροξυσμικό σύμπτωμα είναι οι τονικοί μυϊκοί σπασμοί. (Freiha et al., 2020) Παροξυσμικό χαρακτήρα μπορούν επίσης να εμφανίσουν η διπλωπία και οι παραισθησίες.

#### A.1. Διάγνωση

Καθοριστικής σημασίας για τη διάγνωση της ΣΚΠ είναι η τεκμηρίωση της διασποράς των βλαβών και των κλινικών σημείων/συμπτωμάτων στον χώρο και τον χρόνο (Brownlee et al., 2017). Το ιστορικό και η κλινική εξέταση είναι εξαιρετικά σημαντικά για τη διαπίστωση της παρουσίας και χρόνου εμφάνισης των ώσεων, ή/ και των κλινικών συμπτωμάτων που υποδεικνύουν βλάβη λειτουργικών συστημάτων. Οι εργαστηριακές εξετάσεις χρησιμοποιούνται για την πιστοποίηση της παρουσίας

των βλαβών στο ΚΝΣ και είναι: οι εξετάσεις του εγκεφαλονωτιαίου υγρού (ENY), η απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού (MRI) και τα προκλητά δυναμικά (EP).

Σύμφωνα με τα πρόσφατα κριτήρια (McDonald, 2017), τα ευρήματα από το ENY πρέπει να περιλαμβάνουν την παρουσία ολιγοκλωνικών ζωνών IgG, με αύξηση του IgG index ( $>0.6$ ), σε συνδυασμό με την μη παρουσία των ολιγοκλωνικών ζωνών στον ορό. Ωστόσο, η ανεύρεση ολιγοκλωνικών ζωνών, αν και ευαίσθητη για τη νόσο, δεν είναι ειδική για τη ΣΚΠ (Brownlee et al., 2017).

Η απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού (MRI, Magnetic Resonance Imaging) του εγκεφάλου και του νωτιαίου σωλήνα, με έγχυση παραμαγνητικής ουσίας, είναι απαραίτητη για την τεκμηρίωση της διασποράς στον χώρο και στον χρόνο. Στις ακολουθίες T2 και FLAIR της MRI αναδεικνύονται εστίες περικοιλιακά, υποφλοιϊκά, υποσκηνιδιακά ή/και στον νωτιαίο σωλήνα. Η διάμετρος των εστιών πρέπει να είναι άνω των 3mm ενώ χαρακτηριστικό της απομυελίνωσης είναι το ωοειδές σχήμα. Σύμφωνα με τα νέα κριτήρια, οι νέες εστίες μπορεί να βρίσκονται και σε περιοχές του φλοιού, οι εστίες όμως στον φλοιό αναδεικνύονται με διαφορετικές ακολουθίες (κυρίως DIR). Η πρόσληψη παραμαγνητικής ουσίας στις T1 ακολουθίες είναι ενδεικτική ενεργότητας της νόσου και φλεγμονής. Οι «μαύρες τρύπες» (black holes) που διακρίνονται στις T1 ακολουθίες είναι ενδεικτικές παλαιότητας των εστιών λόγω γλοίωσης (Kaunzner, & Gauthier, 2017).

Οι παθολογικές καταγραφές προκλητών δυναμικών σημαίνουν την παρουσία υποκλινικών εστιών στο ΚΝΣ, άρα υποδεικνύουν την παρουσία διασποράς στον χώρο.

Αυτές οι κλινικές, εργαστηριακές και απεικονιστικές πληροφορίες πρέπει να συλλεγούν από τον κλινικό ιατρό ώστε να αποκλειστούν άλλες απομυελινωτικές νόσοι. Ακολούθως πρέπει να εφαρμοστούν τα κριτήρια McDonald 2017 για τη διάγνωση της νόσου.

#### A.1.5. Τα διαγνωστικά κριτήρια McDonald 2017

Η διεθνής επιτροπή για τη διάγνωση της ΣΚΠ επανεξέτασε, το 2016 και το 2017, τα πρόσφατα διαγνωστικά κριτήρια (McDonald 2010), και τα αποτελέσματα των μελετών από τη δημοσίευση των τελευταίων πρόσφατων κριτηρίων και μετά (McDonald 2010), με

σκοπό τη διατύπωση προτάσεων για την επιτάχυνση της διαγνωστικής διαδικασίας και τη μείωση των ποσοστών λανθασμένης διάγνωσης με άλλες απομυελινωτικές νόσους.

***Κεντρικής σημασίας έννοιες αναφορικά με τη διάγνωση, που δεν μεταβάλλονται στα νέα κριτήρια:***

- ✓ Η επαρκής τεκμηρίωση της διασποράς στον χώρο (ΔΣΧω) και στο χρόνο (ΔΣΧρ).
- ✓ Επιβεβαίωση πως δεν υπάρχει καλύτερη εξήγηση για την ερμηνεία των σημείων και των συμπτωμάτων του ασθενούς.
- ✓ Τα κριτήρια εφαρμόζονται και για τους ασθενείς με κλινικά μεμονωμένο σύνδρομο.

***Κεντρικής σημασίας έννοιες αναφορικά με τη διάγνωση, που μεταβάλλονται στα νέα κριτήρια:***

- ✓ Η παρουσία ολιγοκλωνικών ζωνών IgG στο ENY είναι απαραίτητη σε περίπτωση που υπάρχει μια 1 ώση και κλινικές ενδείξεις για 1 ή περισσότερες βλάβες σε ΚΝΣ ή/και νωτιαίο μυελό, και σε περίπτωση που περιγράφεται 1 χρόνος προϊούσας πορείας της ασθένειας και είναι δυνατόν να αντικαταστήσει τη διασπορά των βλαβών στον χρόνο.
- ✓ Τόσο οι συμπτωματικές όσο και οι ασυμπτωματικές βλάβες στην MRI, μπορεί να θεωρηθούν ότι ορίζουν τη διασπορά στο χώρο και το χρόνο.
- ✓ Προστίθενται και οι φλοιϊκές βλάβες, πέραν των παραφλοιϊκών (juxtacortical), στα κριτήρια για τον ορισμό της διασποράς στο χώρο και το χρόνο.

***Επεξηγηματικά:***

- ✓ Η MRI εγκεφάλου είναι απαραίτητη για τη διαγνωστική διαδικασία, εκτός εάν δεν είναι δυνατόν να γίνει. Η MRI σπονδυλικής στήλης γίνεται όταν απαιτούνται επιπλέον στοιχεία για την επιβεβαίωση τη διάγνωσης.
- ✓ Όταν κρίνεται απαραίτητη η παρουσία ολιγοκλωνικών ζωνών IgG στο ENY πρέπει να ελέγχεται και η παρουσία ολιγοκλωνικών ζωνών IgG στον ορό, ώστε να επιβεβαιώνεται πως οι ολιγοκλωνικές ζώνες εντοπίζονται μόνο στο ENY.

- ✓ Κατά τη διάγνωση πρέπει να ορίζεται η μορφή και η πορεία της νόσου. Οι ασθενείς παρακολουθούνται συστηματικά για την πιθανότητα μετάβασης σε διαφορετική μορφή της νόσου.
- ✓ Οι ασθενείς που είχαν διαγνωστεί με τα προηγούμενα McDonald κριτήρια, θα πληρούν επίσης τα κριτήρια για τη διάγνωση ΣΚΠ, όπως μεταρρυθμίστηκαν και σχεδιάστηκαν στα κριτήρια McDonald του 2017.

Αναφορικά με τη διάγνωση του κλινικά μεμονωμένου συνδρόμου, τα κριτήρια McDonald του 2017 παρουσιάζουν μεγαλύτερη ευαισθησία αλλά μικρότερη εγκυρότητα για την πρόβλεψη δεύτερης ώσης, συγκριτικά με τα κριτήρια McDonald 2010. Φαίνεται πως με τα νέα κριτήρια προκύπτει μεγαλύτερος αριθμός διαγνώσεων πιθανής ΣΚΠ σε ασθενείς με λιγότερο ενεργή νόσο (Mescheriakova et al., 2018).

#### Περίληψη των κριτηρίων McDonald 2017 για τη διάγνωση ΣΚΠ

<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Απαιτείται αποκλεισμός άλλων, πιθανών διαγνώσεων</li> <li>✓ Απαιτείται ανάδειξη της διασποράς των βλαβών του ΚΝΣ στον χώρο και τον χρόνο</li> </ul>	
<b>ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ</b>	<b>ΕΠΙΠΡΟΣΘΕΤΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΠΙΣΗΜΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ</b>
<b>Ασθενής με τυπική ώση/ώσεις (ΚΝΣ), ως έναρξη</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 2 ή περισσότερες ώσεις ή κλινικές ενδείξεις για 2 ή περισσότερες βλάβες του ΚΝΣ. Ή</li> <li>▪ 2 ή περισσότερες ώσεις και κλινική ένδειξη για 1 βλάβη, με σαφή στοιχεία από το ιστορικό για προηγούμενη ώση, η οποία περιλαμβάνει βλάβη σε διαφορετική περιοχή του ΚΝΣ</li> </ul>	Κανένα. Η ΔΣΧω και η ΔΣΧρ πληρούνται



<ul style="list-style-type: none"> <li>2 ή περισσότερες ώσεις και κλινική ένδειξη για 1 βλάβη στο ΚΝΣ</li> </ul>	<p>Η ΔΣΧρ αναδεικνύεται από ένα από τα παρακάτω κριτήρια:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-επιπρόσθετη ώση, που εμπλέκει διαφορετικές περιοχές του ΚΝΣ.</li> </ul> <p>1 ή περισσότερες T2 βλάβες ενδεικτικές της ΣΚΠ: περικοιλιακά, φλοιικά, παραφλοιικά, υποσκηνιδιακά, ή στο νωτιαίο μυελό</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>1 ώση και κλινικές ενδείξεις για 2 ή περισσότερες βλάβες</li> </ul>	<p>Η ΔΣΧρ αναδεικνύεται από ένα από τα παρακάτω κριτήρια:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Επιπρόσθετη ώση</li> <li>-Ταυτόχρονη παρουσία ενεργών(που προσλαμβάνουν σκιαγραφικό), και ταυτόχρονα μη ενεργών βλαβών στην MRI,ή νέων T2 βλαβών, ή νέων ενεργών βλαβών στην MRI συγκριτικά με την αρχική απεικόνιση (ανεξαρτήτως του χρονικού διαστήματος από την αρχική απεικόνιση)</li> <li>- παρουσία ολιγοκλωνικών ζωνών IgG στο ENY</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>1 ώση και κλινική ένδειξη για 1 βλάβη</li> </ul>	<p>Η ΔΣΧω αναδεικνύεται από ένα από τα παρακάτω κριτήρια:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-επιπρόσθετη ώση, που εμπλέκει διαφορετικές περιοχές του ΚΝΣ</li> <li>-1 ή περισσότερες τυπικές T2 βλάβες σε 2 ή περισσότερες περιοχές του ΚΝΣ: περικοιλιακά, φλοιικά, παραφλοιικά, υποσκηνιδιακά, ή νωτιαίο μυελό</li> </ul> <p><b>ΚΑΙ</b></p> <p>ΔΣΧρ που αναδεικνύεται από ένα από τα παρακάτω κριτήρια:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-επιπρόσθετη κλινική ώση</li> </ul> <p>Ταυτόχρονη παρουσία ενεργών και μη ενεργών βλαβών τυπικών της ΣΚΠ στην MRI, συγκριτικά με την αρχική απεικόνιση (ανεξαρτήτως του χρονικού διαστήματος από την αρχική απεικόνιση)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- παρουσία ολιγοκλωνικών ζωνών IgG στο ENY</li> </ul>

ασθενής που παρουσιάζει προοδευτική επιδείνωση από την έναρξη της ασθένειας	
1 χρόνος προϊούσας πορείας της ασθένειας (αναδρομικά ή προδρομικά)	<p>ΔΣΧω αναδεικνύεται από τουλάχιστον δυο από τα παρακάτω κριτήρια</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-1 ή περισσότερες τυπικές T2 βλάβες(περικοιλιακά, φλοιϊκά, παραφλοιϊκά, υποσκηνιδιακά)</li> <li>-2 η περισσότερες T2 βλάβες στο νωτιαίο μυελό</li> <li>-παρουσία ολιγοκλωνικών ζωνών IgG στο ENY</li> </ul>

## A.2. Οι νοητικές διαταραχές στην ΣκΠ

Οι νοητικές διαταραχές στην ΣκΠ αγνοήθηκαν αρχικά, με αποτέλεσμα η σχετική βιβλιογραφία να έχει εμφανιστεί και πολλαπλασιαστεί κατά τα τελευταία 25 χρόνια (Santos et al., 2015). Είναι πλέον αναμφίβολο πως οι νοητικές δυσκολίες είναι συχνό χαρακτηριστικό της ΣκΠ, με ποσοστά 40-60% (Benedict et al., 2006; Nourbakhsh et al., 2016; Piras et al., 2003; Rao et al., 1991), και με σημαντική επίδραση στην ποιότητα ζωής των ασθενών, οι οποίοι βρίσκονται συνήθως σε περίοδο ζωής με υψηλές απαιτήσεις δραστηριότητας και νοητικής ικανότητας (Ruet et al., 2013b). Ακολούθως, παρατίθενται οι νοητικές λειτουργίες που διαταράσσονται στην ΣκΠ, με σειρά συχνότητας.

### A.2.1. Ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών

Η ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών είναι ο ρυθμός με τον οποίο γίνεται η αναγνώριση, η διάκριση, η σύνθεση πληροφοριών και η λήψη απόφασης αναφορικά με τις πληροφορίες αυτές. Επίσης, η ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών περιγράφει την ταχύτητα απόκρισης σε οπτικά, κινητικά και ακουστικά ερεθίσματα. Πολλές μελέτες υποστηρίζουν ότι η ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών παρουσιάζει πιο συχνά ελλειμματική επίδοση στην ΣκΠ (20%-60% των ασθενών) (Bergendal et al., 2007; Chiaravalloti & De Luca, 2008; Gulmaraes et al., 2012; Janculiak et al., 2002; Nocentini et al., 2006). Επίσης, υποστηρίζεται ότι η

ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών επιδεινώνεται πρώτη (Parmenter et al., 2007) ενώ μπορεί και να προβλέψει τη συνολική πορεία της νοητικής επίδοσης στην ΣκΠ (Bergendal et al., 2007).

Στις περισσότερες κλινικές νευροψυχολογικές μελέτες η ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών αξιολογείται με τη δοκιμασία Symbol Digit Modalities Test (SDMT) – αν και η δοκιμασία αυτή ελέγχει ταυτόχρονα και άλλες νοητικές λειτουργίες, κυρίως την εναλλαγή προσανατολισμού της προσοχής στο πλαίσιο της οπτικής σάρωσης (οπτικοκινητική συνεργία) και την οπτική συμπτωματική (μη συνειδητή) μάθηση κατά την διαδικασία αντιστοίχισης των συμβόλων με τους αριθμούς (Joy et al., 2003).

Ωστόσο, σε αρκετές πειραματικές μελέτες, χρησιμοποιείται και η μέτρηση του απλού χρόνου αντίδρασης σε δεδομένες πειραματικές συνθήκες (Reaction Time-RT). Αυτή η μέθοδος διασφαλίζει την πιο αμιγή μέτρηση της ταχύτητας επεξεργασίας πληροφοριών.

Οι διαταραχές στην ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών τυπικά συνυπάρχουν με άλλες νοητικές διαταραχές, κυρίως μάθησης και μνήμης (Gaudino et al., 2001; Jankuljack et al., 2002; Lengenfelder et al., 2003) και επιτελικών λειτουργιών (Lengenfelder et al., 2006). Η ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών συσχετίζεται άμεσα με την ενεργό μνήμη (Chiaravalloti & DeLuca, 2008; Gulmaraes et al., 2012). Συγκεκριμένα, η ενεργός μνήμη αφορά την ικανότητα διατήρησης και ταυτόχρονα τη νοητική επεξεργασία πληροφοριών για περιορισμένο χρονικό διάστημα, ενώ η ταχύτητα επεξεργασίας περιγράφει την ταχύτητα με την οποία πραγματοποιείται αυτή η νοητική επεξεργασία (Chiaravalloti & DeLuca, 2008). Οι διαταραχές της ταχύτητας επεξεργασίας πληροφοριών και της ενεργού μνήμης αλληλοεπηρεάζονται αναπόφευκτα. Ενόσω οι απαιτήσεις του έργου της ενεργού μνήμης αυξάνονται, οι δυσκολίες στην ταχύτητα επεξεργασίας αναδεικνύονται περισσότερο (DeLuca et al., 1998; Lengenfelder et al., 2006). Ωστόσο, στις μελέτες που αφορούν την ΣκΠ αναφέρονται πιο συχνά οι διαταραχές της ταχύτητας επεξεργασίας πληροφοριών, παρά της ενεργού μνήμης (DeLuca et al., 2004). Πιθανόν αυτό να οφείλεται στον ανεπαρκή λειτουργικό ορισμό αυτών των νοητικών τομέων, στη δυσκολία επιλογής των κατάλληλων νευροψυχολογικών εργαλείων και στη μη κοινή επιλογή νευροψυχολογικών εργαλείων στις έως τώρα σχετικές μελέτες (Sandry et al., 2019).

### A.2.2.Μνήμη

Οι διαταραχές της βιωματικής μνήμης παρουσιάζουν επίσης μεγάλη συχνότητα στους ασθενείς με ΣκΠ, με ποσοστό που κυμαίνεται στο 33-65% του δείγματος (Gumaraes 2012; Nocentini et al., 2006), ενώ η άδηλη μνήμη δεν εμφανίζει δυσκολίες (Beatty et al, 1990).

Αρχικά, θεωρήθηκε ότι οι διαταραχές μνήμης εντοπίζονται στη λειτουργία της ανάσυρσης της πληροφορίας από την «περιοχή» αποθήκευσης (τους συνειρμικούς φλοιούς) ενώ η κωδικοποίηση και η ικανότητα αποθήκευσης παρέμεναν ανεπηρέαστες (Caine et al., 1986; Rao et al., 1986; Rao et al., 1989). Στη συνέχεια, διάφορες μελέτες πρότειναν ότι οι διαταραχές μνήμης και ανάκλησης, οφείλονται σε δυσλειτουργία της διαδικασίας απόκτησης και τη διαδικασία της αποθήκευσης (παγίωσης) της πληροφορίας (De Luca et al., 1998; Thornton et al., 2002). Μάλιστα, προκύπτει ότι σε αυτό φαίνεται να εμπλέκεται και η ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών: έχει βρεθεί ότι οι ασθενείς με ΣκΠ χρειάζονται περισσότερες επαναλήψεις της πληροφορίας για να φτάσουν ένα προκαθορισμένο κριτήριο μάθησης (π.χ. συγκεκριμένο αριθμό λέξεων). Εφόσον όμως κατακτηθεί το κριτήριο αυτό – μετά από περισσότερες επαναλήψεις από το αναμενόμενο – τότε η ικανότητα ανάσυρσης και αναγνώρισης της νεοαποκτηθείσας πληροφορίας δεν διαφέρει από την επίδοση των φυσιολογικών (De Luca et al., 1994; 1998). Συνεπώς, οι δυσκολίες στην ικανότητα μάθησης φαίνεται να σχετίζονται με τη μειωμένη ταχύτητα επεξεργασίας. Εντούτοις, οι Brissart et al. (2012) αναφέρουν σχετικά με αυτό ότι οι διαταραχές της βιωματικής μνήμης εντοπίζονται στην ανάκληση κατά τα αρχικά στάδια της ΣκΠ, ενώ σε προχωρημένα στάδια της νόσου οι δυσκολίες επεκτείνονται και στην απόκτηση της πληροφορίας (acquisition).

Οι έως τώρα μελέτες είχαν σκοπό να διαφοροποιήσουν τις διαταραχές απόκτησης από τις διαταραχές ανάκλησης της πληροφορίας. Ωστόσο, δεν αποσαφήνισαν επαρκώς πού εστιάζεται η δυσκολία στο στάδιο της απόκτησης της πληροφορίας. Στη σχετική βιβλιογραφία, η απόκτηση (acquisition) της πληροφορίας εκλαμβάνεται ως ένας γενικότερος όρος ο οποίος περιλαμβάνει τόσο τη μεμονωμένη διαδικασία κωδίκευσης, όσο και τη διαδικασία της κωδίκευσης ταυτόχρονα με τη διαδικασία της παγίωσης (Chiaravalloti, Balzano, Moore & De Luca, 2009).

Η διαδικασία της κωδίκευσης μπορεί να οριστεί ως η καταγραφή των πληροφοριών του περιβάλλοντος από τα αισθητήρια όργανα στο κεντρικό νευρικό σύστημα και επίσης η εισροή τους στην βραχύχρονη, και την ενεργό μνήμη όπου γίνεται η επεξεργασία τους. Τη διαδικασία αυτή ακολουθεί η διαδικασία παγίωσης, με σκοπό την διατήρηση των πληροφοριών. Η παγίωση είναι μια χρονοβόρα διαδικασία που περιλαμβάνει τη σταθεροποίηση και ισχυροποίηση των κωδικοποιημένων πληροφοριών σε μνημονικές αναπαραστάσεις (Ricker, 2015). Τα νευροβιολογικά μοντέλα της παγίωσης υποδεικνύουν ότι διακρίνεται σε δυο διαδικασίες, την παγίωση σε κυτταρικό επίπεδο και την παγίωση σε επίπεδο συστημάτων (systems consolidation).

Το κυτταρικό επίπεδο συνίσταται κυρίως στη διαδικασία της μακρόχρονης ενδυνάμωσης (Long Term Potentiation) στις εκάστοτε νευρωνικές συνάψεις (Bliss & Lomo, 1973). Η σύνθεση πρωτεϊνών και οι μετασυναπτικές αλλαγές προϋποθέτουν κατάλληλο επίπεδο διέγερσης από τον προσυναπτικό νευρώνα. Είναι μια διαδικασία σταθεροποίησης που συμβαίνει μετά την κωδίκευση, διαρκεί λίγες ώρες και θεωρείται ότι σχετίζεται σημαντικά με τον ιππόκαμπο (Dewar, Cowan, & Della Salla 2010; Genzel & Wixted, 2017; McGaugh 2000; Wixted & Cai, 2013). Βρίσκεται στο ενδιάμεσο στάδιο ανάμεσα στην κωδίκευση της πληροφορίας και την παγίωση σε επίπεδο συστημάτων. Η παγίωση σε επίπεδο συστημάτων είναι μια πιο μακρόχρονη διαδικασία και αφορά τη σταθεροποίηση των μνημονικών αναπαραστάσεων στους συνειρμικούς φλοιούς, ανεξάρτητα πλέον από την δράση του ιππόκαμπου (Dewar, Cowan, et al., 2010; Frankland & Bontempi, 2005; Genzel & Wixted, 2017; McGaugh, 2000; Wang & Morris, 2010; Wixted & Cai, 2013). Η παγίωση σε επίπεδο συστημάτων αναφέρεται περισσότερο στο στάδιο της αποθήκευσης πληροφοριών.

Οι βλάβες του ιπποκάμπου είναι συχνές στην ΣκΠ (Geurts et al., 2007; Papadopoulos et al., 2009; Roosendaal et al., 2008) και αφορούν ατροφία, μείωση της συναπτικής πυκνότητας και αλλαγές στο γλουταματεργικό σύστημα (Dutta et al., 2011). Σχετίζονται με τα ελλείμματα σε δοκιμασίες μνήμης (Muhlert et al., 2014; Sacco et al., 2015; Summowski et al., 2018).

Οι περισσότερες και πιο πρόσφατες μελέτες αφορούν τη λεκτική μάθηση/μνήμη. Εντούτοις, διαταραχές παρατηρούνται και στην οπτική μάθηση/μνήμη (Berriigan et al., 2013). Μάλιστα, έχει διαπιστωθεί ότι εμφανίζονται νωρίτερα στην πορεία της ΣκΠ από ό,τι οι διαταραχές της λεκτικής μάθησης (Feinstein, 1992; Potagas, 2008).

### A.2.3. Ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών, ενεργός μνήμη και διαταραχές μνήμης

Η επιβράδυνση της ταχύτητας επεξεργασίας πληροφοριών είναι κοινό χαρακτηριστικό της ΣκΠ, σε όλους τους υπότυπους (Archibald & Fisk, 2000; Bergendal et al., 2007; Chiaravalloti & De Luca, 2008; Costa, Genova, DeLuca, & Chiaravalloti, 2017; DeLuca et al., 2004; Gulmaraes et al., 2012; Janculiak et al., 2002; Litvan, Grafman, Vendrell, & Martinez, 1988; Nocentini et al., 2006) και φαίνεται πως καθορίζει τη συνολική νοητική επίδοση στους ασθενείς με ΣκΠ (De Luca et al., 1999). Η συσχέτιση μεταξύ της ταχύτητας επεξεργασίας πληροφοριών και της λεκτικής μνήμης είναι ασαφής διότι εξαρτάται από τις δοκιμασίες που χρησιμοποιούνται. Η απλή δοκιμασία ταχύτητας επεξεργασίας, η μέτρηση του απλού χρόνου αντίδρασης σε δεδομένες πειραματικές συνθήκες (Reaction Time-RT), είναι ο πιο σαφής δείκτης της ταχύτητας επεξεργασίας πληροφοριών και δεν συσχετίζεται με τη λεκτική μνήμη σε όσες μελέτες έχει διερευνηθεί (Berrigan et al., 2013; Chiaravalloti et al., 2003; Sandry et al., 2019). Ωστόσο, οι σύνθετες δοκιμασίες ταχύτητας επεξεργασίας πληροφοριών, όπως οι σύνθετες δοκιμασίες χρόνου αντίδρασης (πχ Go/No Go tasks, όπου οι συμμετέχοντες αντιδρούν σε ένα ερέθισμα, αλλά όχι σε ένα άλλο) και η δοκιμασία Symbol Digit Modalities Test (SDMT), συσχετίζονται σημαντικά με την επίδοση σε δοκιμασίες μάθησης/μνήμης (Berrigan et al., 2013; Chiaravalloti, et al., 2003; Drew et al., 2008; Sandry et al., 2019). Η συσχέτιση αυτή πιθανώς οφείλεται στο γεγονός πως τόσο οι σύνθετες δοκιμασίες ταχύτητας επεξεργασίας πληροφοριών όσο και η πρόσληψη της πληροφορίας για την εκμάθησή της, βασίζονται σε νοητικές διεργασίες που έχουν να κάνουν με την επεξεργασία της πληροφορίας. Δηλαδή σε διεργασίες σύνθετης προσοχής και ενεργού μνήμης.

Έτσι, και η επίδοση στη δοκιμασία Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT), ως συχνό μέσο αξιολόγησης της ενεργού μνήμης, έχει βρεθεί να σχετίζεται με τη λεκτική ανάκληση (Litvan et al., 1988) και με το συνολικό αριθμό των επαναλήψεων που απαιτούνται ώστε να επιτευχθεί η άμεση ανάκληση μιας λίστας λέξεων (De Luca et al., 1994) σε ασθενείς με ΣκΠ.

Όμως, η επίδοση στη δοκιμασία Symbol Digit Modality Test (SDMT), ως συχνό μέσο αξιολόγησης σύνθετης ταχύτητας επεξεργασίας πληροφοριών, συσχετίζεται πολύ πιο συστηματικά με δοκιμασίες λεκτικής κυρίως κωδικοποίησης/εκμάθησης

(Berrigan et al., 2013; Chiaravalloti et al., 2003 ; Sandry et al., 2019) και βραχύχρονης λεκτικής μνήμης (Chiaravalloti 2013; Olivares 2005) στην ΣκΠ. Εν τούτοις, η δοκιμασία αυτή προσμετρά και οπτικοκινητική ανίχνευση, σύνθετη οπτική προσοχή και άδηλη οπτική μνήμη, πέραν της ταχύτητας επεξεργασίας νεοεισερχόμενων οπτικών πληροφοριών (Joy et al., 2003). Το ίδιο μη ειδική είναι και η δοκιμασία Paced Auditory Serial Attention Test (PASAT), στην οποία η επίδοση εξαρτάται σε σημαντικό βαθμό και από την ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών (Diehr et al., 1998; Lockwood et al., 2004), πέρα από τη λειτουργία της ενεργού μνήμης.

Σχετικά με την πρόσληψη της πληροφορίας για την εκμάθησή της, αναφέρεται πως η πληροφορία πρέπει να εισαχθεί αρχικά στην ενεργό μνήμη για να κωδικοποιηθεί και να γίνει περαιτέρω η επεξεργασία της. Η ενεργός μνήμη αφορά τη διατήρηση στο παρόν και την ταυτόχρονη επεξεργασία ενός περιορισμένου ποσού πληροφοριών (Baddeley, 2012; Baddeley & Hitch, 1974; Cowan et al., 2005). Η διάσταση της διατήρησης στο παρόν της υπό επεξεργασία πληροφορίας αφορά την χωρητικότητα της ενεργού μνήμης, ταυτίζεται στην ουσία με την χωρητικότητα της βραχύχρονης μνήμης, και έχει βρεθεί ότι έχει εύρος  $7 \pm 2$  στοιχεία (Miller et al., 1956). Ακολούθως, η διάσταση της επεξεργασίας της πληροφορίας διευκολύνει την ικανότητα παγίωσης-αποθήκευσης της πληροφορίας στη μακροπρόθεσμη μνήμη, αφού κατά την επεξεργασία η πληροφορία συνδέεται με τα ήδη υπάρχοντα νοητικά δίκτυα, για την καταγραφή της στους συνειρμικούς φλοιούς.

Στο πλαίσιο μιας τέτοιας δομής της λειτουργίας της ενεργού μνήμης, μπορούν να προταθούν τρεις υποθέσεις για τη σχέση της ενεργού μνήμης με την ικανότητα παγίωσης. Η πρώτη είναι πως η διαταραχή παγίωσης οφείλεται σε περιορισμένη χωρητικότητα του εύρους της άμεσης μνήμης (διάσταση της βραχυπρόθεσμης μνήμης κατά την οποία γίνεται απλή διατήρηση της πληροφορίας πριν μεταβεί στην ενεργό μνήμη) . Η δεύτερη είναι πως η διαταραχή ικανότητας παγίωσης οφείλεται σε ανεπαρκή επεξεργασία της πληροφορίας κατά την αποθήκευσή της στη μακροπρόθεσμη μνήμη (δράση η οποία ορίζει την διάσταση της ενεργού μνήμης). Η τρίτη υπόθεση είναι πως και οι δυο παραπάνω παράμετροι συμβάλλουν εξ ίσου στη διαταραχή μνήμης.

Για να διερευνήσουν αυτές τις υποθέσεις, οι Sandry et al. (2019) διέκριναν τις λέξεις που ανακλήθηκαν άμεσα (immediate recall) κατά την διαδικασία εκμάθησης τριών λιστών λέξεων, σε δυο κατηγορίες: λέξεις που ανασύρθηκαν από την διάσταση της

βραχυπρόθεσμης μνήμης, και λέξεις που ανασύρθηκαν από την διάσταση της ενεργού μνήμης. Η διάκριση αυτή βασίζεται σε σχετική πειραματική διαδικασία που σχεδίασαν οι Tulving & Colotla (1970): Στο πείραμα αυτό, κάθε ανακαλούμενη λέξη χαρακτηριζόταν ως προερχόμενη από την βραχυπρόθεσμη ή την ενεργό μνήμη με βάση το εύρος του διαστήματος ανάκλησης της λέξης εντός της πρώτης επανάληψης της λίστας. Το διάστημα αυτό, για κάθε συγκεκριμένη λέξη, ορίζεται ως «ο αριθμός των παρουσιάσεων και ανακλήσεων των άλλων λέξεων που παρεμβάλλονται μεταξύ της παρουσίας και ανάκλησης της δεδομένης λέξης». Έτσι, αν μια λίστα περιλαμβάνει τα στοιχεία –λέξεις Α, Β, Γ, Δ, και Ε, (με αυτή τη συγκεκριμένη σειρά), και ο συμμετέχων ανακαλεί τα στοιχεία Ε, Γ, και Δ, με αυτή τη σειρά, τότε το εύρος του διαστήματος ανάκλησης για την κάθε λέξη είναι 0, 3, και 3 αντίστοιχα. Οι λέξεις με εύρος διαστήματος ανάκλησης 7 ή λιγότερο, προέρχονται από τη διάσταση της βραχυπρόθεσμης μνήμης κατά το οποίο γίνεται απλή διατήρηση της πληροφορίας. Οι λέξεις με εύρος διαστήματος ανάκλησης μεγαλύτερο από 7 προέρχονται από τη διάσταση της επεξεργασίας της πληροφορίας (ενεργός μνήμη).

Οι δυο ομάδες των ασθενών με διαταραχή στην καθυστερημένη ανάκληση, και οι ασθενείς με φυσιολογική ικανότητα ανάκλησης, συγκρίθηκαν μεταξύ τους ως προς τον αριθμό των λέξεων που ανασύρθηκαν από την βραχυπρόθεσμη μνήμη, και τον αριθμό των λέξεων που ανασύρθηκαν από την ενεργό μνήμη, κατά την διαδικασία εκμάθησης της λίστας (δηλαδή κατά την άμεση ανάκληση της λίστας λέξεων). Οι δυο ομάδες δεν διέφεραν σημαντικά ως προς τον αριθμό των λέξεων που ανασύρθηκαν από την βραχυπρόθεσμη μνήμη, κατά την διαδικασία εκμάθησης της λίστας. Όμως, η ομάδα των ασθενών με διαταραχή στην καθυστερημένη ανάκληση, είχε σημαντικά λιγότερες λέξεις από την ομάδα των ασθενών με φυσιολογική ικανότητα καθυστερημένης ανάκλησης, σε ότι αφορά τον αριθμό των λέξεων που ανασύρθηκαν από την διάσταση της ενεργού μνήμης, κατά την διαδικασία εκμάθησης της λίστας.

Αυτό το εύρημα μπορεί να ερμηνευτεί ως συμβολή της περιορισμένης ικανότητας επεξεργασίας στη διαταραχή μνήμης στους ασθενείς με ΣκΠ, και όχι του περιορισμένου εύρους/χωρητικότητας της βραχυπρόθεσμης μνήμης.

Στη μελέτη των Gmeindl & Courtney (2012) διερευνήθηκε η πιθανή συμβολή των επιτελικών λειτουργιών (εκούσια εναλλαγή οπτικής προσοχής) εξειδικευμένα στην οπτική ενεργό μνήμη σε ασθενείς με ΣκΠ, συγκριτικά με ομάδα υγιών μαρτύρων.



Χρησιμοποίησαν 3 δοκιμασίες, που πιθανόν να συμβάλλουν διαφορετικά στην τελική επίδοση της οπτικής ενεργού μνήμης, για κάθε μια από τις δυο ομάδες (1) ανάκληση της σειράς των οπτικών ερεθισμάτων (2) ανάκληση των ίδιων των ερεθισμάτων (3) εμφάνιση μη σχετικών (διασπαστικών) ερεθισμάτων κατά την παρουσίαση των ερεθισμάτων στόχων και, στη συνέχεια, εκούσια αλλαγή οπτικής προσοχής από το διασπαστικό ερέθισμα προς το ερέθισμα στόχο. Η ομάδα των ασθενών είχε σημαντικά χαμηλότερη επίδοση στην οπτική ενεργό μνήμη από την ομάδα των υγιών μαρτύρων. Ωστόσο, οι δυο ομάδες δεν διέφεραν σημαντικά ούτε στην ανάκληση των ίδιων των οπτικών ερεθισμάτων (που σημαίνει ότι το εύρος της χωρητικότητας της άμεσης μνήμης είναι επαρκές) ούτε στην ανάκληση της σειράς των ερεθισμάτων (που σημαίνει ότι η σύνθετη επεξεργασία της πληροφορίας είναι επίσης φυσιολογική). Επίσης, η ταχύτητα επεξεργασίας της οπτικής πληροφορίας σχετιζόταν σημαντικά με την ενεργό μνήμη και στις δυο ομάδες (ομάδα ΣκΠ και ομάδα υγιών μαρτύρων). Στην τρίτη πειραματική συνθήκη της μελέτης διαπιστώθηκε ότι οι ασθενείς με ΣκΠ χρειάζονται διπλάσιο χρόνο από την ομάδα των υγιών μαρτύρων για την εκούσια αλλαγή της οπτικής προσοχής από το διασπαστικό ερέθισμα προς το ερέθισμα στόχο. Επομένως, φαίνεται ότι η χαμηλή ταχύτητα εκούσιας αλλαγής της οπτικής προσοχής προς το ερέθισμα στόχο, συμβάλλει στις διαταραχές οπτικής ενεργού μνήμης στη μελέτη αυτή.

Το σύνολο των παραπάνω αποτελεσμάτων προτείνουν ένα πιθανό πλαίσιο ερμηνείας των διαταραχών οπτικής μάθησης στην ΣκΠ, που βασίζεται στη διαμόρφωση ελλειμματικών οπτικών αναπαραστάσεων στο έδαφος δυσκολιών της ενεργού μνήμης. Οι δυσκολίες αυτές στην ενεργό μνήμη οφείλονται στην σημαντική επιβράδυνση του ρυθμού εναλλαγής εκούσιας οπτικής προσοχής και επιτελικών λειτουργιών, κατά την διαδικασία επεξεργασίας των οπτικών πληροφοριών. .

#### A.2.4.Προσοχή

Η προσοχή είναι μια σύνθετη έννοια, που περιλαμβάνει διαφορετικές λειτουργίες (εγρήγορση, εστίαση προσοχής, επιλεκτική προσοχή, διατήρηση προσοχής, εναλλαγή προσοχής). Με αυτή την κατηγοριοποίηση, η σύνθετη προσοχή προσομοιάζει ως ένα βαθμό στην ενεργό μνήμη, όμως οι διεργασίες που τελούνται σε δοκιμασίες σύνθετης προσοχής δεν περιλαμβάνουν τη διάσταση

της συγκράτησης των πληροφοριών στη βραχυπρόθεσμη μνήμη, ώστε να είναι εφικτή η περαιτέρω σύνθετη επεξεργασία. Επίσης δεν περιλαμβάνουν τον συντονισμένο επιτελικό έλεγχο του σχεδιασμού και ολοκλήρωσης ενός νοητικού έργου.

Διαταραχές προσοχής παρατηρούνται στο 12-25% των ασθενών με ΣκΠ (Grzegorski & Losy 2017; Gumaraes 2012). Συνήθως, βρίσκεται επηρεασμένη η επίδοση σε δοκιμασίες σύνθετης προσοχής (π.χ. δοκιμασίες εναλλασσόμενης προσοχής) (Gumaraes 2012; Winkelmann et al., 2007), περισσότερο σε ασθενείς που βρίσκονται στο στάδιο της δευτεροπαθούς προϊούσας μορφής (Chiarravalloti & De Luca, 2008). Επίσης, μερικές φορές βρίσκεται διαταραγμένη και η ικανότητα διατήρησης της προσοχής (McCarthy et al., 2005) ενώ έχει διαπιστωθεί ελλειμματική και η επιλεκτική προσοχή (Adler & Lembach, 2015).

Η αξιολόγηση αυτού του νοητικού τομέα, παρουσιάζει αρκετή δυσκολία: η προσοχή, είναι άρρηκτα συνδεδεμένη με άλλους νοητικούς τομείς, όπως η ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών και η ενεργός μνήμη. Συνεπώς είναι δυσχερής η διάκριση της επίδρασης του κάθε νοητικού τομέα στην τελική επίδοση της εκάστοτε δοκιμασίας που ελέγχει την προσοχή (Kujala et al., 1995). Επίσης, η κόπωση (που εμφανίζει πολύ υψηλή συχνότητα στην ΣκΠ), φαίνεται να επιδρά σημαντικά στην προσοχή (Winkelmann et al., 2007). Σύμφωνα με πρόσφατες μελέτες, φαίνεται πως η φαιά ουσία του θαλάμου είναι αυτή που σχετίζεται πιο σημαντικά με την επίδοση σε δοκιμασίες προσοχής στην ΣκΠ (Bisseco et al., 2017).

#### A.2.5. Επιτελικές λειτουργίες

Οι επιτελικές λειτουργίες περιλαμβάνουν όλες τις νοητικές δεξιότητες που είναι καθοριστικές για τη σύνθετη στοχοκατευθυνόμενη συμπεριφορά και για την ικανότητα προσαρμογής σε μεταβολές στον σχεδιασμό έργου (Loring, 1999). Συγκεκριμένα, περιλαμβάνονται η ικανότητα συλλογισμού, λεκτικής λογικής αφαιρετικής σκέψης, οργάνωσης σχεδίου δράσης βάσει ορθής στρατηγικής και επαρκούς νοητικής ευελιξίας (εναλλαγή προβλεπόμενων μοτίβων) για την ολοκλήρωση του νοητικού έργου.

Οι επιτελικές λειτουργίες πλήττονται λιγότερο συχνά (στο 17%) από ότι η ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών και η μνήμη (Barget et al., 2002, Bobholz et al., 2003; Brassington et al., 1998; Rao, 1991). Ειδικά όμως, οι επιδόσεις σε δοκιμασίες λεκτικής ευφράδειας, που μετρούν και επιτελικές λειτουργίες, παρουσιάζονται συχνά ελλειμματικές στην ΣκΠ, σε βαθμό που μπορούν να

χρησιμοποιηθούν ως δείκτες παρουσίας γενικότερων νοητικών διαταραχών στη νόσο, με υψηλή ευαισθησία, ανάλογη με την αντίστοιχη ευαισθησία της δοκιμασίας Symbol Digit Modalities Test (Henry et al., 2006; Shao et al., 2014). Συγκεκριμένα, οι δοκιμασίες που ελέγχουν την εκούσια παραγωγή λεκτικού συνειρμικού υλικού βάσει φωνολογικών ή σημασιολογικών υποδείξεων αξιολογούν σε σημαντικό βαθμό την ικανότητα αναστολής αυθόρμητης απόκρισης, την ικανότητα διαρκούς ελέγχου/ενημερότητας για τις λέξεις που έχουν ήδη ειπωθεί, την ικανότητα πρόσβασης/ανάσυρσης της κατάλληλης λέξης από το σημασιακό λεξικό και τη διατήρηση επαρκούς λεξιλογίου (Shao et al., 2014). Επομένως, ο επιτελικός χαρακτήρας των δοκιμασιών λεκτικής ευφράδειας, αφορά ειδικά τις λειτουργίες που υποστηρίζουν τη σύνθετη προσοχή και την ενεργό μνήμη και λιγότερο την αφαιρετική ικανότητα, την συλλογιστική και την επιλογή στρατηγικής, που πλήττονται λιγότερο συχνά στην ΣκΠ (Gulmaraes et al., 2011).

#### A.2.6. Οπτική αντίληψη

Η ικανότητα οπτικής αντίληψης αναφέρεται στην ορθή αναγνώριση ενός οπτικού ερεθίσματος ως αποτέλεσμα ακριβούς πρόσληψης των χαρακτηριστικών-στοιχείων που απαρτίζουν το ερέθισμα (Chiarravalloti & De Luca, 2008). Αν και στην ΣκΠ υπάρχουν πολύ συχνά δυσκολίες στο επίπεδο της αισθητηριακής οπτικής πρόσληψης λόγω οπτικής νευρίτιδας (Vleugels et al., 2000), οι αμιγείς διαταραχές των οπτικών λειτουργιών, σε επίπεδο νοητικής επεξεργασίας είναι λιγότερο συχνές από όλους τους προαναφερθέντες νοητικούς τομείς (Vleugels et al., 2000). Ωστόσο, δεν έχουν γίνει έως τώρα πολλές μελέτες που να αφορούν το θέμα αυτό. Σε μια σχετικά πρόσφατη μελέτη (Lopes et al., 2016), διερευνήθηκε η επίδραση της ταχύτητας πρόσληψης οπτικών πληροφοριών, στην ταχύτητα νοητικής επεξεργασίας, χρησιμοποιώντας δυο πειραματικές δοκιμασίες: Στη μια δοκιμασία παρουσιάζονταν δυο μάρκες μπάρες σε μια οθόνη, είτε ταυτόχρονα, είτε ετεροχρονισμένα, σε σταδιακά αυξανόμενα χρονικά διαστήματα (20, 30, 50, 120, 180, 250 χιλιοστά του δευτερολέπτου). Οι συμμετέχοντες έπρεπε να επιλέξουν ποια μπάρα εμφανίστηκε πρώτη. Στη δεύτερη δοκιμασία παρουσιάζονταν αρχικά δυο ερεθίσματα στόχοι, ένα πρόσωπο και ένα σπίτι. Ακολούθως, εμφανίζονταν στην οθόνη σειρές σπιτιών και προσώπων, σε σταδιακά αυξανόμενα χρονικά ρυθμό(για 52, 104156, 208, και 390 χιλιοστά του δευτερολέπτου για κάθε

προβαλλόμενη εικόνα), και οι συμμετέχοντες έπρεπε να αναγνωρίσουν αν στην κάθε σειρά εμφανίζονταν το πρόσωπο-στόχος ή το σπίτι-στόχος.

Οι ασθενείς με διαταραχή της επίδοσης (-1,5 sd) στη δοκιμασία SDMT (που διεξάχθηκε προ των πειραμάτων), χρειάζονταν μεγαλύτερο χρονικό διάστημα ανάμεσα στις δυο εμφανιζόμενες μπάρες (πείραμα 1), και περισσότερο χρόνο παρουσίασης των σειρών προσώπων και σπιτιών (πείραμα 2), για να πετύχουν το 70% των σωστών αποκρίσεων, συγκριτικά με τους ασθενείς που είχαν φυσιολογική επίδοση στην δοκιμασία SDMT. Επίσης, η επίδοση στη δοκιμασία SDMT συσχετιζόταν με το χρόνο (διάστημα μεταξύ της εμφάνισης της πρώτης και της δεύτερης μπάρας-πείραμα 1, και το ρυθμό εμφάνισης των σειρών προσώπων και σπιτιών-πείραμα 2) για την επίτευξη του ποσού του 70% των σωστών αποκρίσεων. Τα αποτελέσματα αυτά υποστηρίζουν ότι τα χρονικά όρια που επιβάλλει το οπτικό σύστημα, επιδρούν σημαντικά στις διαταραχές επεξεργασίας πληροφοριών στην ΣκΠ (Lopes et al., 2016).

#### A.2.7. Θεωρία του Νου – ΣΚΠ

Η κοινωνική νόηση περιγράφει τον τρόπο πρόσληψης, κωδικοποίησης, αποθήκευσης και διαχείρισης πληροφοριών που αφορούν τους άλλους και τον εαυτό (Green et al., 2015). Η κοινωνική νόηση είναι πολυδιάστατη και περιλαμβάνει κυρίως τις εννοιολογικές δομές της Ενσυναίσθησης και της Θεωρίας του Νου (Green et al., 2008, 2015).

Η Ενσυναίσθηση ως κεντρική δομή της κοινωνικής νόησης αναφέρεται στην ικανότητα να κατανοεί κανείς και να αναγνωρίζει την ψυχική/νοητική (mental) και τη συναισθηματική κατάσταση των άλλων, καθώς επίσης και την ικανότητα να μοιράζεται τα συναισθήματα των άλλων (Henry et al., 2016). Σε αυτήν εντάσσονται πολλά στοιχεία από τους συγκινησιακούς και τους νοητικούς τομείς. Η Ενσυναίσθηση ορίζεται ως συναισθηματική και περιγράφει το «νοιώθω αυτό που νοιώθεις» και ως νοητική και περιγράφει το «καταλαβαίνω τι νοιώθεις» (Wondra & Ellsworth 2015; Bartochowski et al., 2018; Chen J. 2018). Η Θεωρία του Νου, αναφέρεται στην ικανότητα να αποδίδονται ψυχικές/νοητικές καταστάσεις (πεποιθήσεις, προθέσεις, επιθυμίες) σε άλλους, και αυτές να χρησιμοποιούνται για την κατανόηση και πρόβλεψη της συμπεριφοράς των άλλων (McDonald & Flanagan,

(2004; Leppanen et al., 2018). Όπως η έννοια της Ενσυναίσθησης, έτσι και η έννοια της Θεωρίας του Νου, μπορεί επίσης να διακριθεί σε συναισθηματικό και νοητικό στοιχείο (Yi et al, 2020). Το συναισθηματικό στοιχείο της Θεωρίας του Νου, αναφέρεται στην ικανότητα να κατανοεί κανείς την συναισθηματική κατάσταση των άλλων, και το νοητικό στοιχείο αναφέρεται στην ικανότητα να συμπεραίνει τις σκέψεις, προθέσεις και πεποιθήσεις των άλλων (Heitz et al., 2016). Πρόσφατα έχουν γίνει μελέτες που αξιολογούν την ικανότητα Ενσυναίσθησης σε ασθενείς με ΣκΠ, αλλά τα αποτελέσματα δεν συγκλίνουν: Π.χ. οι Realmuto et al., (25), και οι Hiele et al.,(van der Hiele, 2020) δεν βρήκαν διαφορές μεταξύ των ασθενών με ΣκΠ, και της ομάδας υγιών μαρτύρων, σε ότι αφορά την Ενσυναίσθηση. Όμως, οι Kreamer et al.,(2013) βρήκαν μέτριο βαθμό αλλοίωσης της ικανότητας Ενσυναίσθησης στους ασθενείς με ΣκΠ, συγκριτικά με την ομάδα των υγιών. Οι αντιθέσεις πάντως στα συγκεκριμένα αποτελέσματα πιθανώς να σχετίζονται με το μικρό αριθμό συμμετεχόντων σε αυτές τις μελέτες

Η έννοια της νοητικής Ενσυναίσθησης, και η συναισθηματική διάσταση της έννοιας της Θεωρίας του Νου, είναι συχνά δύσκολο να διακριθούν σε επίπεδο συμπεριφορικής αξιολόγησης, αφού και οι δυο περιλαμβάνουν απόδοση συναισθηματικής κατάστασης στους άλλους ((Bensalah et al., 2016)). Επιπλέον συχνά παρατηρείται ένας βαθμός αλληλοεπικάλυψης σε επίπεδο νευρωνικών δικτύων μεταξύ της νοητικής Ενσυναίσθησης, και της συναισθηματικής διάστασης της Θεωρίας του Νου (Shamay et al., 2009; Preckel, et al.,2018).

Τα ελλείμματα κοινωνικής νόησης συσχετίζονται επίσης σημαντικά με την βαρύτητα των καταθλιπτικών και των αγχωδών συμπτωμάτων, στην σχιζοφρένεια, την κατάθλιψη και την ψυχογενή ανορεξία αντιστοίχως (Achim et al., 2013; Bora& Berk, 2016). Δύο πρόσφατες μετααναλύσεις (Cotter et al., 2016, Bora et al, 2016 ) διερεύνησαν διαφορές σε αξιολογήσεις της Θεωρίας του Νου σε ασθενείς με ΣκΠ συγκριτικά με ομάδες υγιών. Στις μελέτες που περιλήφθηκαν και στις δυο μετααναλύσεις, χρησιμοποιείται η συνολική βαθμολογία, αθροιστικά για το συναισθηματικό και νοητικό μέρος της εννοιολογικής δομής της Θεωρίας του Νου. Με βάση αυτές τις συνολικές βαθμολογίες βρέθηκε ότι οι ασθενείς με ΣκΠ, παρουσιάζουν ελλείμματα στην επίδοση στις αξιολογήσεις της Θεωρίας του Νου. Έτσι δεν είναι σαφές σε ποια διάσταση (νοητική ή/και συναισθηματική) αποδίδονται τα ελλείμματα.

Μια ακόμα πολύ πρόσφατη μεταανάλυση (Lin et al., 2021), διερευνά τις διαστάσεις της κοινωνικής νόησης σε ασθενείς με ΣκΠ, διακριτά για την νοητική και συναισθηματική διάσταση της Ενσυναίσθησης και της Θεωρίας του Νου αντίστοιχα, και διακριτά για ασθενείς με διαλείπουσα και προοδευτική μορφή της νόσου. Η μεταανάλυση αυτή περιλαμβάνει 33 μελέτες, με πληθυσμούς ασθενών με ΣκΠ και υγιείς μάρτυρες.

Σε ό,τι αφορά τη συνολική αξιολόγηση της Θεωρίας του Νου, και της συνολικής αξιολόγησης της ενσυναίσθησης, οι ασθενείς με ΣκΠ, παρουσιάζουν μέτριο επίπεδο ελλειμματικής επίδοσης συγκριτικά με τους υγιείς. Σε ό,τι αφορά την νοητική διάσταση της Θεωρίας του Νου, και τις αλληλεπικαλυπτόμενες έννοιες της νοητικής Ενσυναίσθησης / συναισθηματικής διάστασης της Θεωρίας του Νου (συνολικά), οι ασθενείς με ΣκΠ, παρουσιάζουν επίσης μέτριο επίπεδο ελλειμματικής επίδοσης συγκριτικά με τους υγιείς. Σε ό,τι αφορά την συναισθηματική διάσταση της Ενσυναίσθησης, δεν παρατηρούνται διαφορές μεταξύ ασθενών και υγιών μαρτύρων. Δεν υπήρχε επίσης σημαντική διαφορά ως προς τις μετρήσεις αυτές μεταξύ των ασθενών με υποτροπιάζουσα διαλείπουσα και με προοδευτική μορφή ΣκΠ.

Τα αποτελέσματα αυτά υποστηρίζουν προηγούμενη βιβλιογραφία που αναφέρει πως η νοητική και συναισθηματική διάσταση της Ενσυναίσθησης είναι διακριτές με την έννοια των διαφορετικών απαιτήσεων επεξεργασίας (Gleichgerrcht et al., 2015; Golde et al., 2020; Patil et al., 2017, ). Συγκεκριμένα, η νοητική διάσταση της Ενσυναίσθησης,/συναισθηματική διάσταση της Θεωρίας του Νου, απαιτεί την επιστράτευση της προσοχής, και είναι διαδικασία αργή και κοπιαστική. Αντίθετα, η συναισθηματική διάσταση της Ενσυναίσθησης προϋποθέτει απλώς το βασικό επίπεδο ενεργής συνειδητότητας, και είναι αυτόματη και αυθόρμητη διαδικασία (Yu,& Chou, 2018). Επομένως αυτές οι δυο υποκατηγορίες , παρουσιάζουν διαφορετικό επίπεδο πρόκλησης για τους ασθενείς με ΣκΠ: Αφού η συναισθηματική Ενσυναίσθηση έχει μικρές νοητικές απαιτήσεις, αναμένεται να διατηρείται φυσιολογική σε ασθενείς με ΣκΠ. Αυτό ακριβώς το φαινόμενο αποσύνδεσης έχει παρατηρηθεί και σε μελέτες που αφορούν την άνοια τύπου Alzheimer (Demichelis et al., 2020), και τη νόσο Parkinson Coundouris et al., 2020).

#### A.2.8. Νοητικές διαταραχές σε διαφορετικούς υπότυπους ή/και παρουσία διαφορετικών φαινότυπων

Έχει πλέον θεωρηθεί δεδομένο ότι σε όλους τους υπότυπους της ΣκΠ είναι πιθανόν να εμφανιστούν νοητικές διαταραχές. Στον κάθε υπότυπο εκδηλώνονται νοητικές διαταραχές σε διαφορετικό ποσοστό: μεγαλύτερο ποσοστό παρατηρείται στους ασθενείς με δευτεροπαθώς προϊούσα μορφή και ακολουθεί η πρωτοπαθώς προϊούσα μορφή, η οποία δεν διαφέρει σημαντικά από την υποτροπιάζουσα διαλείπουσα μορφή. Μικρότερη συχνότητα νοητικών διαταραχών και από τους τρεις υποτύπους παρατηρείται στο κλινικά μεμονωμένο σύνδρομο (Achiron, 2013; Potagas et al., 2008). Αυτό το μοτίβο φαίνεται να επιβεβαιώνεται και από άλλες σχετικές μελέτες: σε αρκετές περιπτώσεις έχουν συγκριθεί οι τρεις υπότυποι της ΣκΠ (εκτός του κλινικά μεμονωμένου συνδρόμου), και διαπιστώνεται πως οι υπότυποι της προϊούσας μορφής, και κυρίως η δευτεροπαθώς προϊούσα μορφή, παρουσιάζουν περισσότερες νοητικές διαταραχές από την υποτροπιάζουσα διαλείπουσα μορφή (deSonneville et al., 2002; De Luca, & Diamond, 2001; Denney et al., 2004; Gaudino, Chiaravolloti, Huijbregts et al., 2006; Planche et al., 2016). Με βάση τα προαναφερθέντα, αυτό που φαίνεται να διαφέρει σαφώς μεταξύ των υποτύπων είναι κυρίως το εύρος των νοητικών διαταραχών και το ποσοστό των ασθενών που παρουσιάζει νοητικές διαταραχές. Ωστόσο, οι Ruet et al. (2013), αναφέρουν επιπρόσθετα πως ανάμεσα στην υποτροπιάζουσα διαλείπουσα και την πρωτοπαθώς προϊούσα μορφή, υπάρχουν διαφορές και στους ίδιους τους νοητικούς τομείς που εμφανίζουν διαταραχές: στην υποτροπιάζουσα διαλείπουσα μορφή φαίνεται να θίγεται μόνο η ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών και η ενεργός μνήμη ενώ στην πρωτοπαθώς προϊούσα μορφή οι νοητικές διαταραχές επεκτείνονται, πέραν της ταχύτητας επεξεργασίας πληροφοριών και της ενεργού μνήμης, και στη βιωματική μνήμη και τις επιτελικές λειτουργίες.

Η συχνότητα νοητικών διαταραχών στο κλινικά μεμονωμένο σύνδρομο κυμαίνεται μεταξύ 27-57%, ανάλογα με την εκάστοτε μεθοδολογία (Feuliet et al., 2007; Potagas et al., 2008) ενώ η παρουσία νοητικών διαταραχών στην περίπτωση αυτή φαίνεται να προβλέπει την πιθανότητα μετάβασης σε ΣκΠ (Zipoli et al., 2010). Νοητικές δυσκολίες αναφέρονται και στο ακτινολογικά μεμονωμένο σύνδρομο (27,6%) (Amato et al., 2012).

Φαίνεται πως καθοριστική για την κατηγοριοποίηση των νοητικών διαταραχών στην ΣκΠ είναι η διαμόρφωση νοητικών φαινοτύπων, που πιθανόν επηρεάζονται ως ένα βαθμό και από τον κλινικό υπότυπο. Αρχικά, τα δεδομένα από πληθυσμό 212

ασθενών (130 με υποτροπιάζουσα διαλείπουσα μορφή, 30 με δευτεροπαθώς προϊούσα μορφή, 30 με πρωτοπαθώς προϊούσα μορφή, και 42 με κλινικά μεμονωμένο σύνδρομο) (Γιογκαράκη,2009), αναδεικνύουν (με τη χρήση παραγοντικής ανάλυσης) την ύπαρξη τριών νοητικών φαινοτύπων: 1) ομάδα με διαταραχή επιτελικών λειτουργιών, που περιλαμβάνει τις δοκιμασίες Symbol Digit Modalities Test (ταχύτητα επεξεργασίας νεοεισερχόμενων πληροφοριών/ οπτικοκινητικός συντονισμός), Stroop Test (ικανότητα αναστολής της αυθόρμητης αυτοματοποιημένης απόκρισης), και Word List Generation (λεκτική ευφράδεια). 2) ομάδα με διαταραχή της ενεργού μνήμης, που περιλαμβάνει τις δοκιμασίες Paced Auditory Serial Attention Test (ενεργός μνήμη, υπολογισμός/επεξεργασία αριθμών), και Spatial Recall Test (οπτικοχωρική μάθηση/μνήμη) και 3) ομάδα, με διαταραχή λεκτικής μνήμης, που περιλαμβάνει τη δοκιμασία λεκτικής μάθησης/μνήμης (Selective Reminding Test).

Σχετικά με τους κλινικούς υπότυπους, διαπιστώνεται πως οι ασθενείς με υποτροπιάζουσα διαλείπουσα μορφή και μεμονωμένο κλινικό σύνδρομο παρουσιάζουν σημαντικά καλύτερη επίδοση στον παράγοντα επιτελικές λειτουργίες, από ότι οι υπότυποι με προϊούσα μορφή. Ωστόσο, στον τρίτο παράγοντα, που περιγράφει τον φαινότυπο με διαταραχές λεκτικής μνήμης, μόνο οι ασθενείς με υποτροπιάζουσα διαλείπουσα μορφή παρουσίαζαν χαμηλότερη επίδοση από την ομάδα των υγιών μαρτύρων.

Σε παρόμοια μελέτη των Leavitt et al., (2018), με δείγμα 128 ασθενείς μόνο υποτροπιάζουσας διαλείπουσας μορφής, διαπιστώνονται τέσσερις νοητικοί φαινότυποι: 1) μια ομάδα ασθενών χωρίς νοητική διαταραχή, 2) ομάδα με διαταραχή στη μάθηση/μνήμη (λεκτική και οπτικοχωρική), που περιλαμβάνει τις δοκιμασίες Brief Repeatable Neuropsychological Battery και Brief Visuospatial Memory Test (BVMT), 3) ομάδα με επιβράδυνση του ρυθμού επεξεργασίας πληροφοριών (που περιλαμβάνει τις δοκιμασίες Symbol Digit Modalities Test και Stroop Test ) και 4) ομάδα που παρουσιάζει διαταραχή στη μάθηση/μνήμη και επιβράδυνση του ρυθμού επεξεργασίας πληροφοριών. Στην δεύτερη μελέτη (Leavitt et al., 2018), η αρχική ανάλυση παραγόντων για την ομαδοποίηση των δοκιμασιών, έγινε μόνο στην ομάδα ελέγχου, και με βάση αυτήν διαμορφώθηκαν οι υπό εξέταση ομάδες και τα αποτελέσματα των δοκιμασιών. Επομένως οι διαφορές με την προηγούμενη μελέτη (Γιογκαράκη,2009) πιθανώς σχετίζονται και με αυτή την διαφορά στην μεθοδολογία, πέρα από τη σύνθεση διαφορετικού πληθυσμού συμμετεχόντων. Ωστόσο, η λεκτική



μνήμη ως κεντρική νοητική λειτουργία που θίγεται στους ασθενείς με υποτροπιάζουσα διαλείπουσα μορφή, είναι ένα κοινό, σαφές συμπέρασμα και των δυο μελετών.

#### A.2.9. Νοητική έκπτωση-άνοια

Έως πρόσφατα ήταν ευρέως διαδεδομένη η άποψη ότι οι ασθενείς με ΣκΠ εμφανίζουν προϊούσα και γενικευμένη έκπτωση των νοητικών λειτουργιών (Langdon, 2011). Μάλιστα, έχει χρησιμοποιηθεί ο όρος «άνοια» στη ΣκΠ (Filley, 2012; Rao et al., 1991), για να περιγράψει την παρουσία προεξαρχόντων και εκτεταμένων νοητικών διαταραχών. Ωστόσο, στη ΣκΠ σπάνια πληρείται το καθοριστικό κριτήριο της άνοιας (νευρονοητικής διαταραχής), σύμφωνα με τον ορισμό του DSM V (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders). Το καθοριστικό κριτήριο είναι η επίδραση των νοητικών διαταραχών στη λειτουργικότητα του ασθενούς, σε βαθμό κατάργησης της αυτονομίας του (Wegner et al., 2013). Συγκεκριμένα, οι Benedict & Bobholz. (2007), διαπίστωσαν συχνότητα 22% σημαντικής και εκτεταμένης νοητικής έκπτωσης σε δείγματα ασθενών με ΣκΠ, χρησιμοποιώντας ως καθοριστικό κριτήριο «άνοιας» (νοητικής έκπτωσης) την αδυναμία λειτουργικής ικανότητας εργασιακής δραστηριότητας, και όχι το σύνηθες κριτήριο της αυτόνομης καθημερινής λειτουργικότητας.

Στο άρθρο του Westervelt (2015), παρατίθεται εύστοχος σχολιασμός αναφορικά με την ορθή χρήση του όρου «άνοια» στην ΣκΠ: Από τις αρχές του εικοστού αιώνα έως και τη δεκαετία του 70, οι ασθενείς με ΣκΠ, αναφέρεται να παρουσιάζουν πολύ μικρό ποσοστό νοητικών διαταραχών (Cottrell and Wilson, 1926; Kurtzke 1970). Από το 1980-1990 και μετά, εντατικοποιήθηκε η διερεύνηση των νοητικών διαταραχών στην ΣκΠ, και οι μελέτες ανέδειξαν ένα μεγαλύτερο ποσοστό νοητικών διαταραχών (40%), με επίκεντρο την λεκτική μνήμη και την ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών (Rao, Leo, Bernardin, & Unverzagt, 1991). Πιο σταθερές (μη αναστρέψιμες) και σημαντικές νοητικές διαταραχές παρουσιάζουν οι ασθενείς με δευτεροπαθώς προϊούσα μορφή. Ωστόσο, και σε αυτήν την περίπτωση, δεν γίνεται σαφής αναφορά για ειδικά και συγκεκριμένα κριτήρια διαφοροποίησης της παρουσίας νοητικών διαταραχών από την παρουσία νευρονοητικής διαταραχής/άνοιας.

Ειδικά, έχει εντοπιστεί μια μόνο μελέτη που να διερευνά αναδρομικά τα ποσοστά μετακύλισης σε νευρονοητική διαταραχή σε πληθυσμό ασθενών με αρχική διάγνωση ΣκΠ (Beneticd & Bobholz, 2007) αν και, όπως προαναφέρθηκε, τα κριτήρια

διάγνωσης/ορισμού νευρονοητικής διαταραχής στην συγκεκριμένη μελέτη περιορίζονται στην επαγγελματική δυσλειτουργία, και όχι στην διαταραχή της καθημερινής λειτουργικότητας όπως γίνεται στα κριτήρια διάγνωσης νευρονοητικών διαταραχών κατά DSM V. Με αυτόν τον τρόπο, το ποσοστό που προκύπτει από την μελέτη, τίθεται υπό αμφισβήτηση.

Η ΣκΠ έχει επίσης αναφερθεί ως υποφλοιική άνοια (Rao, Leo, Bernadin, & Unverzagt, 1991), αν και αυτός ο όρος φαίνεται στην κλινική πράξη να έχει ως πρόθεση να περιγράψει κυρίως την ποιότητα των νοητικών διαταραχών (επιβράδυνση ρυθμού επεξεργασίας-υποφλοιικές βλάβες), και πολύ σπάνια την έκπτωση της λειτουργικότητας στην οποία αναφέρεται η λέξη άνοια. Σε άλλες περιπτώσεις ασθενών με ΣκΠ, ο όρος άνοια χρησιμοποιούνταν είτε χωρίς διάκριση εναλλάξ με τον όρο νοητικές διαταραχές, είτε χρησιμοποιούνταν στην περίπτωση πιο εκτεταμένων ή πιο σημαντικών νοητικών διαταραχών, χωρίς αναφορά στην λειτουργικότητα.

Αντίθετα, στην άνοια, ειδικά στην άνοια τύπου Alzheimer, έχουν αναπτυχθεί εξειδικευμένα και σαφή κριτήρια, για τη διάκριση των ασθενών που έχουν νοητικές διαταραχές ή/και ελλείμματα που δεν επιδρούν στην αυτόνομη λειτουργικότητά τους (με διάγνωση ήπιας νοητικής εξασθένησης) από τους ασθενείς με περιορισμένη λειτουργικότητα ως αποτέλεσμα νοητικών διαταραχών/ελλειμμάτων (άνοια/νευρονοητικές διαταραχές). Συνεπώς η ασυμφωνία και ασυνέπεια της χρήσης του όρου στην περίπτωση της ΣκΠ, δεν μπορεί να αγνοηθεί. Ως αποτέλεσμα της ασαφούς και μη ορθής χρήσης του όρου άνοια στην βιβλιογραφία της ΣκΠ, δεν παρατηρείται επίσης η χρήση του όρου ήπια νοητική εξασθένηση (Devere, 2011)., αν και πιθανόν θα ήταν πιο συνεπής με την αντικειμενική περιγραφή των νοητικών διαταραχών στην ΣκΠ, και συνεπώς πιο αποτελεσματική για την κατάλληλη θεραπευτική διαχείριση και αντιμετώπιση.

Ακριβώς λόγω της αναγκαιότητας της σαφήνειας της εννοιολογικής δομής « άνοια /νευρονοητική διαταραχή στην ΣκΠ», που θα συμβάλει στην αποτελεσματική σχετική κλινική και ερευνητική δραστηριότητα, η περιγραφή των κριτηρίων της πιθανής άνοιας στην ΣκΠ πρέπει να οριστεί αυστηρά, και να διαφοροποιηθεί από την απλή ύπαρξη νοητικών διαταραχών.

### A.3. Νευροψυχολογική αξιολόγηση στην ΣκΠ

Η συχνότητα των νοητικών διαταραχών στην ΣκΠ κυμαίνεται μεταξύ 40% - 60% των ασθενών (Fischer et al, 2014). Το εύρος αυτό οφείλεται πιθανόν σε μεθοδολογικούς παράγοντες: Ο ορισμός της νοητικής διαταραχής και τα νευροψυχολογικά εργαλεία που χρησιμοποιούνται διαφοροποιούνται στις διάφορες μελέτες και οδηγούν σε ποσοστά που ποικίλλουν.

Επεξηγηματικά, μια συστηματική ανασκόπηση των Fischer et al. (2014) ταξινομεί τον τρόπο ορισμού των νοητικών διαταραχών σε 3 κατηγορίες:

1. Με βάση τον αριθμό των δοκιμασιών με επίδοση κάτω ενός ορίου (συνήθως του 5<sup>ου</sup> εκατοστημορίου).
2. Με βάση τη σύνθεση των επιδόσεων πολλών δοκιμασιών (χρησιμοποιώντας τις κανονικοποιημένες βαθμολογήσεις της κάθε δοκιμασίας).
3. Με βάση τον συνδυασμό των δυο παραπάνω.

Η πιο ευρέως χρησιμοποιούμενη μέθοδος είναι η πρώτη.

Η συχνότητα παρουσίας νοητικών διαταραχών ανάλογα με τις παραπάνω μεθόδους είναι 42+/-15% για την πρώτη, 30+/-14% για τη δεύτερη και 50+/-16% για την τρίτη μέθοδο. Τα ποσοστά αυτά δεν παρουσιάζουν σημαντική διαφορά. Ο μέσος όρος συχνότητας παρουσίας νοητικών διαταραχών και με τις τρεις μεθόδους είναι 41+/-15%). Στην ίδια μελέτη των Fischer et al. (2014), η αξιολόγηση της συχνότητας των νοητικών διαταραχών στις υπό ανασκόπηση μελέτες διακρίνεται και ταξινομείται σε: «χαλαρή» (58+/-20%, «αυστηρή» 37+/-13%, και «ενδιάμεση» 44+/-13%. Η «χαλαρή» και η «αυστηρή» αξιολόγηση της συχνότητας διαφέρουν σημαντικά, γεγονός που υποδεικνύει πως τα κριτήρια που χρησιμοποιούνται στις δυο αυτές διαβαθμίσεις αξιολόγησης υπερεκτιμούν, και υποεκτιμούν αντιστοίχως τις νοητικές διαταραχές.

Το γεγονός πάντως της ύπαρξης συχνά ήπιων και κατά κύριο λόγο, περιγυρωμένων νοητικών δυσλειτουργιών στην ΣκΠ, θέτει την προϋπόθεση της καταλληλότητας των νευροψυχολογικών εργαλείων που χρησιμοποιούνται. Συνεπώς, απαραίτητα χαρακτηριστικά τέτοιων εργαλείων είναι η υψηλή ευαισθησία, η αξιοπιστία και η εγκυρότητα. Σημαντική είναι και η ανάγκη για σχετικά μικρή διάρκεια χορήγησης, δεδομένων των αναγκών που προκύπτουν από τις συνθήκες στις κλινικές (μεγάλος αριθμός

χρονοβόρων και επίπονων εξετάσεων για τους ασθενείς, συχνές βραχείες νοσηλείες για χορήγηση κορτιζόνης, μεγάλος αριθμός ασθενών για κλινική εκτίμηση). Η συνοπτική ωστόσο μορφή των δοκιμασιών δεν θα πρέπει να περιορίζει την ακριβή και αξιόπιστη διάγνωση των πιθανών νοητικών διαταραχών (Chiaravalloti & De Luca, 2008).

Στην παρούσα χρονική περίοδο υπάρχουν τρεις συστοιχίες που φαίνεται να καλύπτουν τις προϋποθέσεις αυτές και που χρησιμοποιούνται ευρέως, κλινικά και ερευνητικά.

Η συστοιχία Brief Repeatable Neuropsychological Battery (Rao,1991) (BRB-N) (Dackovic et al., 2016) είναι ένα από τα πιο ευρέως χρησιμοποιούμενα εργαλεία. Οι ερευνητές επέλεξαν μέσω στατιστικών διαδικασιών (κυρίως με ανάλυση παλινδρόμησης) τις 5 πιο ευαίσθητες δοκιμασίες τις νοητικές διαταραχές στην ΣκΠ, από 31 αρχικές (σε δείγμα 100 ασθενών και 100 φυσιολογικών μαρτύρων). Αυτές οι δοκιμασίες ήταν η PASAT (Paced Auditory Serial Addition Test) για τη σύνθετη προσοχή, η SRT (Selective Reminding Test) για τη λεκτική μάθηση/ μνήμη, η SPART (Spatial Recall Test) για την οπτικοχωρική μάθηση μνήμη, η WLG (Word List Generation) για τη λεκτική ευφράδεια και για τη νοητική ευελιξία, και η Symbol Digit Modalities Test (SDMT) για την ταχύτητα επεξεργασίας νεοεισερχόμενων πληροφοριών/οπτικοκινητική συνεργία. Η συστοιχία είναι αρκετά σύντομη (20-25 λεπτά), με ευαισθησία 71% και ειδικότητα 94% για την ανίχνευση νοητικών ελλειμμάτων στους ασθενείς με ΣΚΠ (Dackovic et al., 2016).

Μια άλλη συστηματική προσπάθεια για την κατασκευή ενός αποτελεσματικού εργαλείου ανίχνευσης νοητικών ελλειμμάτων στην ΣκΠ οδήγησε στην κλίμακα Minimal Assessment of Cognitive Function in MS (MACFIMS) (Benetict et al., 2006). Τα κατάλληλα εργαλεία για να απαρτίσουν τη συστοιχία καθορίστηκαν από ειδικούς τεσσάρων αγγλόφωνων χωρών το 2001, με κριτήρια τη συντομία χορήγησης και ταυτόχρονα τη βελτίωση της ακρίβειας διάγνωσης και εντόπισης των νοητικών ελλειμμάτων στην ΣκΠ. Η χορήγηση της συστοιχίας αυτής διαρκεί 90 λεπτά και περιλαμβάνει επτά δοκιμασίες για τους εξής τομείς: ταχύτητα επεξεργασίας, σύνθετη προσοχή-ενεργός μνήμη, μνήμη/μάθηση (λεκτική και οπτική), λεκτική ροή, οπτικοχωρική επεξεργασία και επιτελικές λειτουργίες. Οι δοκιμασίες ταχύτητας επεξεργασίας και σύνθετης προσοχής είναι αυτές που χρησιμοποιούνται και στην BRB-N. Για τη λεκτική μάθηση μνήμη επιλέχτηκε η δοκιμασία California Verbal Learning Test (CVLT) (Delis et al., 2000) και για

την οπτικοχωρική μάθηση/μνήμη η δοκιμασία Brief Visuospatial Memory test-Revised (BVMΤ-R) (Beneticd 1997.Για τον έλεγχο των επιτελικών λειτουργιών προστέθηκε η Delis-Kaplan Executive Function System (D-KEFS) (Delis et al., 2001), για τη λεκτική ευφράδεια η Controlled Oral Word Association test (COWAT) και για την οπτικοχωρική επεξεργασία η Judgment of Line Orientation (JLO).

Ένα πιο σύντομο κλινικό εργαλείο, ευρέως χρησιμοποιούμενο για τις νοητικές διαταραχές στην ΣκΠ, είναι η συστοιχία Brief International Cognitive Assessment for Mutliple Sclerosis (BICAMS). Το εργαλείο αποτελείται από τρεις μόνο δοκιμασίες: τη Symbol Digit Modalities test (SDMT) για την ταχύτητα επεξεργασίας νεοεισερχόμενων πληροφοριών, τη California Verbal Learning Test (CVLT) για την λεκτική μάθηση/μνήμη και για την οπτικοχωρική μάθηση τη Brief Visuospatial Memory test (BVMΤ). Το κριτήριο για την εντόπιση νοητικών διαταραχών, είναι η επίδοση κάτω του 5<sup>ου</sup> εκατοστημορίου (-1,5 sd), σε μία από τις τρεις δοκιμασίες, όπως αυτό προκύπτει από την αξιολόγηση φυσιολογικών μαρτύρων (Benedict et al., 2009). Η συστοιχία έχει σταθμιστεί σε πολλές χώρες (Giedraitienė et al.,2015; Polychroniadou et al., 2016; Sandi et al., 2015; Spedo et al.,2015 ; Vanotti et al., 2016; Walker et al., 2016). Η συστοιχία BICAMS έχει προταθεί για να προβλέπει και την εργασιακή απόδοση (Dusankova et al., 2012) και την καθημερινή λειτουργικότητα (Langdon et al., 2012) του ασθενούς. Τέλος, βρέθηκε ότι το 63,3% του δείγματος των ασθενών παρουσίασε ελλειμματική επίδοση τουλάχιστον σε μια δοκιμασία του BICAMS (Goverover et al., 2016).

Συνοπτικά πάντως, λαμβάνοντας υπόψη το σύνολο των νευροψυχολογικών εργαλείων και την ανάγκη για συντομία και ευαισθησία, η δοκιμασία SDMT (που περιλαμβάνεται σε όλες τις ευρέως χρησιμοποιούμενες συστοιχίες για τη νόσηση στην ΣκΠ) εμφανίζεται ως η πιο ευαίσθητη για την ανίχνευση των νοητικών διαταραχών στην ΣκΠ (Lopez et al., 2015, Sonder et al., 2014). Επίσης, η επίδοση στη δοκιμασία αυτή με μια χαμηλή βαθμολογία 4 βαθμών από την αναμενόμενη αποκτά κλινική σημασία. Στην ίδια μελέτη διαπιστώθηκε ότι η αποκλίνουσα βαθμολογία αποτελεί πολύ σημαντικό προβλεπτικό δείκτη της εργασιακής απόδοσης και της καθημερινής λειτουργικότητας του ασθενούς (Benedict et al., 2017).

Τέλος αναφέρεται πως οι δοκιμασίες των συστοιχιών, που αφορούν την μη λεκτική μνήμη (BVMT, και SPART) ελέγχουν την οπτικοχωρική μάθηση/μνήμη, η οποία διαφοροποιείται από την οπτική μάθηση/μνήμη, και εμπλέκει σε μεγαλύτερο βαθμό την λειτουργία της προσοχής (Alescio-Lautier et al., 2007).

#### A.4. Θέματα νευροανατομίας της νόησης και απεικόνιση στη ΣκΠ

##### A.4.1. Λευκή και φαιά ουσία, βλάβες και αλλοιώσεις

Η ανάπτυξη των τεχνικών νευροαπεικόνισης έχει συμβάλει στην καλύτερη κατανόηση των φλοιϊκών και υποφλοιϊκών δικτύων που πλήττονται από τη νόσο. Επιγραμματικά, οι νοητικές διαταραχές φαίνεται να συσχετίζονται με τις εξής μετρήσεις σε απεικονιστικές μελέτες: τον όγκο των βλαβών στις ακολουθίες T2 (Benedict et al., 2004), τη συνολική ατροφία του εγκεφάλου (Zivadinov et al., 2001) και, επιπλέον, το πάχος του μεσολοβίου (Pelletier et al 2001), το πλάτος της τρίτης κοιλίας (Benedict et al., 2006) και τις βλάβες του φλοιού (Roosendaal et al., 2009).

Το 2015 η Roca δημοσίευσε μια μεγάλη συστηματική ανασκόπηση που περιλάμβανε διαχρονικές και συγχρονικές μελέτες, για την σχέση των απεικονιστικών δεδομένων με τις νοητικές λειτουργίες στην ΣκΠ: ένας μεγάλος αριθμός μελετών βρίσκει συσχέτιση μεταξύ του όγκου των βλαβών της λευκής ουσίας (ακολουθίες T1 και T2) και επιμέρους νευροψυχολογικών δοκιμασιών. Υποστηρίζεται ότι οι περιοχές όπου βρίσκονται οι βλάβες και τα νευρωνικά δίκτυα που συνδέουν τις περιοχές έχουν διακριτές συσχετίσεις με τις ικανότητες που ελέγχουν οι νευροψυχολογικές δοκιμασίες (Arnett et al., 1994; Kinsces et al., 2011; Rossi et al., 2012; Sepulcre et al., 2009; Vellinga et al., 2009). Ωστόσο, τα αποτελέσματα διαφορετικών μελετών συχνά είναι αντικρουόμενα ως προς τις συσχετίσεις μεταξύ δοκιμασιών και των περιοχών που εντοπίζονται οι βλάβες. Η ασυμφωνία των αποτελεσμάτων πιθανώς οφείλεται σε διαφορές στη μεθοδολογία: αριθμός και υπότυποι ασθενών σε κάθε μελέτη, κριτήρια ορισμού των νοητικών ελλειμμάτων, νευροψυχολογικές δοκιμασίες που χρησιμοποιούνται, μέθοδοι ποσοτικοποίησης των βλαβών (μέθοδος χαρτογράφησης εγκεφάλου, πρόγραμμα επεξεργασίας της λαμβανόμενης εικόνας) και μέθοδοι στατιστικής επεξεργασίας.

Με βάση τα παραπάνω ευρήματα, τις τελευταίες δεκαετίες εντείνονται οι προσπάθειες των απεικονιστικών μελετών να προβλέπουν και να ταυτοποιούν έγκαιρα τους ασθενείς με κίνδυνο εκδήλωσης νοητικών διαταραχών. Υπάρχουν λίγες

νευροψυχολογικές διαχρονικές μελέτες με απεικονιστικά δεδομένα, οι περισσότερες από τις οποίες δεν διαθέτουν αρχική νευροψυχολογική αξιολόγηση (πχ των Summers et al., 2008): σε ασθενείς με κλινικά μεμονωμένο σύνδρομο και σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα διαλείπουσα μορφή, οι βλάβες στις ακολουθίες T1 κατά τη διάγνωση φαίνεται να προβλέπουν τη νοητική επιδείνωση μετά από 7 και 3 χρόνια, αντίστοιχα. Οι βλάβες στις ακολουθίες T2 φαίνεται να έχουν μεγαλύτερη προβλεπτική ισχύ για τη νοητική επίδοση από τις βλάβες στις ακολουθίες T1 περισσότερο σε ασθενείς με πρωτοπαθή προϊούσα μορφή (Penny et al., 2010).

Υψηλότερες και συστηματικότερες συσχετίσεις με την παρουσία νοητικών διαταραχών, από ότι οι βλάβες που αναδεικνύονται με τις T1 και T2 ακολουθίες που χρησιμοποιούνται ευρέως στην κλινική πράξη, παρουσιάζουν μικρές αλλοιώσεις στη λεγόμενη «φυσιολογικής εμφάνισης» λευκή και φαιά ουσία (normal appearing grey and white matter), (Amato et al., 2008; Deloire et al., 2000; Fillippi et al., 2000).

Τα αποτελέσματα των μελετών για την φυσιολογική εμφάνιση της λευκής ουσίας υποστηρίζουν τη θεωρία του συνδρόμου αποσύνδεσης, ως πιθανό αίτιο των νοητικών ελλειμμάτων στους ασθενείς με ΣκΠ. Η μέθοδος απεικόνισης με τανυστή διάχυσης (Diffusion Tensor Imaging, DTI) είναι η πιο ενδεδειγμένη για τη διερεύνηση των μικροαλλοιώσεων και των αποκλίσεων της φυσιολογικώς εμφανιζόμενης λευκής ουσίας. Η μέθοδος απεικόνισης με τανυστή διάχυσης επιτρέπει την εκτίμηση της ανισοτροπίας της υδατικής διάχυσης και των μεταβολών της στις 3 διαστάσεις του χώρου, απεικονίζοντας έτσι την πορεία δεματίων λευκής ουσίας με τη χρήση της μορφομετρίας βασισμένης σε ογκοστοιχεία (Voxel Based Morphometry – VBM). Σε μελέτες με DTI παρατηρήθηκαν πράγματι συσχετίσεις δοκιμασιών προσοχής, ενεργού μνήμης και ταχύτητας επεξεργασίας πληροφοριών με συνδέσεις του μεσολοβίου και του προμετωπιαίου φλοιού (Dineen et al., 2009; Roosendaal et al., 2009). Οι αλλοιώσεις των συνδέσεων αυτών μερικώς μόνο σχετίζονται με τις εντοπίσεις των T2 βλαβών (Roosendaal et al., 2009). Συνεπώς, δεν είναι σαφές εάν οι αλλοιώσεις της φυσιολογικώς εμφανιζόμενης λευκής ουσίας είναι αποτέλεσμα δευτερογενών φαινομένων νευροεκφύλισης, τα οποία θα συνδέονταν πιθανώς με τις βλάβες της λευκής ουσίας που φαίνονται στις ακολουθίες T1 και T2. Αναφορικά με αυτό, διαπιστώνεται έμμεση συσχέτιση των δυο διαφορετικών δεικτών λευκής ουσίας: πρόσφατη επιτόπια post mortem ιστολογική

μελέτη, με μαγνητική απεικόνιση, και με απεικόνιση με τανυστή διάχυσης, σε δείγμα ασθενών με πρωτοπαθώς προϊούσα μορφή, βρίσκει συσχέτιση της φυσιολογικά εμφανιζόμενης λευκής ουσίας, και των βλαβών στη λευκή ουσία, με τους νευράξονες στο φλοιό. Συγκεκριμένα, διαπιστώθηκε πως οι δείκτες υδατικής διάχυσης κατά μήκος των αξόνων (radial diffusivity) της φυσιολογικά εμφανιζόμενης λευκής ουσίας και των βλαβών της λευκής ουσίας, προβλέπουν σημαντικά την διακύμανση της πυκνότητας των αξόνων σε φυσιολογικά εμφανιζόμενες περιοχές του φλοιού ( Kiljan et al., 2021). Πολλές συγχρονικές μελέτες εντοπίζουν επίσης συσχέτιση μεταξύ των βλαβών στη φαιά ουσία και στη λευκή ουσία με τις ακολουθίες T2 (Battaglini et al., 2009; Bendfeldt et al., 2009). Ως πιθανή ερμηνεία αυτής της συσχέτισης μπορεί να είναι η προαναφερόμενη δευτερογενής εμφάνιση βλαβών στη φαιά ουσία, ως συνέπεια των αρχικών αλλοιώσεων των αξόνων της λευκής ουσίας. Σε συμφωνία με την ερμηνεία αυτή, αναφέρεται ότι η ατροφία της φαιάς ουσίας είναι μεγαλύτερη κοντά σε περιοχές όπου εμφανίζονται καινούργιες βλάβες στις T2 ακολουθίες (Battaglini et al., 2009; Bendfeldt et al., 2009).

Σε ό,τι αφορά τη φαιά ουσία, οι μελέτες αποκαλύπτουν συχνά συσχετίσεις των νοητικών επιδόσεων με τον συνολικό όγκο των βλαβών (Geurts et al., 2012; Rocca 2015). Οι ασθενείς με βλάβες σε συγκεκριμένες περιοχές της φαιάς ουσίας εκδηλώνουν συνήθως νοητικές διαταραχές που όντως συνδέονται θεωρητικά με τη λειτουργία της συγκεκριμένης περιοχής (π.χ. βλάβες στον υπόκαμπο και διαταραχές μνήμης) (Roosandaal et al., 2008). Επίσης, πολλές μελέτες υποστηρίζουν την υπόθεση ότι οι βλάβες σε σημαντικούς εν τω βάθει πυρήνες της φαιάς ουσίας, όπως ο θάλαμος (Minagar et al., 2013; Muhlert et al., 2014) ή το κέλυφος (Batista et al., 2012), σχετίζονται με την παρουσία και τη βαρύτητα των νοητικών διαταραχών από τα πρώτα στάδια της ασθένειας. Το πρότυπο των περιοχών που συσχετίζονται με τις νοητικές διαταραχές παρουσιάζεται διαφορετικό στους διαφορετικούς υπότυπους: οι ασθενείς με δευτεροπαθώς προϊούσα μορφή φαίνεται να έχουν ευρύτερη και εκτεταμένη ατροφία της φαιάς ουσίας, σε σύγκριση με τους ασθενείς με άλλους υπότυπους (Riccitelli et al., 2011). Τέλος, σε συγχρονικές μελέτες διαπιστώνεται συσχέτιση μεταξύ του δείκτη ατροφίας της φαιάς ουσίας, και του αριθμού και του όγκου των βλαβών της φαιάς ουσίας (Calabrese et al., 2012).



Προς το παρόν, η ανίχνευση των βλαβών της φαιάς ουσίας είναι εφικτή κυρίως με την ακολουθία DIR (Double Inversion Recovery). Ωστόσο, η εφαρμογή της ακολουθίας DIR παρουσιάζει δυσκολίες (ατελής τυποποίηση των μετρήσεων και χαμηλή ευαισθησία στην περιοχή της χοριοειδούς μήνιγγας, η οποία όμως παρουσιάζεται συχνά παθολογική στην ΣκΠ), περιορίζοντας έτσι την εφαρμογή της. Δεδομένων των περιορισμών αυτών στη χρήση της DIR ακολουθίας, αναπτύχθηκαν νέες στρατηγικές για την εντόπιση των φλοιϊκών βλαβών και τη συσχέτισή τους με κλινικούς παράγοντες της νόσου, οι οποίες περιλαμβάνουν τον συνδυασμό της DIR με άλλες ακολουθίες [Phase sensitive inversion recovery (Nelson et al., 2007), three dimensional magnetization prepared acquisition with gradient echo images (Nelson et al., 2008)]. Εκ των ανωτέρω προκύπτει ότι ο συνδυασμός των βλαβών της λευκής και της φαιάς ουσίας πιθανώς να είναι ο ενδεδειγμένος δείκτης για το επίπεδο της βαρύτητας των νοητικών ελλειμμάτων (Nelson et al, 2011; Nielsen et al., 2013).

Αναπτύχθηκαν επίσης και εντελώς διαφορετικές τεχνικές για την αξιολόγηση της συμβολής των βλαβών της φαιάς ουσίας στις νοητικές επιδόσεις: τεχνικές για τη διερεύνηση των αποκλίσεων του ιστού (ποσοτική μαγνητική απεικόνιση όπως Magnetization Transfer MRI, diffusion Transfer MRI), για τη διερεύνηση μεταβολικών διαταραχών (proton magnetic resonance spectroscopy) και για τη διερεύνηση της σταθερής/μη αναστρέψιμης απώλειας ιστού (ατροφία).

Μελέτες που είχαν ως στόχο τους τη διερεύνηση της πιθανώς διακριτής επίδρασης των βλαβών της λευκής και της φαιάς ουσίας στη νόσηση, διαπιστώνουν ότι οι βλάβες, οι αλλοιώσεις και οι αποκλίσεις από το φυσιολογικό στους δυο διαφορετικούς τύπους ιστού επιφέρουν ελλείμματα σε διαφορετικούς τομείς της νόσησης: η ατροφία της λευκής ουσίας σχετίζεται με την ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών και την ενεργό μνήμη ενώ η ατροφία της φαιάς ουσίας σχετίζεται με τη λεκτική μνήμη και την ικανότητα αναστολής της αυθόρμητης απόκρισης (Sanfilippo et al., 2006).

#### A.4.2. Λειτουργική απεικόνιση

Σε μελέτες με λειτουργική απεικόνιση, όπου αναδεικνύεται εμμέσως η δραστηριότητα του εγκεφάλου κατά την εκτέλεση νοητικών δοκιμασιών, έχουν παρατηρηθεί διαφορές του προτύπου ενεργοποίησης και της λειτουργικής συνδεσιμότητας σε ασθενείς με ΣκΠ, σε σχέση με το πρότυπο των υγιών. Αυτές οι διαφορές έχουν επισημανθεί κατά την εκτέλεση δοκιμασιών που αφορούν την προσοχή

(Nebel et al., 2007; Penner et al., 2003; Staffen et al., 2003), την ενεργό μνήμη (Chiarravalloti et al., 2005; Mainero et al., 2003; Staffen et al., 2002; 2006; Sweet et al., 2004), τη βιωματική μνήμη (Bobbholz et al., 2006; Mainero et al., 2003) και την ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών (Genova et al., 2009).

Διαφορές στη λειτουργική συνδεσιμότητα διαπιστώνονται και σε ασθενείς σε αρχικό στάδιο της νόσου, πριν τα νοητικά ελλείμματα να είναι ανιχνεύσιμα μέσω της νευροψυχολογικής εκτίμησης. Στην περίπτωση αυτή παρατηρείται συνήθως ενεργοποίηση επιπρόσθετων περιοχών κατά τη διάρκεια νοητικών δραστηριοτήτων (Adoin et al., 2003; Forn et al., 2012). Η επιπρόσθετη αυτή ενεργοποίηση έχει ερμηνευθεί ως ένας αντισταθμιστικός μηχανισμός που επιτρέπει τη διατήρηση των νοητικών λειτουργιών σε φυσιολογικά επίπεδα για ένα χρονικό διάστημα (Adoin et al., 2003; Forn et al., 2006). Εντούτοις, σε ασθενείς με σοβαρότερα ελλείμματα τα δεδομένα είναι λιγότερο συνεπή: σε κάποιες μελέτες τα πρότυπα ενεργοποίησης φαίνεται να μη διαφέρουν από των υγίων (Penner et al., 2003), άρα αναδεικνύονται λιγότερες περιοχές υπό ενεργοποίηση συγκριτικά με ασθενείς με καλύτερη ή άθικτη νοητική επίδοση. Άλλες μελέτες με fMRI έχουν επισημάνει αυξημένη ενεργοποίηση κατά την εκτέλεση δοκιμασιών σε ασθενείς με νοητικά ελλείμματα (Cerasa et al., 2013; Chiaravalloti et al., 2005). Μάλιστα, στην περίπτωση αυτή, η αύξηση της ενεργοποίησης συσχετίζεται σημαντικά με τη νοητική έκπτωση, ωστόσο η αυξημένη ενεργοποίηση που συσχετίζεται με την παρουσία μεγαλύτερων νοητικών ελλειμμάτων, θεωρείται «δυσπροσαρμοστική» (maladaptive).

Η λειτουργική απεικόνιση σε κατάσταση ηρεμίας (Resting State fMRI) επιτρέπει την εξέταση της επικοινωνίας μεταξύ διαφορετικών περιοχών των νευρωνικών δικτύων, καθώς το υποκείμενο δεν εκτελεί καμία συγκεκριμένη δοκιμασία (είναι σε «ανάπαυση» - at rest). Σε ό,τι αφορά τις διαφορές συνδεσιμότητας, τα αποτελέσματα των μελετών σε κατάσταση ηρεμίας είναι παρόμοια με αυτά των προαναφερόμενων μελετών με λειτουργική μαγνητική απεικόνιση: η αυξημένη συνδεσιμότητα κατά την κατάσταση ηρεμίας στα αρχικά στάδια της ΣκΠ θεωρείται ότι εξυπηρετεί αντισταθμιστικούς μηχανισμούς, ώστε να μην εκδηλώνονται νοητικά ελλείμματα (Bonnet et al., 2010; Cader et al., 2006; Duon et al., 2005; Forn et al., 2006). Εντούτοις, άλλες μελέτες επισημαίνουν ότι η αυξημένη συνδεσιμότητα στην κατάσταση ηρεμίας στα μετέπειτα στάδια της νόσου φαίνεται να είναι δυσπροσαρμοστική. Δηλαδή, η αυξημένη συνδεσιμότητα στις περιπτώσεις αυτές παρουσιάζει σημαντική συσχέτιση με τις νοητικές

δυσλειτουργίες (Leavitt et al., 2012). Συνοπτικά, στα αρχικά στάδια της ασθένειας η αυξημένη συνδεσιμότητα φαίνεται να είναι προσαρμοστική και στα μετέπειτα στάδια γίνεται δυσπροσαρμοστική.

## A.5. Παράγοντες που σχετίζονται με τη νόσηση στην ΣκΠ

### A.5.1. Το αλληλίο 4 της απολιποπρωτεΐνης E

Τα ευρήματα αναφορικά με την επίδραση του αλληλίου 4 στη νόσηση σε ασθενείς με ΣκΠ δεν συγκλίνουν μεταξύ τους. Επιπλέον, η διερεύνηση της επίδρασης του συγκεκριμένου αλληλίου στη νόσηση είναι δυσχερής, στο πλαίσιο της μικρής συχνότητάς του στα υπό μελέτη δείγματα. Υποστηρίζεται ότι υπάρχει συσχέτιση του συγκεκριμένου αλληλόμορφου με την παρουσία νοητικών διαταραχών στη νόσο (Koutsis et al., 2007) αλλά και με την περαιτέρω επιδείνωσή τους (Shi et al., 2011) ενώ άλλοι συγγραφείς δεν βρίσκουν ανάλογες συσχετίσεις (Carmona et al., 2011; Ghaffar et al., 2010).

### A.5.2. Διάθεση

Η κατάθλιψη στην ΣκΠ εμφανίζεται στο 37-54% των ασθενών (Patten et al., 1997), είναι πιο συχνή στην ΣκΠ από ότι σε άλλες χρόνιες ασθένειες που προκαλούν επίσης κινητικές και νοητικές δυσκολίες, και επηρεάζει την ποιότητα ζωής. Οι δομικές μεταβολές του εγκεφάλου στην MRI, ως αποτέλεσμα των βλαβών, θεωρείται ότι ερμηνεύουν αιτιακά το 50% της διακύμανσης της καταθλιπτικής συμπτωματολογίας στην ΣκΠ. (Backshi et al., 2000; Di Legge et al., 2003; Feinstein et al., 2002; Kanner et al., 2004; Kumar et al., 1998; Mohr et al., 2003).

Σημαντικό ρόλο διαδραματίζουν και ψυχοκοινωνικοί παράγοντες, όπως η προσαρμογή στην ασθένεια, και η απώλεια σε μικρότερο ή μεγαλύτερο βαθμό πρότερων ικανοτήτων. Οι Denvis et al., (1993) βρήκαν πως η σωματική δυσλειτουργία επηρεάζει την ψυχοκοινωνική διάσταση της διάθεσης μόνο όταν η σωματική δυσλειτουργία γίνεται παρεμβατική για την καθημερινότητα, και απειλείται η ικανότητα προσωπικού ελέγχου. Υπάρχουν επίσης αναφορές και για συσχετίσεις κατάθλιψης με ανοσοτροποποιητικά φάρμακα, όπως η betaferon-β, χωρίς εντούτοις τέτοια ευρήματα να είναι συστηματικά (Feinstein et al., 2000; Porcel et al., 2006; Zivadinov et al., 2003). Οι Arnett et al., (1999, 2008) προτείνουν ένα επεξηγηματικό μοντέλο για την διαταραχή διάθεσης στην

ΣκΠ, που λαμβάνει υπόψιν το κοινωνικό πλαίσιο στήριξης, τις στρατηγικές αντιμετώπισης, το άγχος, την αυτογνωσία και την αντίληψη της ασθένειας. Σύμφωνα με το μοντέλο αυτό, οι ασθενείς με σημαντική καταθλιπτική μορφή συμπτωματολογία, χρησιμοποιούν κυρίως μη παραγωγικές στρατηγικές που σχετίζονται με εξωτερική έδρα ελέγχου, και αποφυγές, με συνέπεια η στάση αυτή να επιδρά και στην νόηση.

Η έδρα ελέγχου - locus of control – αποτελεί βασική έννοια, η οποία αναφέρεται στη θεωρία προσωπικότητας του Rotter. Σύμφωνα με τη συγκεκριμένη θεωρία, η έδρα ελέγχου αναφέρεται στο βαθμό, που ενδογενείς και εξωγενείς παράγοντες επηρεάζουν ή καθορίζουν τις αποφάσεις του ατόμου και τα γεγονότα ζωής του (Phares, E.J., 1976). Το άτομο με εσωτερική έδρα ελέγχου αποδίδει τις συνθήκες, τις αποφάσεις και τα γεγονότα στον δικό του έλεγχο. Υποτιμά την επίδραση των εξωτερικών παραγόντων και θεωρεί ότι ο κάθε άνθρωπος είναι υπεύθυνος για τις επιλογές του. Έχει υψηλό αίσθημα αυτό-αποτελεσματικότητας και θεωρεί πως έχει τις δυνατότητες να επιτύχει πράγματα. Το άγχος του θεωρείται περισσότερο παραγωγικό, καθώς δεν είναι έρμαιο των καταστάσεων, ούτε εξαρτάται από τους άλλους. Άτομα με εξωτερική έδρα ελέγχου αποδίδουν τις καταστάσεις σε εξωτερικούς παράγοντες. Ως εξωτερικοί παράγοντες θεωρούνται οι άλλοι, η τύχη και η μοίρα. Αντίστοιχα, παρουσιάζουν χαμηλό αίσθημα αυτο-αποτελεσματικότητας και θεωρούν πως δεν είναι σημαντικό να προσπαθούν, καθώς το αποτέλεσμα μιας κατάστασης μπορεί εύκολα να μεταβληθεί. Τα άτομα αυτά επίσης έχουν υψηλούς βαθμούς στον παράγοντα του νευρωτισμού και παρουσιάζουν μεγαλύτερα επίπεδα άγχους. Θεωρούν ότι δεν αξίζει να προσπαθούν, γιατί ανώτεροι παράγοντες επηρεάζουν την έκβαση μίας κατάστασης.

Σχετικά με τις νευροψυχολογικές μετρήσεις, τα αποτελέσματα είναι αντικρουόμενα: Σε μερικές περιπτώσεις παρατηρείται συσχέτιση μεταξύ διάθεσης και ταχύτητας επεξεργασίας πληροφοριών, καθώς και διάθεσης και σύνθετης προσοχής (Arnett et al, 2002; Arnett et al., 2005; Landro et al., 2004), και επιτελικών λειτουργιών (Arnett et al, 2001). Σε μερικές περιπτώσεις δεν διαπιστώνεται συσχέτιση μεταξύ διάθεσης και νοητικών μετρήσεων (Mohr et al., 2001; Moller et al., 2004, Potagas et al., 2008). Σε πιο πρόσφατες μελέτες ωστόσο με χρήση διακριτών ερωτηματολογίων άγχους και κατάθλιψης, διαπιστώνεται συστηματικά σημαντική αντίστροφη συσχέτιση της καταθλιπτικής διάθεσης με την ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών.

Το άγχος παρουσιάζει σημαντική αντίστροφη συσχέτιση κυρίως με την λεκτική μάθηση, και δευτερευόντως με την ενεργό μνήμη και την ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών (Leavitt, V et al., 2020; Whitehouse et al., 2019; Yigit, et al., 2020). Στην κλινική πράξη, παραμένει δύσκολη η διαφοροδιάγνωση μεταξύ καταθλιπτικής διάθεσης, άγχους, και νοητικών ελλειμμάτων.

### A.5.3. Κόπωση

Η κόπωση είναι το πιο συνηθισμένο σύμπτωμα της ΣκΠ, και εμφανίζεται στο 70-90% των ασθενών (deSa et al., 2011). Το σύνδρομο αυτό περιγράφει ένα γενικευμένο υποκειμενικό αίσθημα εξάντλησης, ελάττωση των δραστηριοτήτων, και έλλειψη κινήτρου (Ayahe et al., 2017). Η κόπωση περιορίζει τις καθημερινές δραστηριότητες και επιδρά αρνητικά στην ποιότητα ζωής των ασθενών. Ο πιο πρόσφατος λειτουργικός ορισμός διαχωρίζει την κόπωση (Kluger et al., 2013), σε δυο κατηγορίες: Η μία αφορά την υποκειμενική κόπωση όπως βιώνεται από τον ασθενή (perceived fatigue) και περιγράφεται ως έλλειψη κινήτρου και έντονη αίσθηση κούρασης που καθιστά δυσχερή την αποτελεσματική διεκπεραίωση των καθημερινών νοητικών και σωματικών δραστηριοτήτων (Aldughmi et al., 2017; Kluger et al., 2013). Η άλλη αφορά την εξασθένηση της επίδοσης (performance fatigability), δηλαδή τις μετρήσεις σε αντικειμενικές δοκιμασίες απαιτητικού έργου νοητικών ή σωματικών ικανοτήτων (Enoka and Duchateau, 2016; Kluger et al., 2013). Η φύση της συσχέτισης μεταξύ των δυο κατηγοριών είναι ασαφής: σε άλλες μελέτες διαπιστώνεται σημαντική συμμεταβολή των δυο εννοιολογικών δομών (Cehelyk et al., 2018; Loy et al., 2017; Wolkorte et al., 2015; Zijdwind et al., 2016), και σε άλλες όχι (Hu et al., 2019). Στη συνήθη κλινική πρακτική, και στην παρούσα μελέτη, χρησιμοποιούνται κλίμακες που καταγράφουν την υποκειμενική αίσθηση της κόπωσης, όπως αυτή γίνεται αντιληπτή από τον ασθενή που βαθμολογεί σε κλίμακα Likert το επίπεδο της φυσικής και νοητικής κόπωσης που έχει βιώσει σε κάποιο πρόσφατο χρονικό διάστημα (συνήθως μιας εβδομάδας).

Μερικές μελέτες περιγράφουν την κόπωση ως αποτέλεσμα της δυσλειτουργίας ενός δικτύου που περιλαμβάνει μετωπιαίες, βρεγματικές, κροταφικές, και ινιακές περιοχές, θάλαμο και βασικά γάγγλια (Rocca et al., 2014; Sepulcre et al., 2009). Σε άλλες περιπτώσεις αναφέρεται ως αποτέλεσμα παθοφυσιολογίας κοινής με της κατάθλιψης, ωστόσο συνήθως δεν αντιμετωπίζεται με αντικαταθλιπτική αγωγή (Brenner et al., 2016). Αντικρουόμενα είναι και τα αποτελέσματα αναφορικά με τη συσχέτιση της κόπωσης

και της σωματικής αναπηρίας. Έχουν βρεθεί σημαντικές συσχετίσεις (Rzerka et al., 2020) αλλά και απουσία συσχετίσεων (Garg et al., 2016).

Σε ό,τι αφορά τις νοητικές λειτουργίες, η κόπωση φαίνεται αρκετά συχνά να σχετίζεται σημαντικά με την υποκειμενική βίωση νοητικών δυσχερειών (όπως καταγράφονται με κλίμακες Likert) και όχι με αντικειμενικές νοητικές μετρήσεις (Beier et al., 2015; Kissinger et al., 2010). Ωστόσο, σε άλλες μελέτες διαπιστώνεται σημαντική συσχέτιση της υποκειμενικής κόπωσης (νοητικής και σωματικής, μαζί και διακριτά) με μετρήσεις της ταχύτητας επεξεργασίας πληροφοριών (Andreasen et al., 2015; Diamond, et al., 2008; Yigit et al., 2020). Μια από αυτές τις μελέτες αναφέρει επίσης ευρήματα που περιγράφουν σημαντικό ποσοστό συμβολής τόσο της κατάθλιψης όσο και της κόπωσης (ως ξεχωριστές εννοιολογικές δομές) στη διακύμανση της επίδοσης σε δοκιμασία εκμάθησης λίστας λέξεων (Diamond, et al., 2008).

#### A.5.4. Κλίμακα Αναπηρίας EDSS

Σε πολλές περιπτώσεις η σωματική αναπηρία, όπως ορίζεται από την κλίμακα EDSS, σχετίζεται σημαντικά με τις νοητικές δυσκολίες (Drew et al., 2008; Potagas et al., 2008). Σε πιο πρόσφατη μελέτη (Ali et al., 2015), έχει βρεθεί επίσης συσχέτιση του αριθμού των νοητικών δοκιμασιών με ελλειμματική επίδοση και της κλίμακας EDSS. Στην ίδια μελέτη, αναφορικά με τους διακριτούς νοητικούς τομείς, προκύπτει συσχέτιση της σωματικής αναπηρίας με επιτελικές δοκιμασίες.

Σε μια πιο πολυπαραγοντική προσέγγιση της συσχέτισης αυτής, οι Bsteh et al. (2016) περιγράφουν ένα δείγμα 793 ασθενών, που διαχωρίστηκε σε τρεις κατηγορίες βάσει της βαθμολόγησης στην EDSS [σημαντική (EDSS 6-10), μέτρια (EDSS 3-5,5) και μικρή αναπηρία (EDSS 0-2,5)], το μεγαλύτερο ποσοστό νοητικών ελλειμμάτων παρατηρήθηκε στην ομάδα με σημαντική αναπηρία. Φαίνεται δηλαδή πως η συσχέτιση μεταξύ νοητικής επίδοσης και EDSS, είναι σημαντική κυρίως στην περίπτωση υψηλών βαθμολογιών στην κλίμακα EDSS, δηλαδή στην περίπτωση σοβαρής σωματικής αναπηρίας

#### A.5.5. Διάρκεια Νόσου

Τα αποτελέσματα που αφορούν την επίδραση της χρονικής διάρκειας της νόσου στις νοητικές επιδόσεις σε παλιότερες μελέτες είναι αντικρουόμενα (McIntosh 1991; Rao, 1991). Στη μελέτη των Heled et al. (2019) η διάρκεια νόσου δεν συσχετίζεται με τον συνολικό

δείκτη νοητικής επίδοσης. Όμοια είναι και τα αποτελέσματα των Beatty, Goodkin, Etsgaard & Monson (1990), και των Prakash et al. (2008). Ωστόσο, οι Achiron et al. (2013), με πληθυσμό 1500 ασθενών, βρήκαν συσχέτιση των νοητικών επιδόσεων με τη διάρκεια της νόσου: οι νοητικές δυσκολίες γίνονται εμφανείς, κατά μέσο όρο από το πέμπτο έτος μετά την έναρξη της νόσου. Αυτό, στη συγκεκριμένη μελέτη, αφορά όλους τους νοητικούς τομείς αλλά ιδιαίτερα τη σύνθετη προσοχή, τις επιτελικές λειτουργίες και την ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών.

Μια πιο πρόσφατη μελέτη εστιάζει ειδικά στη συσχέτιση της ηλικίας και της διάρκειας της νόσου με τις νοητικές επιδόσεις σε ασθενείς με ΣκΠ (Alexandra et al., 2020). Μετά από έλεγχο όλων των παρεμβαλλόμενων /συγχυτικών παραγόντων (διάθεση, κόπωση, υπότυπος), τα αποτελέσματα αναδεικνύουν ήπια συσχέτιση της διάρκειας της νόσου, με την ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών/οπτικοκινητική συνεργία (Symbol Digit Modalities Test -SDMT) και με την ενεργό μνήμη (Paced Auditory Serial Addition Test -PASAT-3). Αντίθετα, η ηλικία συσχετίζεται σημαντικά με όλες τις νοητικές λειτουργίες.

Επίσης, στη μελέτη των Potagas et al. (2008) βρέθηκε η διάρκεια της νόσου να σχετίζεται με την ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών/οπτικοκινητική συνεργία αλλά και με τη λεκτική μάθηση. Συνοπτικά, από το σύνολο των μελετών φαίνεται να προκύπτει συσχέτιση της διάρκειας νόσου με την σύνθετη ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών/οπτικοκινητική συνεργία.

Γενικά, η επίδραση του χρόνου, ως παράγοντα διαφοροποίησης των νοητικών λειτουργιών, έχει διερευνηθεί σε συγχρονικές μελέτες. Η συστηματική μελέτη όμως της εξέλιξης των πιθανών νοητικών διαταραχών, κατά τη διάρκεια του χρόνου, από την έναρξη των συμπτωμάτων και κατά την πορεία της ασθένειας, γίνεται με την πραγματοποίηση διαχρονικής έρευνας.

## A.6. Διαχρονικές μελέτες

### A.6.1. Διερεύνηση της πορείας των νοητικών διαταραχών

Οι περισσότερες διαχρονικές μελέτες με CIS και RR στην αρχική εκτίμηση δεν υποστηρίζουν την αναπόφευκτη και εκτεταμένη εξέλιξη των νοητικών διαταραχών. Συγκεκριμένα, από το σύνολο των μελετών, παρατηρείται μάλλον μέτριος βαθμός επιδείνωσης ο οποίος εστιάζεται σε περιγγεγραμμένες νοητικές λειτουργίες. Αρκετές από αυτές τις μελέτες έχουν σχετικά μικρό διάστημα μεταξύ αρχικής και τελικής εξέτασης ( $\leq 5$  χρόνια). (Amato et al., 1995; Amato et al., 2007; Edgar et al., 2011; Eijlers et al, 2018; Glanz et al.,

2012; Huijbregts et al., 2006; Jönsson, et al., 2006; Kujala et al., 1997; Loitfelder et al., 2013; Patti et al., 1998; Zivadinov et al., 2001). Άλλες έχουν λίγο μεγαλύτερο μεσοδιάστημα μεταξύ των δύο εξετάσεων (6-8 έτη) (Bergendal et al., 2007; Damasceno et al., 2019; Fuglestad, 2022; Haase et al., 2004; Heled et al., 2019 ; Huiskamp et al., 2021; Piras et al., 2003; Ruet et al., 2013). Και στις δυο περιπτώσεις μεσοδιαστημάτων, μικρότερων και μεγαλύτερων, διαπιστώνεται ότι τα αποτελέσματα που προκύπτουν δεν συγκλίνουν ως προς τους νοητικούς τομείς που εκπίπτουν, με αποτέλεσμα να διαμορφώνεται ασαφής εικόνα, αναφορικά με το είδος των νοητικών τομέων με πιθανή επιδείνωση και τον βαθμό της επιδείνωσης αυτής. Επιπρόσθετα, σε δυο μελέτες με μεσοδιάστημα μεταξύ των δυο εκτιμήσεων 2-4 έτη, δεν παρουσιάστηκε νοητική επιδείνωση στην τελική αξιολόγηση (Huijbregts et al., 2006; Patti et al., 1998), γεγονός που συμβάλλει στην παραδοχή της υπόθεσης για μια πιθανά σημαντική επίδραση του χρονικού διαστήματος μεταξύ αρχικής και τελικής εξέτασης στην εκδήλωση νοητικής μεταβολής. Άλλωστε, στη μελέτη της Achiron, με δείγμα 1.500 ασθενών με ΣκΠ (Achiron et al., 2013) διαπιστώθηκε πως οι νοητικές δυσκολίες γίνονται εμφανείς κατά μέσον όρο στο πέμπτο έτος μετά την έναρξη της νόσου. Ωστόσο, στη μελέτη των Kujala et al. (1997), με χρονικό διάστημα τρία έτη μεταξύ αρχικής και τελικής εκτίμησης, διαπιστώθηκε πράγματι σημαντική και εκτεταμένη επιδείνωση, στις περισσότερες νοητικές λειτουργίες.

Υπάρχουν τέσσερις διαχρονικές μελέτες (χωρίς την παρούσα) με επαρκώς μεγάλο χρονικό διάστημα μεταξύ αρχικής και τελικής εξέτασης (10 έως είκοσι έτη). (Amato et al., 2001; Pinter et al., 2021; Scwhid et al., 2007 Strober et al., 2014;). Από αυτές, μόνο η μελέτη των Amato et al. (2001) περιγράφει γενικευμένη νοητική επιδείνωση, δέκα έτη μετά. Είναι σημαντικό όμως να αναφερθεί πως οι ασθενείς στην περίπτωση αυτή βρίσκονταν σε πολύ αρχικό στάδιο της νόσου (μέσος όρος διάρκειας νόσου 1,6 έτη) κατά την αρχική εκτίμηση. Όπως προαναφέρθηκε, έχει βρεθεί πως οι νοητικές δυσκολίες γίνονται εμφανείς κατά μέσον όρο στο πέμπτο έτος μετά την έναρξη της νόσου. Στο πλαίσιο αυτό, είναι πιθανό η εκτεταμένη νοητική επιδείνωση που παρατηρήθηκε στην έρευνα αυτή να είναι το αποτέλεσμα της εμφανούς πλέον παρουσίας των νοητικών διαταραχών, πέντε (και παραπάνω) έτη μετά την έναρξη της νόσου (δεδομένου ότι η αρχική εκτίμηση έγινε σε ασθενείς με μέσο όρο διάρκειας νόσου 1,6 έτη).

Επιπλέον, στη μελέτη αυτή χρησιμοποιήθηκαν οι αρχικές, ακατέργαστες τιμές για τη στατιστική επεξεργασία. Αυτό δεν επιτρέπει την άμεση σύγκριση μεταξύ της αρχικής και της τελικής εξέτασης, λόγω της παρεμβολής του παράγοντα της ηλικίας που,



αυτονόητα, μεταβάλλεται με τον χρόνο και επιδρά στις νοητικές επιδόσεις. Για τον λόγο αυτόν, η αρχική και η τελική εξέταση συγκρίνονταν με ομάδα υγιών κάθε φορά, συνεπώς τα συμπεράσματα για την μεταξύ τους σύγκριση προκύπτουν έμμεσα.

Αντίθετα, η μελέτη των Pinter et al., με επανεξέταση μετά από 10 έτη, χρησιμοποιεί κανονικοποιημένες τιμές για τη διαχρονική σύγκριση και βρίσκει σταθερή επίδοση στην επανεκτίμηση σε ότι αφορά τις επιτελικές λειτουργίες, και μη σημαντική βελτίωση σε ότι αφορά την μνήμη (οπτικοχωρική και λεκτική). Τόσο κατά την αρχική και όσο και κατά την τελική εκτίμηση, οι μισοί ασθενείς παρουσίασαν νοητικές διαταραχές σε τουλάχιστον ένα νοητικό τομέα. Η μελέτη αυτή περιλαμβάνει κυρίως ασθενείς με υποτροπιάζουσα διαλείπουσα μορφή, τόσο κατά την αρχική όσο και κατά την τελική αξιολόγηση.

Οι άλλες δυο μελέτες περιλαμβάνουν συμμετέχοντες με μεγαλύτερη διάρκεια της νόσου (Scwhid et al., 2007; Strober et al., 2014). Οι Scwhid et al. διαπιστώνουν εστιασμένη επιδείνωση σε περιγγεγραμμένους νοητικούς τομείς (σύνθετη ταχύτητα επεξεργασίας/οπτικοκινητική συνεργία και ενεργός μνήμη). Οι Strober et al διαπιστώνουν επιδείνωση στην σύνθετη ταχύτητα επεξεργασίας/οπτικοκινητική συνεργία, την ενεργό μνήμη, την λεκτική μάθηση/μνήμη και τις οπτικοχωρικές κατασκευαστικές ικανότητες. Οι ερευνητές διαπιστώνουν 5% και 16% αντιστοίχως αύξηση των ασθενών με νοητικές διαταραχές και επιπλέον με βάση την αρχική τους επίδοση, παρατηρούν πως οι ασθενείς διαφοροποιούνται ως προς τη νοητική τους πορεία, με έναν τρόπο μη συμβατό με το μοντέλο της προϊούσας έκπτωσης: Ο μέσος όρος των συμμετεχόντων με καλύτερη επίδοση κατά την αρχική εξέταση εμφανίζει μεγαλύτερη επιδείνωση κατά την τελική εξέταση στην έρευνα των Schwid et al. (καλύτερη αρχική επίδοση σχετίζεται με μεγαλύτερη επιδείνωση στην τελική αξιολόγηση, με προβλεπτικό μοντέλο λογιστικής παλινδρόμησης).

Κατά παρόμοιο τρόπο, στη μελέτη των Strober al. αναδεικνύεται το ίδιο σχήμα στα αποτελέσματα αλλά περιορίζεται στη δοκιμασία ταχύτητας πληροφοριών/οπτικοκινητική συνεργία (SDMT): οι συμμετέχοντες με φυσιολογική επίδοση στην αρχική εκτίμηση της ταχύτητας επεξεργασίας πληροφοριών/οπτικοκινητική συνεργία εμφανίζουν σημαντικά μεγαλύτερη επιδείνωση στη δοκιμασία αυτή, από εκείνους που παρουσίαζαν ,μη φυσιολογική επίδοση στην ίδια δοκιμασία, κατά την αρχική εκτίμηση.

Παρόμοιο σχήμα φαίνεται να διαπιστώνει και μια μελέτη με δείγμα ασθενών με PPMS κατά την αρχική νευροψυχολογική εκτίμηση (Denney et al., 2007). Μετά πάροδο τριών ετών οι ασθενείς επιδεινώθηκαν σημαντικά σε ό,τι αφορά την ταχύτητα

επεξεργασίας πληροφοριών/οπτικοκινητική συνεργία, εντούτοις εμφάνισαν σημαντική βελτίωση στη λεκτική μνήμη. Ωστόσο, οι συγγραφείς πιθανολογούν πως αυτό σχετίζεται με διαδικασίες μάθησης των δοκιμασιών, δεδομένου ότι την ίδια θετική μεταβολή παρουσίασαν και οι συμμετέχοντες στην ομάδα ελέγχου. Επίσης, αναφέρουν πως οι ασθενείς που εγκατέλειψαν τη μελέτη και δεν εμφανίστηκαν στην τελική εκτίμηση είχαν στην αρχική εκτίμηση μεγαλύτερη διάρκεια νόσου, μεγαλύτερο δείκτη σωματικής ανικανότητας και περισσότερα νοητικά ελλείμματα. Συνεπώς, στην πορεία του χρόνου πιθανώς να εμφάνισαν αναλογικά μεγαλύτερη νοητική και σωματική επιδείνωση από τον υπόλοιπο πληθυσμό της μελέτης, με αποτέλεσμα να δυσχεραίνεται η συμμετοχή τους σε ερευνητικές δραστηριότητες. Επομένως, πιθανώς η επίδραση των παραγόντων «επιβαρυμένη αρχική κινητική κατάσταση» και «επιβαρυμένη αρχική νοητική κατάσταση» συμβάλλει στη διαμόρφωση του δείγματος της επανεκτίμησης με αυτόν τον μη τυχαίο τρόπο: η αφαίρεση των συμμετεχόντων με αρχική χαμηλή νοητική επίδοση, κατά τη διαμόρφωση του δείγματος στην τελική εκτίμηση, πιθανώς έχει ως αποτέλεσμα την «τεχνητή» βελτίωση της νοητικής επίδοσης στην τελική εκτίμηση.

Σε μια ακόμα μελέτη με αρχικό πληθυσμό PPMS και χρονικό διάστημα δυο ετών μεταξύ των εκτιμήσεων, οι διακριτές ομάδες των ασθενών που παρουσίασαν νοητική βελτίωση, νοητική επιδείνωση ή παρέμεναν νοητικά σταθερές, δεν διέφεραν μεταξύ τους αριθμητικά (Camp et al., 2005).

Οι διαφορές των αποτελεσμάτων, μεταξύ όλων των παραπάνω μελετών, σχετικά με τους νοητικούς τομείς που μεταβάλλονται, σχετίζονται και με διαφορές σε βασικές και στοιχειώδεις παραμέτρους της μεθοδολογίας: τον ορισμό της ελλειμματικής νοητικής επίδοσης, τις δοκιμασίες που χρησιμοποιήθηκαν και συνεπώς, τις ψυχομετρικές τους ιδιότητες, τα χαρακτηριστικά του δείγματος (διάρκεια ασθένειας, υπότυπος, φαρμακευτική αγωγή, διάρκεια φαρμακευτικής αγωγής), και τις στατιστικές μεθόδους που χρησιμοποιήθηκαν.

#### A.6.2. Διαχρονικές μελέτες για τη νόσηση και διερεύνηση της επίδρασης του φαινομένου των drop outs.

Στη διαχρονική μελέτη των Denney et al., (2007), σε πληθυσμό με πρωτοπαθώς προϊούσα μορφή διαπιστώθηκε πως η αποχή των συμμετεχόντων από την επανεκτίμηση ήταν αποτέλεσμα συστηματικής (μη τυχαίας) επίδρασης παραγόντων: οι ασθενείς που κατά την αρχική εκτίμηση παρουσίαζαν χαμηλότερη νοητική επίδοση και μεγαλύτερες κινητικές δυσχέρειες, ήταν αυτοί που είχαν

περισσότερες πιθανότητες να παραιτηθούν από τη διαδικασία της επανεκτίμησης, πριν την ολοκλήρωση της μελέτης. Η παρουσία μιας τέτοιας συμμεταβολής έχει διαπιστωθεί και σε άλλες μελέτες στην ΣκΠ (Camp et al., 2005; Jennekens-Schinkel et al., 1990), αλλά και σε άλλες νόσους. Έχει βρεθεί πως, γενικά οι νοητικές διαταραχές είναι ένας ισχυρός προγνωστικός δείκτης για την απώλεια δείγματος στην επανεκτίμηση σε διαχρονικές μελέτες, στο πλαίσιο οποιασδήποτε νόσου του ΚΝΣ. (Levin et al., 2000).

Η απώλεια μέρους συμμετεχόντων της μελέτης στην τελική εκτίμηση, οι οποίοι είχαν κατά μέσο όρο χειρότερη αρχική νοητική επίδοση από το σύνολο του πληθυσμού της μελέτης, σίγουρα μεταβάλλει τα αποτελέσματα των τελικών νοητικών επιδόσεων. Η μεταβολή αυτή, διαμορφώνει τελικά ένα επίπλαστο αποτέλεσμα. Πέραν αυτού όμως, είναι σημαντικό να εξακριβωθεί και με ποιον ακριβώς τρόπο η απώλεια των συγκεκριμένων συμμετεχόντων μπορεί να επιδράσει στην πιθανή μεταβολή της νοητικής επίδοσης συν τω χρόνω, συγκριτικά με τις επιδόσεις των υγιών ομάδων ελέγχου.

Σε ότι αφορά συμμετέχοντες με αρχική διάγνωση κυρίως υποτροπιάζουσα διαλείπουσα μορφή, μερικές διαχρονικές μελέτες στη ΣκΠ έχουν δείξει ότι οι νοητικές διαταραχές στην αρχική εκτίμηση προβλέπουν μεγαλύτερη επιδείνωση στην πορεία της ασθένειας (Camp et al., 2005; Kujala et al., 1997). Σε άλλες μελέτες δεν διαπιστώνονται ενδείξεις διαφοροποιημένης νοητικής μεταβολής με βάση την αρχική νοητική επίδοση (Huijbregts et al., 2006). Τέλος, υπάρχουν, όπως έχει προαναφερθεί, μελέτες με αποτελέσματα που υποδεικνύουν μεγαλύτερη επιδείνωση για τους συμμετέχοντες εκείνους με καλύτερη νοητική επίδοση στην αρχική νευροψυχολογική εκτίμηση (Katsari et al., 2020, Schwid et al., 2007; Strober et al., 2014).

Στο πλαίσιο των παραπάνω αντικρουόμενων αποτελεσμάτων η συστηματική απώλεια, κατά την τελική εκτίμηση, μέρους των συμμετεχόντων με τα μεγαλύτερα αρχικά νοητικά ελλείμματα δυσχεραίνει την απάντηση στο ερώτημα: είναι τελικά η παρουσία νοητικών διαταραχών κατά την αρχική εκτίμηση, παράγων κινδύνου για περαιτέρω επιδείνωση στην πορεία του χρόνου;

## ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

### Β. ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

#### Β.1. Κύριος σκοπός

Τα δεδομένα από το σύνολο των υπαρχόντων διαχρονικών μελετών δεν είναι επαρκή και συστηματικά ώστε να διαμορφώσουν συνεπή συμπεράσματα: δεν συμφωνούν ως προς τη μεταβολή των συγκεκριμένων νοητικών τομέων έναντι άλλων και δεν είναι σαφές εάν με την πάροδο του χρόνου η πορεία της ασθένειας καταλήγει σε νοητική έκπτωση ή σε επιμέρους νοητικά ελλείμματα με οριοθετημένη επιδείνωση, η και σε καμία μεταβολή. Συνεπώς, υπάρχει ανάγκη για επιπλέον διαχρονικές μελέτες με μεγάλο χρονικό διάστημα μεταξύ της αρχικής και της τελικής εκτίμησης και με κατάλληλη μεθοδολογία για την αποσαφήνιση των πολλαπλών ερωτημάτων που προκύπτουν αναφορικά με τις ενδεχόμενες νοητικές αλλαγές.

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η διερεύνηση της πορείας των νοητικών διαταραχών στους ασθενείς με Σκλήρυνση Κατά Πλάκας μετά τη μεσολάβηση επαρκούς χρονικού διαστήματος (10 -15 έτη).

Δεδομένης της περιορισμένης συστηματικότητας των διαχρονικών ευρημάτων στο σύνολο των σχετικών μελετών, διατυπώνονται τα εξής ερευνητικά ερωτήματα:

- Διαπιστώνεται διαχρονική νοητική μεταβολή;
- Από τις νοητικές λειτουργίες ποιες είναι αυτές που παρουσιάζουν τη μεγαλύτερη μεταβολή μεταξύ των δυο χρονικών στιγμών;
- Μεταβάλλεται σημαντικά το ποσοστό των ασθενών που εμφανίζουν νοητικές διαταραχές;
- Η νοητική μεταβολή εξαρτάται από την αρχική νοητική κατάσταση;
- Η νοητική μεταβολή σχετίζεται με βασικά κλινικά χαρακτηριστικά της νόσου;

#### Β.2. Δευτερεύων σκοπός

Στην έως τώρα βιβλιογραφία αναφέρεται η παρουσία διαταραχών μνήμης σε υψηλή συχνότητα (Gumaraes 2012; Nocentini et al., 2006) και διερευνάται συστηματικά η πιθανή συμβολή της ταχύτητας σύνθετης επεξεργασίας πληροφοριών στη λεκτική μνήμη

(DeLuca, Chelune, Tusky, Lengenfelder & Chiaravalloti 2004; Sandry & Sumowski 2014). Επίσης, σε μια πιο πρόσφατη μελέτη διαπιστώνεται η συμβολή της ελλειμματικής ενεργού μνήμης, στις διαταραχές λεκτικής ανάκλησης (Snadry et al, 2019).

Σημαντικά μικρότερη είναι η παρουσία μελετών σχετικά με την οπτική μνήμη. Συγκεκριμένα, μια μελέτη αναφέρεται στη συμβολή της επιβράδυνσης της εκούσιας εναλλαγής της οπτικοχωρικής προσοχής στις διαταραχές οπτικοχωρικής ενεργού μνήμης (Gmeindl and Courtney (2012), θέτοντας τις βάσεις για την πιθανή ερμηνεία διαταραχών οπτικοχωρικής μάθησης, στη βάση ελλειμματικών επιτελικών λειτουργιών.

Πέρα από τις συγχρονικές μελέτες για το συγκεκριμένο θέμα, η διαχρονική μεταβολή των προτύπων συσχετίσεων της μάθησης/μνήμης με άλλες βασικές νοητικές λειτουργίες δεν έχει διερευνηθεί. Στο πλαίσιο αυτό διαμορφώνεται ο δευτερεύων σκοπός της μελέτης, δηλαδή η διερεύνηση των προτύπων συσχετίσεων, και των ακόλουθων προβλεπτικών παραγόντων των δεικτών (διεργασιών) μνήμης στην αρχική και τελική αξιολόγηση (διεργασίες μνήμης-άμεση μνήμη, κωδικοποίηση, διατήρηση, ανάκληση):

- Διαφέρουν οι νοητικές μεταβλητές που υποστηρίζουν τις διεργασίες λεκτικής και οπτικοχωρικής μνήμης στην αρχική και την τελική αξιολόγηση;
- Διαφέρουν οι νοητικές μεταβλητές που υποστηρίζουν τις διεργασίες λεκτικής και οπτικοχωρικής μνήμης στην εκάστοτε αξιολόγηση (αρχική και τελική) με τις αντίστοιχες μεταβλητές που υποστηρίζουν τις διεργασίες λεκτικής και οπτικοχωρικής μνήμης των υγιών μαρτύρων;

## Γ. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

### Γ.1. Συμμετέχοντες

#### Γ. 1.1. Ομάδα ασθενών

Η παρούσα μελέτη είναι διαχρονική, και όλοι οι ασθενείς που συμμετείχαν στη μελέτη παρακολουθούνταν στο Ειδικό Εξωτερικό Ιατρείο Απομυελινωτικών Νόσων, ή νοσηλεύτηκαν στο αντίστοιχο τμήμα του Αιγινήτειου νοσοκομείου εντός του διαστήματος

Νοέμβριος 2004 - Δεκέμβριος 2008. Το αρχικό δείγμα περιλαμβάνει 167 ασθενείς με ΣκΠ (125 με υποτροπιάζουσα διαλείπουσα μορφή, και 42 με κλινικά μεμονωμένο σύνδρομο, με τα διαγνωστικά κριτήρια McDonald 2001), που εξετάστηκαν κλινικά και αξιολογήθηκαν νευροψυχολογικά. Από το αρχικό δείγμα, συγκεντρώθηκαν κατά την επαναξιολόγηση συνολικά 69 άτομα (55 με διαλείπουσα μορφή, και 14 με κλινικά μεμονωμένο σύνδρομο κατά το χρονικό διάστημα 2004-2006, όπως ορίστηκαν όμως στην τελική αξιολόγηση με τα κριτήρια McDonald 2010). Το συγκεκριμένο δείγμα, στην παρούσα αξιολόγηση, αποτελείται από 57 ασθενείς με υποτροπιάζουσα διαλείπουσα μορφή, 7 με κλινικά μεμονωμένο σύνδρομο, και 5 με δευτεροπαθώς προϊούσα μορφή (κριτήρια McDonalds 2010). Οι ασθενείς αυτοί επανεξετάστηκαν κλινικά και επαναξιολογήθηκαν νευροψυχολογικά. Το σχήμα 1, περιγράφει την πορεία συλλογής του δείγματος των συμμετεχόντων.

### ***Κριτήρια αποκλεισμού συμμετεχόντων στη μελέτη***

1. Νέα ώση τουλάχιστον 4 εβδομάδες πριν από την αξιολόγηση
2. Σημαντικά μειωμένη οπτική οξύτητα
3. Σοβαρή νευρολογική ή/και ψυχιατρική νόσος διαφορετική από ΣκΠ
5. Λήψη κορτιζόνης σε χρονικό διάστημα μικρότερο από ενάμιση μήνα πριν την προγραμματισμένη νευροψυχολογική αξιολόγηση

***Σχήμα (1).*** Διάγραμμα ροής από το αρχικό δείγμα των 167 ασθενών με κλινικά μεμονωμένο σύνδρομο και διαλείπουσα μορφή, οι οποίοι αξιολογήθηκαν νευροψυχολογικά το 2004-2008,

και επαναξιολογήθηκαν  
το 2015-2018

*Πίνακας 1* Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά του δείγματος της διαχρονικής μελέτης και των drop outs

	Αρχική αξιολόγηση N=69	Τελική αξιολόγηση N=69	Drop outs N=98
Άνδρας	24	24	33
Γυναίκα	45	45	65
Έτη σπουδών	13,86 (2,786)	13,86(2,786)	14,01(2,79)
Ηλικία έναρξης	30,62 (10,74)	30,62 (10,74)	34,83(8,2)
Ηλικία	34,33(8,97)	44,75(9,23)	34,81(8,3
Διάρκεια ασθένειας	4,79(5,19)	15,44(6,01)	5,6 (5,08)
Κλινικά μεμονωμένο σύνδρομο	14	5	21
Υποτροπιάζουσα Διαλείπουσα μορφή	55	45	77

Δευτεροπαθώς προϊούσα μορφή	–	7	–
EDSS	1,24(1,25)	2,19(1,98)	1,71(1,35)
BDI	–	9,79 (10,21)	–
MFIS	–	32,24 (18,72)	–

### Γ.1.2. Ομάδα υγιών μαρτύρων

Συγκεντρώθηκε δείγμα 67 υγιών μαρτύρων από την κοινότητα, εξισωμένο με το δείγμα των ασθενών ως προς το φύλο, την ηλικία και τα έτη εκπαίδευσης. Η ελληνική γλώσσα ήταν η μητρική. Μια σύντομη συνέντευξη προηγήθηκε της νευροψυχολογικής αξιολόγησης, ώστε να αποκλειστούν οι εθελοντές με ιστορικό ψυχιατρικής ή νευρολογικής νόσου, κρανιοεγκεφαλικής κάκωσης, μαθησιακών προβλημάτων, κατάχρησης αλκοόλ ή/και χρήσης ουσιών.

**Πίνακας 2** Σύγκριση (*T test*) των δημογραφικών μεταβλητών ασθενών και ομάδας ελέγχου

Δοκιμασίες	Ασθενείς	Ομάδα ελέγχου	T	Sign
------------	----------	---------------	---	------



					Test	
	M.O	T.A.	M.O.	T.A.		Τιμή P
Ηλικία	44,75	9,2345	45,7910	10,3843	0,616	0,539
Έτη σπουδών	13,8696	2,7860	14,0896	3,1465	0,432	0,666

M.O.: μέσος όρος, T.A.: τυπική απόκλιση

Student's t-test, \*p<0.0

**Πίνακας 3** Σύγκριση των ποσοστών των δυο φύλων μεταξύ της ομάδας των ασθενών και ομάδας ελέγχου

Φύλο	Ασθενείς		Ομάδα ελέγχου		Τιμή Chi Square	Σημαντικότητα Τιμή P
	άνδρες	Γυναίκες	Άνδρες	Γυναίκες		
	36,2%	63,8%	34,3%	65,7%	0,054	<b>0,816</b>

Chi Square test, \*p<0.05

## Γ.2. Μετρήσεις

### Γ.2.1. Κλίμακα σωματικής αναπηρίας-EDSS

Η σωματική αναπηρία υπολογίστηκε με την χρήση της κλίμακας EDSS (Expanded Disability Status Scale, Kurtzke, 1983). Ο βαθμός αναπηρίας στην κλίμακα EDSS καθορίζεται από τα ευρήματα της αντικειμενικής νευρολογικής εκτίμησης και της αξιολόγησης της βάδισης του ασθενούς. Η κλίμακα EDSS χρησιμοποιείται ευρύτατα στην ΣκΠ. Λαμβάνει τιμές από 0,0 (κανένα εύρημα) έως 10 (θάνατος), και αποτελείται συνολικά από 20 βαθμίδες που αντιπροσωπεύουν προοδευτικά αυξανόμενο νευρολογικό έλλειμμα ή αναπηρία. Το αποτέλεσμα της εξέτασης βασίζεται στα ευρήματα 8 λειτουργικών συστημάτων (πυραμιδικό, παρεγκεφαλιδικό, στελεχιαίο, νοητικό, ουροποιητικό, αισθητικό, οπτικό), το καθένα από τα οποία λαμβάνει βαθμολόγηση από 0 έως 5 ή 6. Για τους ασθενείς με EDSS έως 3.5, η βαθμολόγηση υπολογίζεται με βάση το συνδυασμό της βαθμολόγησης των άνω συστημάτων. Για τους ασθενείς με δυσκολία βάδισης, η EDSS υπολογίζεται με βάση τη μέγιστη απόσταση που μπορούν να διανύσουν χωρίς στάση (100, 200, 300, 500 μέτρα), και οι τιμές είναι από 4.0 έως 5.5. Αν απαιτείται ετερόπλευρη ή αμφοτερόπλευρη στήριξη για τη βάδιση, η βαθμολόγηση της EDSS είναι 6 ή 6.5 αντίστοιχα. Αν ο ασθενής είναι σε αναπηρικό αμαξίδιο λαμβάνει τιμές από 7.0 έως 7.5. Ο ασθενής που είναι καθηλωμένος στο κρεβάτι λαμβάνει 8.0 έως 8.5.

### Γ.2.2. Ερωτηματολόγιο κατάθλιψης

Η ψυχική διάθεση εκτιμήθηκε με το ερωτηματολόγιο κατάθλιψης BDI (Beck Depression Inventory, 1961, μεταφρασμένη στα ελληνικά Τζέμος, 1984).

Το ερωτηματολόγιο είναι αυτοσυμπληρούμενο. Ο εξεταζόμενος καλείται να καταγράψει πως ήταν η διάθεσή του κατά το χρονικό διάστημα των τελευταίων τεσσάρων εβδομάδων. Αποτελείται από 21 ερωτήσεις, οι οποίες βαθμολογούνται από 0 έως 3. Το συνολικό άθροισμα προκύπτει από το σύνολο των ερωτήσεων. Το άθροισμα μεγαλώνει ανάλογα με τον αύξοντα αριθμό και τη βαρύτητα των καταθλιπτικών συμπτωμάτων. Η συνολική βαθμολογία έως 10 αντιστοιχεί σε απουσία κατάθλιψης, από 11 έως 17 σε ήπιας μορφής κατάθλιψη, 18 έως 23 σε μέτριας μορφής και πάνω από 23 σε βαριάς μορφής.

Η αξιολόγηση της διάθεσης στην παρούσα μελέτη με το ερωτηματολόγιο BDI έγινε μόνο σε 47 από τους 69 ασθενείς

### Γ.2.3. Κλίμακα Κόπωσης

Η κόπωση εκτιμήθηκε με την κλίμακα Modified Impact Fatigue Scale (MFIS), σταθμισμένη στον ελληνικό πληθυσμό από την Bakalidou et al. (2014). Η κλίμακα αποτελεί συντομευμένη μορφή της κλίμακας Fatigue Impact Scale (FIS), και στον ελληνικό πληθυσμό περιλαμβάνει δυο παράγοντες : την Σωματική και την Νοητική κόπωση. Οι ερωτήσεις 1, 4, 6,7,9,10,14,17,20,21, αναφέρονται στη σωματική κόπωση, και οι υπόλοιπες στην Νοητική Κόπωση. Η κλίμακα είναι αυτοσυμπληρούμενη. Ο εξεταζόμενος καλείται να καταγράψει το αίσθημα κόπωσης για το χρονικό διάστημα των τελευταίων τεσσάρων εβδομάδων. Αποτελείται από 18 ερωτήσεις, οι οποίες βαθμολογούνται από 0 έως 4, σε αντιστοιχία με την συχνότητα εμφάνισης της κόπωσης («ποτέ», «σπάνια», «μερικές φορές», «συχνά», «σχεδόν πάντα»). Η συνολική βαθμολογία από 14 έως 28 αντιστοιχεί σε μικρό βαθμό κόπωσης, από 29 έως 56 σε μέτριο βαθμό κόπωσης, και από 57 και πάνω σε μεγάλο βαθμό κόπωσης. Η αξιολόγηση της κόπωσης στην παρούσα μελέτη με το ερωτηματολόγιο MFIS έγινε μόνο σε 46 από τους 69 ασθενείς.

### Γ.2.4. Νευροψυχολογικές Δοκιμασίες

Η νευροψυχολογική αξιολόγηση περιλαμβάνει ένα διαχρονικό και ένα συγχρονικό μέρος.

Το διαχρονικό μέρος, η σύγκριση των νευροψυχολογικών εκτιμήσεων στους δυο χρόνους(2004-2008, και 2015-2018) έγινε με την Brief Repeatable Neuropsychological Battery (BRBN) (Rao et al., 1991), σταθμισμένη στον ελληνικό πληθυσμό (Mantzavinou, 2015). Η συστοιχία αυτή είναι ευαίσθητη στην ανίχνευση νοητικών διαταραχών στην ΣκΠ (Solari et al., 2002), και χρησιμοποιείται σε μελέτες σε όλο τον κόσμο. Η συστοιχία αποτελείται από 5 δοκιμασίες (9 μετρήσεις):

- Η δοκιμασία **Buschke Selective Reminding Test (SRT)**( Buschke &Fluid, 1974, Zalonis 2009) είναι μια λίστα εκμάθησης 12 λέξεων. Η διαδικασία της εκμάθησης γίνεται σε 6 προσπάθειες (Rao et al., 1991; Boringa et al., 2001). Μετά από κάθε προσπάθεια εκμάθησης ο εξεταστής επαναλαμβάνει μόνο όσες λέξεις δεν ανακλήθηκαν στην άμεσα προηγούμενη προσπάθεια. Από αυτή τη διαδικασία προκύπτουν μετρήσεις σχετικά με τη *Μακρόχρονη Αποθήκευση (Long Term Storage-LTS)* που ελέγχει το σύνολο των λέξεων που έχουν ανακληθεί σε 2 συνεχόμενες προσπάθειες χωρίς υπενθύμιση. Για κάθε

λέξη που ανακαλείται δυο διαδοχικές φορές, υπολογίζεται στη συνολική βαθμολόγηση του δείκτη και η κάθε επόμενη προσπάθεια, ανεξάρτητα αν συνεχίζει να ανακαλείται. Ο δείκτης περιγράφει ένα αρχικό στάδιο μάθησης των λέξεων της λίστας, αφού θεωρείται πως οι λέξεις εισέρχονται στην βραχύχρονη μνήμη. Εντούτοις ο εξεταζόμενος δεν επιτυγχάνει την άμεση ανάκλησή τους απαραίτητα έως την τελευταία (6<sup>η</sup>) επανάληψη της λίστας. Η μέτρηση της *Συνεκτικής Μακρόχρονης Ανάκλησης (Continuous Long Term retrieval-CLTR)*, είναι το σύνολο των λέξεων που ανακαλούνται 2 συνεχόμενες φορές, σε όλες τις επόμενες προσπάθειες χωρίς υπενθύμιση. Περιγράφει την διαδικασία της λεκτικής μάθησης, την κωδίκευση των λέξεων, αφού στη μέτρηση περιλαμβάνονται οι λέξεις που ο εξεταζόμενος επιτυγχάνει να ανακαλέσει άμεσα, έως και την τελευταία (6<sup>η</sup>) επανάληψη της λίστας. Η μέτρηση της *Μακρόχρονης Ανάκλησης (Selective Reminding Test-Delayed recall-SRTd)* είναι ο αριθμός των λέξεων που ανακαλούνται μετά από 20 λεπτά.

Επιπρόσθετα, χρησιμοποιώντας τις μετρήσεις από τη δοκιμασία SRT υπολογίστηκε ο δείκτης διατήρησης λεκτικής μνήμης (Verbal Retain-Ve Retain). Ο δείκτης Ve Retain ισούται με το κλάσμα που έχει ως αριθμητή τον αριθμό των λέξεων που ανακάλεσε ο εξεταζόμενος στην τελευταία επανάληψη της άμεσης ανάκλησης της λίστας λέξεων, και παρονομαστή τον αριθμό των λέξεων που ανακάλεσε κατά την μακρόχρονη ανάκληση (20-25 λεπτά μετά) (Craig, et al., 2014). Ο δείκτης «πρώτη δοκιμή λεκτικής ανάκλησης» (First verbal trial) περιγράφει το εύρος της βραχυπρόθεσμης λεκτικής μνήμης (Sandry et al., 2019), και καταγράφει τον αριθμό των λέξεων που ανακλήθηκαν κατά την πρώτη επανάληψη της άμεσης ανάκλησης της λίστας λέξεων.

- Η δοκιμασία **10/36 Spatial Recall Test (SPART)**(Barbizet & Cany, 1986), αξιολογεί την οπτικοχωρική μάθηση και μνήμη. Ο εξεταζόμενος πρέπει να ανακαλέσει τη θέση που έχουν 10 πούλια, που τοποθετούνται σε συγκεκριμένες θέσεις σε ένα τετράγωνο πίνακα, 6X6 τετραγώνων. Η διάταξη είναι ίδια για όλους τους συμμετέχοντες. Ο εξεταζόμενος βλέπει την διάταξη για δέκα δευτερόλεπτα, και έπειτα πρέπει να την αναπαράγει στον ίδιο τετράγωνο πίνακα. Η διαδικασία επαναλαμβάνεται δυο ακόμα φορές, ανεξαρτήτως αποτελέσματος. Μετά από 15 λεπτά, ο εξεταζόμενος πρέπει να ανακαλέσει και να αναπαράγει πάλι τη συγκεκριμένη διάταξη στον πίνακα, χωρίς αυτή τη φορά να του παρουσιαστεί. Στην δοκιμασία αυτή βαθμολογείται το

σύνολο των σωστών αποκρίσεων στις 3 προσπάθειες (*SPART Immediate Total Recall-SPARTi*) και η καθυστερημένη ανάκληση (*SPART delayed Recall-SPARTd*). Η μεταβλητή SPARTi περιγράφει την διαδικασία της οπτικοχωρικής μάθησης, την κωδικοποίηση των θέσεων όπου έχουν τοποθετηθεί τα πούλια, αφού περιλαμβάνονται όλες οι σωστές θέσεις, που ο εξεταζόμενος ανακαλεί άμεσα στο σύνολο των τριών επαναλήψεων της διάταξης.

- Η δοκιμασία **Symbol Digit Modalities Test** (SDMT) (Smith 1991) ελέγχει τον προσανατολισμό της οπτικής προσοχής στο πλαίσιο της οπτικής αντίληψης/σάρωσης ερεθισμάτων (οπτικοκινητική συνεργία) και την (σύνθετη) ταχύτητα επεξεργασίας νεοεισερχόμενων οπτικών πληροφοριών. Ο εξεταζόμενος έχει μπροστά του ένα πίνακα με 9 σύμβολα χωρίς σημασιολογική νοηματοδότηση, που αντιστοιχούν με τους αριθμούς από το 1 μέχρι 9. Τα σύμβολα παρουσιάζονται ανακατεμένα στον εξεταζόμενο, ο οποίος πρέπει να συμπληρώσει όσο γίνεται πιο γρήγορα το σύμβολο που αντιστοιχεί στον εκάστοτε αριθμό βλέποντας τον υπερκείμενο πίνακα. Η διαδικασία αυτή γίνεται στη παρούσα μελέτη προφορικά. Η βαθμολογία στη δοκιμασία αυτή είναι το σύνολο των σωστών απαντήσεων στο χρόνο των 90 δευτερολέπτων.
- Η δοκιμασία **Paced Auditory Serial Addition Test** (PASAT) (Gronwall, 1977), ελέγχει την ενεργό μνήμη, την ικανότητα αναστολής των παρεμβολών στην εκτέλεση έργου και την ταχύτητα επεξεργασίας ακουστικών πληροφοριών. Ο εξεταζόμενος καλείται να προσθέτει διαδοχικά 60 ζεύγη μονοψήφιων αριθμών. Ο κάθε αριθμός προστίθεται στον αμέσως προηγούμενο, και ο εξεταζόμενος πρέπει να δίνει προφορικά το άθροισμα. Οι αριθμοί παρουσιάζονται ηχογραφημένοι, σε δυο υποδοκιμασίες. Στην πρώτη ο ρυθμός παρουσίασης, είναι 1 ψηφίο κάθε 3 δευτερόλεπτα (*PASAT3*). Στη δεύτερη, ο ρυθμός παρουσίασης είναι 1 ψηφίο κάθε 2 δευτερόλεπτα (*PASAT2*). Η επίδοση εκτιμάται από το σύνολο των σωστών αθροισμάτων στην κάθε υποδοκιμασία.
- Η δοκιμασία **Word List Generation-semantic cues** (WLGsc) (Boringa et al., 2001), χρησιμοποιείται για την αξιολόγηση της εκούσιας λεκτικής σημασιολογικής ευφράδειας, δηλαδή την αυθόρμητη παραγωγή λέξεων από μια συγκεκριμένη κατηγορία (φρούτα και λαχανικά), σε συγκεκριμένο χρονικό διάστημα (90 δευτερόλεπτα). Η δοκιμασία αξιολογεί ταυτόχρονα γλωσσικές και επιτελικές λειτουργίες όπως είναι το εύρος του λεξιλογίου, η πρόσβαση σε σημασιολογικές αναπαραστάσεις, η προσοχή

για την εναλλαγή των κατηγοριών και η ενεργός μνήμη για τη διατήρηση των λέξεων που ήδη ειπώθηκαν. Η επίδοση εκτιμάται από το σύνολο των σωστών λέξεων που ανέφερε ο εξεταζόμενος στον προβλεπόμενο χρόνο.

Στη συστοιχία προστίθενται επιπρόσθετες δοκιμασίες που αξιολογούν το εύρος προσοχής και τη σύνθετη προσοχή, τη νοητική ευελιξία και τις επιτελικές λειτουργίες, για την λεπτομερή ανάδειξη πιθανών νοητικών διαταραχών, σε ένα εκτενέστερο φάσμα νοητικών τομέων:

- Η δοκιμασία Stroop Neuropsychological Screening Test (SNST Trenerry M.R. et al 1989), σταθμισμένη στον ελληνικό πληθυσμό (Zaloni et al., 2009), χρησιμοποιείται για την αξιολόγηση της ικανότητας αναστολής της αυθόρμητης απάντησης και της ταχύτητας προσαρμογής της οπτικής επιλεκτικής προσοχής σε συνθήκη με αλληλοσυγκρουόμενα ερεθίσματα. Παρουσιάζονται λέξεις που είναι τυπωμένες σε διαφορετικά χρώματα (πράσινο, κόκκινο, μπλε και καφέ) και καλείται ο εξεταζόμενος αρχικά να διαβάσει τις τυπωμένες λέξεις και αν η ταχύτητα ανάγνωσης είναι η αναμενόμενη φυσιολογική, δίνεται χρόνος 120 δευτερόλεπτα για να ονομάσει το χρώμα που είναι τυπωμένη η κάθε λέξη. Η βαθμολογία αποτελεί το σύνολο των σωστών απαντήσεων.
- Η δοκιμασία Trail Making Test A&B (TMT A&B Reitan, 1958), σταθμισμένη στον ελληνικό πληθυσμό, (Zaloni et al., 2008) χρησιμοποιείται για την αξιολόγηση της οπτικοκινητικής ταχύτητας ανίχνευσης πληροφοριών (TMT A) και της ικανότητας επιμερισμού της προσοχής μεταξύ δύο σετ πληροφοριών (TMT B). Στο πρώτο μέρος της δοκιμασίας (TMT A), ο εξεταζόμενος καλείται να ενώσει με συνεχόμενη γραμμή τους αριθμούς από το 1 μέχρι το 25, που είναι τυχαία τοποθετημένοι σε μια σελίδα A4. Στο δεύτερο μέρος της δοκιμασίας (TMT B) σε μια σελίδα A4, υπάρχει η σειρά των αριθμών και τα γράμματα της Αλφαβήτου, επίσης σε τυχαία διάταξη και καλείται ο εξεταζόμενος να ενώνει εναλλάξ τον αριθμό με το αντίστοιχο γράμμα πχ 1Α-2Β-3Γ κλπ . Ο εξεταζόμενος ενημερώνεται ότι θα πρέπει να φθάσει στο τέλος όσο πιο γρήγορα μπορεί στο πλαίσιο αυτό η βαθμολογία της δοκιμασίας αποτελεί ο χρόνος ολοκλήρωσης του Α και Β μέρους.

Η δοκιμασία σειράς αριθμών Digit Span (DS) (Simos et al.,2011) χρησιμοποιείται για τη μέτρηση της εύρους βραχυπρόθεσμης (Digit Span Forwards-DSF) και ενεργού μνήμης (Digit Span Backwards-DSB) αριθμών. Στην άμεση επανάληψη σειράς αριθμών, ο εξεταζόμενος ακούει μια σειρά από αριθμούς και αμέσως μετά καλείται να τους επαναλάβει. Οι αριθμοί της σειράς αυξάνονται κατά έναν αριθμό μετά την σωστή επανάληψη της σειράς και η δοκιμασία διακόπτεται μετά την λανθασμένη επανάληψη αυτών. Στην συνέχεια ο εξεταζόμενος καλείται να αντιστρέψει τη σειρά των αριθμών. Δηλαδή, ο εξεταστής εκφωνεί μια σειρά αριθμών την οποία ο εξεταζόμενος επαναλαμβάνει από τον τελευταίο αριθμό μέχρι τον πρώτο αριθμός της σειράς. Μετά από κάθε σωστή αντιστροφή η σειρά των αριθμών αυξάνεται κατά έναν αριθμό και η διαδικασία διακόπτεται όταν η αντιστροφή είναι λανθασμένη. Η βαθμολόγηση είναι το άθροισμα των σωστών επαναλήψεων. Η κάθε σωστή επανάληψη βαθμολογείται με 2, και η επανάληψη που περιλαμβάνει 1 αντιστροφή στη σειρά των ψηφίων βαθμολογείται με 1.

### Γ.3. Προκαταρκτικός έλεγχος δεδομένων για τη διακύμανση των επιδόσεων:

A. Σύγκριση των ασθενών από το αρχικό δείγμα που συμμετείχαν, και των ασθενών που δεν συμμετείχαν στην τελική αξιολόγηση (drop outs).

B. Σύγκριση των ασθενών του παρόντος δείγματος που παρουσίασαν ώσεις και των ασθενών που δεν παρουσίασαν ώσεις κατά το χρονικό διάστημα μεταξύ της αρχικής και της τελικής αξιολόγησης.

Γ. Σύγκριση των ασθενών του παρόντος δείγματος που λάμβαναν φαρμακευτική αγωγή και των ασθενών που δεν λάμβαναν φαρμακευτική αγωγή κατά την τελική αξιολόγηση.

#### Γ.3.1. Παρόν δείγμα (κατά την αρχική αξιολόγηση) και drop outs:

Για τις μεταβλητές με κανονική κατανομή χρησιμοποιείται t test για ανεξάρτητα δείγματα. Οι μεταβλητές CLTR, και EDSS (Α Αξιολόγηση) δεν παρουσιάζουν κανονική κατανομή στην ομάδα των ασθενών που δεν συμμετείχαν στην τελική αξιολόγηση.

Συνεπώς η σύγκριση των επιδόσεων στη δοκιμασία αυτή, μεταξύ των δυο ομάδων γίνεται με το μη παραμετρικό κριτήριο Mann Whitney για ανεξάρτητα δείγματα:[CLTR A U(69, 98)=-2,049, p=0,049, EDSS AU (61, 90)=-2,131, p=0,033]

**Πίνακας 4.** Σύγκριση (T test) νοητικών και δημογραφικών μεταβλητών κατά την αρχική αξιολόγηση. Ασθενείς που συμμετείχαν στην τελική αξιολόγηση και ασθενείς που δεν συμμετείχαν στην τελική αξιολόγηση

	Ασθενείς που συμμετείχαν στην τελική αξιολόγηση		Ασθενείς που δεν συμμετείχαν στην τελική αξιολόγηση		Σημ.	
	M.O	T.A.	M.O.	T.A.	T Test	Τιμή P
SDMTA	50,203	9,782	46,755	13,074	1,948	0,053
PASAT3A	41,362	14,062	38,863	14,062	1,192	0,235
PASAT2A	28,594	14,785	29,769	12,262	0,521	0,604
WLGscA	22,811	4,894	20,866	5,055	-2,476	0,014
LTSA	42,362	13,350	38,571	14,656	-1,735	0,085
SRTdA	8,000	2,859	7,092	2,957	-1,981	0,049
SPARTiA	21,014	5,414	19,452	5,888	-1,763	0,080
SPARTdA	7,681	2,329	7,224	2,555	-1,198	0,233
Ηλικία	34,336	9,977	34,821	8,181	0,354	0,719
Έτη εκπαίδευσης	13,87	2,78	13,835	2,597	-0,81	0,936

M.O.: μέσος όρος, T.A.: τυπική απόκλιση Student's t-test, \*p≤0.0035 (Bonferroni correction), τα έντονα γράμματα υποδηλώνουν στατιστικά σημαντική διαφορά  
 SDMT: Symbol Digit Modality Test, PASAT: Paced Auditory Serial Addition Test, WLGs: Word List Generation-semantic cues, LTS: Long Term Storage, SRTd: Selective Reminding Test-Delayed recall, SPARTi: SPART Immediate Total Recall, SPARTd: SPART delayed Recall.



Για το σύνολο των παραπάνω συγκρίσεων γίνεται διόρθωση Bonferroni η οποία ορίζει ως στατιστικά σημαντική όποια τιμή είναι ίση η μικρότερη από  $p=0,0035$ . Με βάση την τιμή αυτή, καμία από τις παραπάνω συγκρίσεις νοητικών μεταβλητών δεν υποδεικνύει στατιστικά σημαντική διαφορά. Ωστόσο, παρατηρείται (μη σημαντική) χαμηλότερη επίδοση κυρίως σε ότι αφορά τις μεταβλητές «ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών/οπτικοκινητική συνεργία, «ταχύτητα σημασιολογικής λεκτικής ροής», και «λεκτική ανάκληση», στους ασθενείς που δεν συμμετείχαν στην τελική αξιολόγηση.

### Γ.3.2. Νοητική επίδοση με βάση την παρουσία όσεων στο διάστημα μεταξύ των αξιολογήσεων:

Οι νοητικές μεταβλητές TMT B στις δυο ομάδες, και οι νοητικές μεταβλητές CLTR, PASAT2 και SNST στην ομάδα των ασθενών που δεν εκδήλωσαν όσεις, δεν παρουσιάζουν κανονική κατανομή, επομένως για τις συγκρίσεις των συγκεκριμένων μεταβλητών χρησιμοποιείται το κριτήριο Mann Whitney για ανεξάρτητα δείγματα. Οι μεταβλητές MFIS και BDI που περιγράφουν συμπεριφορικές μετρήσεις, επίσης δεν παρουσιάζουν κανονική κατανομή σε καμία από τις δυο ομάδες ασθενών, και συνεπώς χρησιμοποιείται επίσης το κριτήριο Mann Whitney για ανεξάρτητα δείγματα. Οι υπόλοιπες μεταβλητές παρουσιάζουν κανονική κατανομή και συγκρίνονται με t test για ανεξάρτητα δείγματα. Για τις συγκρίσεις γίνεται διόρθωση Bonferroni η οποία ορίζει ως στατιστικά σημαντική όποια τιμή είναι ίση η μικρότερη από  $P=0,0035$ .

**Πίνακας 5.** Σύγκριση (Mann Whitney) νοητικών και συμπεριφοριστικών μεταβλητών, βάσει της παρουσίας όσεων στο χρονικό διάστημα μεταξύ της αρχικής και τελικής Αξιολόγησης

Δοκιμασίες και κλίμακες	Παρουσία όσεων από την αρχική έως την τελική αξιολόγηση			Μη παρουσία όσεων από την αρχική έως την τελική αξιολόγηση			U	Z	Σημ. Τιμή P
	M.O	T.A.	Άθροισμα ιεραρχήσεων	M.O.	T.A.	Άθροισμα ιεραρχήσεων			
CLTR	24,276	12,480	36,43	12,480	1,748	28,71	335	-1,396	0,163
PASAT2	26,780	13,074	33,89	28,058	12,715	34,32	419	-0,79	0,937
TMT B	95,454	70,567	31,85	110,812	59,230	40,84	298	-0,705	0,481
SNST	99,620	14,104	33,96	97,294	18,329	34,12	423	-0,030	0,976
MFIS	30,571	17,729	23,21	35,273	25,152	24,41	182	-0,258	0,797

								,5	
BDI	10,472	10,446	24,78	8,273	9,920	21,45	170	-0,705	0,495

M.O.: μέσος όρος, T.A.: τυπική απόκλιση

Mann-Whitney U test, \* $p \leq 0.0035$  (Bonferroni correction) τα έντονα γράμματα υποδηλώνουν στατιστικά σημαντική διαφορά  
 PASAT: Paced Auditory Serial Addition Test, CLTR: Continuous Long Term retrieval, TMT: Trail Making Test, SNST: Stroop

Neuropsychological Screening Test, MFIS: Modified Impact Fatigue Scale, BDI: Beck Depression Inventory

**Πίνακας 6.** Σύγκριση (T test) νοητικών μεταβλητών βάσει της παρουσίας ώσεων στο χρονικό διάστημα μεταξύ της αρχικής και τελικής Αξιολόγησης

Δοκιμασίες	Παρουσία ώσεων από την αρχική έως την τελική αξιολόγηση		Μη παρουσία ώσεων από την αρχική έως την τελική αξιολόγηση		T Test	P	Σημ.
	M.O	T.A.	M.O.	T.A.			
SDMT	47,294	11,483	40,824	11,332	2,019	0,048	
PASAT3	42,447	11,477	41,647	13,555	0,235	0,815	
WLG	21,235	7,468	17,412	8,299	1,686	0,104	
SRT LTS	35,373	13,162	32,412	14,899	0,730	0,472	
SRTd	6,440	2,323	4,882	2,933	2,231	0,029	
VeRetain	0,729	0,213	0,564	0,273	2,564	0,013	
SPARTi	18,726	4,838	17,470	5,409	0,850	0,403	
SPARTd	6,431	2,193	6,000	2,291	0,679	0,503	

DSF	14,529	3,114	15,118	3,638	-0,598	0,556
DSB	10,745	2,834	11,765	4,684	-0,847	0,407
TMT A	45,889	20,257	59,824	45,703	-1,217	0,239

M.O.: μέσος όρος, T.A.: τυπική απόκλιση

Student's t-test, \* $p \leq 0.00035$  (Bonferroni correction) τα έντονα γράμματα υποδηλώνουν στατιστικά

σημαντική διαφορά. SDMT: Symbol Digit Modality Test, PASAT: Paced Auditory Serial Addition Test,

WLGs: Word List Generation-semantic cues, LTS: Long Term Storage, SRTd: Selective Reminding Test-Delayed recall,

VeRetain: Verbal Retain, SPARTi: SPART Immediate Total Recall, SPARTd: SPART delayed,

DSF: Digit Span Forwards, DSB: Digit Span Backwards, TMT: Trail Making Test

Με βάση την τιμή  $p \leq 0.0035$  που προκύπτει από τη διόρθωση Bonferroni, καμία από τις παραπάνω συγκρίσεις νοητικών μεταβλητών δεν υποδεικνύει στατιστικά σημαντική διαφορά. Ωστόσο, παρατηρείται (μη σημαντική) βελτιότερη επίδοση, κυρίως σε ότι αφορά τους δείκτες μνήμης, για τους ασθενείς που εκδήλωσαν ώσεις κατά τη διάρκεια του χρονικού διαστήματος μεταξύ των δυο αξιολογήσεων.

**Πίνακας 7.** Ποσοστά ασθενών του δείγματος βάσει της παρουσίας ώσεων και λήψης φαρμακευτικής αγωγής

	ΝΑΙ	ΟΧΙ
<b>Παρουσία ώσεων το χρονικό διάστημα μεταξύ της αρχικής και της τελικής αξιολόγησης</b>	51(73,9%)	18 (26,1%)
<b>Λήψη φαρμακευτικής αγωγής κατά την τελική αξιολόγηση</b>	45(65,22%)	24 (34,78%)

### Γ.3.3. Νοητική επίδοση βάσει της λήψης φαρμακευτικής αγωγής κατά την τελική αξιολόγηση

**Πίνακας 8.** Σύγκριση (*t test*) νοητικών μεταβλητών, βάσει της λήψης φαρμακευτικής αγωγής κατά την τελική αξιολόγηση

Δοκιμασίες	φαρμακευτική αγωγή κατά την τελική αξιολόγηση		μη λήψη φαρμακευτικής αγωγής κατά την τελική αξιολόγηση		Σημ.	
	M.O	T.A.	M.O.	T.A.	T Test	P
SDMT	44,704	11,348	47	12,228	-0,748	0,459
PASAT3	40,300	11,906	45,043	11,352	-1,568	0,123
PASAT2	24,814	13,044	30,782	11,536	-1,912	0,062
WLGsc	20,159	7,658	20,956	8,353	-0,382	0,705
LTS	35,636	15,346	35,087	11,409	0,166	0,869
SRTd	6,047	2,645	6,217	2,575	- 0,254	0,800
VeRetain	0,702	0,244	0,663	0,235	0,624	0,536
SPARTi	18,181	4,581	18,608	5,647	-0,313	0,756
SPARTd	6,205	2,278	6,260	2,000	0,104	0,918
DSF	14,25	3,229	15,044	3,268	-0,948	0,349
DSB	10,773	3,503	11,130	3,375	-0,407	0,686
TMT A	48,453	21,617	52,174	40,103	-0,414	0,682
SNST	97,907	15,576	101,391	15,590	-0,865	0,391

M.O.: μέσος όρος, T.A.: τυπική απόκλιση  
 Student's t-test, \* $p \leq 0.0035$  (Bonferroni correction) τα έντονα γράμματα υποδηλώνουν στατιστικά σημαντική διαφορά..SDMT: Symbol Digit Modality Test, PASAT: Paced Auditory Serial Addition Test, WLgsc: Word List Generation-semantic cues, LTS: Long Term Storage, SRTd: Selective Reminding Test-Delayed recall, VeRetain: Verbal Retain, SPARTi: Spatial Recall Test Immediate Total Recall, SPARTd: Spatial Recall Test delayed, Digit Span Forwards: DSF, Digit Span Backwards: DSB, TMT: Trail Making Test SNST: Stroop Neuropsychological Screening Test

**Πίνακας 9.** Σύγκριση (Mann Whitney) νοητικών και συμπεριφοριστικών μεταβλητών, βάσει τους λήψης φαρμακευτικής αγωγής κατά την τελική αξιολόγηση

Δοκιμασίες και Ερωτηματολόγια      φαρμακευτική αγωγή κατά την τελική αξιολόγηση      Μη λήψη φαρμακευτικής αγωγής κατά την τελική αξιολόγηση      Σημ.

	M.O	T.A.	Διάμεσος	M.O.	T.A.	Διάμεσος	U	Z	Τιμή P
CLTR	23,955	15,135	33,63	23,782	11,0164	34,72	489,5	-0,218	0,827
TMT B	100,98	71,182	34,81	97,136	59,870	30,89	426,5	-0,782	0,434

MFIS	32,686	19,883	24,62	28,538	18,446	20,65	173,5	-0,865	0,387
BDI	10,606	7,615	24,08	10,986	7,848	20,35	177,5	-0,905	0,365

M.O.: μέσος όρος, T.A.: τυπική απόκλιση. Τα έντονα γράμματα υποδηλώνουν στατιστικά σημαντική διαφορά.  
Mann-Whitney U test, \* $p \leq 0.0035$  (Bonferroni correction), CLTR: Continuous Long Term retrieval, TMT: Trail Making Test,  
MFIS: Modified Impact Fatigue Scale, BDI: Beck Depression Inventory

Η νοητική μεταβλητή TMT B δεν παρουσιάζει κανονική κατανομή σε καμία από τους δυο ομάδες. Τους, η νοητική μεταβλητή CLTR, δεν παρουσιάζει κανονική κατανομή στην ομάδα των ασθενών που λάμβαναν φαρμακευτική αγωγή κατά την τελική αξιολόγηση. Επομένως, για τους συγκρίσεις των συγκεκριμένων μεταβλητών χρησιμοποιείται το κριτήριο Mann Whitney. Οι μεταβλητές MFIS και

BDI που ορίζουν συμπεριφορικές μετρήσεις, τους δεν παρουσιάζουν κανονική κατανομή σε καμία από τους δυο ομάδες ασθενών, και συνεπώς χρησιμοποιείται τους το κριτήριο Mann Whitney για ανεξάρτητα δείγματα. Οι υπόλοιπες μεταβλητές παρουσιάζουν κανονική κατανομή και συγκρίνονται με t test για ανεξάρτητα δείγματα Με βάση την τιμή  $p \leq 0.0035$  που προκύπτει από τη διόρθωση Bonferroni, καμία από τους παραπάνω συγκρίσεις νοητικών μεταβλητών δεν υποδεικνύει στατιστικά σημαντική διαφορά.

#### Γ.4. Περιγραφή στατιστικής ανάλυσης

**Γ.4.1.** Αρχικά γίνεται σύγκριση όλων των νοητικών μεταβλητών τους συστοιχίας μεταξύ των ασθενών κατά την τελική αξιολόγηση και των υγιών μαρτύρων. Χρησιμοποιείται το κριτήριο t test για ανεξάρτητα δείγματα. Σε περίπτωση παραβίασης τους κανονικότητας χρησιμοποιείται το Mann Whitney test για ανεξάρτητα δείγματα. Υπολογίζεται το μέγεθος επίδρασης με το δείκτη Cohen d για τα t test,

και τον δείκτη  $n^2$  για τα Mann Whitney test. Η ανάλυση ισχύος είναι post hoc, και έγινε με το πρόγραμμα G\*Power3 (Faul, Erdfelder, Lang, & Buchner, 2007). Για τους πολλαπλές συγκρίσεις γίνεται διόρθωση Bonferroni.

**Γ.4.2.** Υπολογίζονται οι συγχρονικές συσχετίσεις των νοητικών επιδόσεων με κλινικές και συμπεριφοριστικές μεταβλητές στο σύνολο του δείγματος **κατά την τελική αξιολόγηση**: Συγκεκριμένα ελέγχονται οι συσχετίσεις με το δείκτη κλινικής αναπηρίας, την ηλικία έναρξης της νόσου, τη διάρκεια νόσου, και με τις συμπεριφοριστικές μεταβλητές «κόπωση» και «καταθλιπτικόμορφα συμπτώματα». Χρησιμοποιείται ο δείκτης Pearson  $r$ . Σε περίπτωση παραβίασης της κανονικότητας χρησιμοποιείται ο δείκτης Spearman  $\rho$ . Για το δείκτη κλινικής αναπηρίας, τη διάρκεια νόσου, και την ηλικία έναρξης της νόσου, οι συσχετίσεις αφορούν τους  $z$  τιμές των νοητικών μεταβλητών ώστε να ελέγχεται η επίδραση της ηλικίας. Το κριτήριο σημαντικότητας είναι  $\alpha=0,05$ .

**Γ.4.3.** Υπολογίζονται οι συγχρονικές συσχετίσεις των δοκιμασιών τους BRBN του συνόλου του δείγματος με την επίδοση στη δοκιμασία ««εύρος βραχυπρόθεσμης μνήμης αριθμών»» (DSf), διακριτά για την αρχική και την τελική αξιολόγηση. Χρησιμοποιείται ο δείκτης Pearson  $r$ . Σε περίπτωση παραβίασης της κανονικότητας χρησιμοποιείται ο δείκτης Spearman  $\rho$ . Το κριτήριο σημαντικότητας είναι  $\alpha=0,05$ .

**Γ.4.4.** Υπολογίζονται οι συγχρονικές συσχετίσεις των δοκιμασιών τους BRBN του συνόλου του δείγματος με την επίδοση στη δοκιμασία «λεκτική ροή με σημασιολογική υπόδειξη» (WLGsc), διακριτά για την αρχική και την τελική αξιολόγηση. Χρησιμοποιείται ο δείκτης Pearson  $r$ . Σε περίπτωση παραβίασης της κανονικότητας χρησιμοποιείται ο δείκτης Spearman  $\rho$ . Υπολογίζεται ο συντελεστής μερικής συσχέτισης για τον έλεγχο της επίδρασης της μεταβλητής «ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών/οπτικοκινητική συνεργία» (SDMT) στις συσχετίσεις, δεδομένης της εξάρτησης της δοκιμασίας «λεκτική ροή με σημασιολογική υπόδειξη» από τον ρυθμό εκτέλεσης του νοητικού έργου. Το κριτήριο σημαντικότητας είναι  $\alpha=0,05$ .

**Γ.4.5.** Γίνεται διαχρονική σύγκριση των νευροψυχολογικών μετρήσεων.

**Γ.4.5.1.** Για να περιοριστεί ο αριθμός των υπό μελέτη μεταβλητών τους BRBN, ορίστηκαν τρεις σύνθετες βαθμολογίες (Composite Scores), και δυο απλές μετρήσεις, ως πέντε διαφορετικές νοητικές λειτουργίες (Harvey, P. D., 2022). Η διάκριση των νοητικών λειτουργιών και ο υπολογισμός των αντίστοιχων σύνθετων τιμών έγινε με βάση δημοσιευμένη μελέτη που χρησιμοποίησε μέρος από

τα παρόντα δεδομένα (Katsari et al.,2020): Η Ανάλυση Κυρίων Συνιστωσών ομαδοποιεί τους δοκιμασίες σε τρεις παράγοντες. Οι δοκιμασίες WLG και SDMT φορτίζουν κάτω από την κρίσιμη τιμή (0,65) που υποδεικνύεται βάσει του αριθμού του δείγματος, επομένως δεν περιλαμβάνονται τους παράγοντες που διαμορφώνονται από τους προηγούμενες δοκιμασίες . Έτσι θεωρούνται διακριτές νοητικές ικανότητες.

**Γ.4.5.2.** Η διαχρονική σύγκριση των νευροψυχολογικών μετρήσεων έγινε ειδικά με την συστοιχία Brief Repeatable Neuropsychological Battery(BRBN).Οι αρχικές ακατέργαστες τιμές (raw scores) μετατρέπονται σε z τιμές, ώστε να αφαιρεθεί η επίδραση της ηλικίας στην νοητική επίδοση, κατά το παρεμβαλλόμενο χρονικό διάστημα. Με βάση τους z τιμές, ορίστηκαν οι ασθενείς που είχαν φυσιολογική,(Zscore =>-1.5) και οι ασθενείς που είχαν μη φυσιολογική επίδοση (Z score ≤-1,5) κατά την πρώτη μέτρηση ,σε κάθε μια από τις προαναφερόμενες νοητικές λειτουργίες. Για λόγους συντομίας, θα χρησιμοποιείται ο όρος «ελλειμματική» όπου η επίδοση είναι μη φυσιολογική. [Η ακριβής κατάταξη τους νοητικής επίδοσης περιγράφει τις τιμές που είναι  $-2 < z < -1,5$  ως «διαταραχή» και τιμές  $z \leq -2$  ως «έλλειμμα» (Silverberg, N. D., & Millis, S. R. ,2009)]. Εδώ η τιμή Z score ≤-1,5 χρησιμοποιείται ως cut off. Οι συγκρίσεις του συνόλου του δείγματος έγιναν με t test για εξαρτημένα δείγματα, σε περίπτωση παραβίασης της κανονικότητας χρησιμοποιείται το Wilcoxon test για εξαρτημένα δείγματα. Για τις πολλαπλές συγκρίσεις γίνεται διόρθωση Bonferroni. Το μέγεθος επίδρασης που υπολογίζεται είναι ο δείκτης Cohen d. Η ανάλυση ισχύος είναι post hoc, και έγινε με το πρόγραμμα G\*Power3 (Faul, Erdfelder, Lang, & Buchner, 2007).

**Γ.4.5.3.** Χρησιμοποιείται Ανάλυση διακύμανσης για εξαρτημένα δείγματα (Repeated Measures ANOVA) με σκοπό τη σύγκριση των επιδόσεων των ασθενών στις σύνθετες βαθμολογίες z τιμών μεταξύ τους αρχικής και τους τελικής νευροψυχολογικής εκτίμησης, βάσει τους νοητικής επίδοσης κατά την αρχική αξιολόγηση. Η Ανάλυση διακύμανσης για εξαρτημένα δείγματα στην παρούσα μελέτη είναι διπαραγοντική: Ο χρόνος αξιολόγησης (αρχική, τελική) είναι ο ένας παράγοντας και η ομάδα επίδοσης (φυσιολογική, ελλειμματική) είναι ο άλλος. Οι επιμέρους συγκρίσεις έγιναν με t test για εξαρτημένα δείγματα. Οι συγκρίσεις της επίδοσης στις πέντε νοητικές λειτουργίες μεταξύ των δυο χρόνων, έγιναν διακριτά για την υποομάδα των ασθενών με φυσιολογική επίδοση στην



αρχική αξιολόγηση ( $Z_{score} > -1,5$  sd) και για την υποομάδα των ασθενών ελλειμματική επίδοση στην αρχική αξιολόγηση ( $Z_{score} \leq -1,5$  sd), για την εκάστοτε νοητική ικανότητα. Στην περίπτωση του συγκεκριμένου ερευνητικού σχεδιασμού, ο κάθε τους από τους δυο παράγοντες έχει μόνο 2 συνθήκες, επομένως δεν τίθεται ζήτημα σφαιρικότητας (δεν ελέγχεται η σφαιρικότητα ως προϋπόθεση χρήσης του κριτηρίου ανάλυσης διακύμανσης επαναλαμβανόμενων μετρήσεων). Για τον ίδιο λόγο διερευνάται μόνο η στατιστική ισχύς των κυρίων επιδράσεων, και όχι η στατιστική ισχύς των αλληλεπιδράσεων. Το μέγεθος επίδρασης που υπολογίζεται είναι ο δείκτης Cohen d. Η ανάλυση ισχύος είναι post hoc, και έγινε με το πρόγραμμα G\*Power3 (Faul, Erdfelder, Lang, & Buchner, 2007). Το επίπεδο σημαντικότητας είναι το 0,05, και ο έλεγχος είναι αμφίπλευρος. Η μεταβλητή zWLG δεν παρουσιάζει κανονική κατανομή σε καμία από τους δυο αξιολογήσεις (αρχική και τελική). Ωστόσο η λογαρίθμηση μιας z τιμής, θα προκαλούσε τον κίνδυνο τους μη εγκυρότητας των αποτελεσμάτων που θα υπολογίζονταν με βάση αυτήν την τιμή, λόγω των συνεχόμενων μετατροπών. Η ANOVA είναι ανθεκτική δοκιμασία στην μη κανονικότητα, ειδικά σε ένα δείγμα 69 συμμετεχόντων, επομένως χρησιμοποιείται για την διαχρονική σύγκριση της συγκεκριμένης νοητικής ικανότητας. Τα αποτελέσματα της διαχρονικής σύγκρισης των z τιμών φυσιολογικής και ελλειμματικής επίδοσης κατά την αρχική αξιολόγηση, στη μεταβλητή WLG, κατά την δοκιμαστική χρήση των παραμετρικών και των μη παραμετρικών κριτηρίων ταυτίζονταν, επομένως και οι τελικές επιμέρους συγκρίσεις γίνονται με το κριτήριο t test.

**Γ.4.6.** Γίνεται περιγραφή και σύγκριση των ποσοστών της φυσιολογικής και της ελλειμματικής επίδοσης (βάσει της συστοιχίας BRBN):

**4.6.1.** Συγκρίνεται το ποσοστό της ελλειμματικής επίδοσης στις διακριτές νοητικές λειτουργίες, μεταξύ της αρχικής και της τελικής αξιολόγησης (βάσει της συστοιχίας BRBN). Χρησιμοποιείται το κριτήριο McNemar test, για τη σύγκριση ποιοτικών μεταβλητών επαναλαμβανόμενων μετρήσεων.

**Γ.4.6.2.** Γίνεται περιγραφή του ποσοστού των ασθενών με βάση τον αριθμό των δοκιμασιών όπου παρουσίασαν ελλειμματική επίδοση ( $Z_{score} \leq -1,5$ ) στην αρχική και στην τελική αξιολόγηση (βάσει της συστοιχίας BRBN).

**Γ.4.7.** Ελέγχονται οι διαχρονικές συσχετίσεις μεταξύ των κλινικών και των νοητικών μεταβλητών. Χρησιμοποιείται κυρίως ο δείκτης Spearman rho λόγω παραβίασης της κανονικότητας, από τις μεταβλητές EDSSA, EDSS POST και «EDSS change» (EDSS change= EDSS POST–EDSS A) και από τις μεταβλητές που περιγράφουν την μεταβολή της νοητικής επίδοσης (μεταβολή τους επίδοσης εκάστοτε νοητικής δοκιμασίας=z τιμή της επίδοσης δοκιμασίας κατά την τελική αξιολόγηση–z της επίδοσης δοκιμασίας κατά την αρχική αξιολόγηση).

Το κριτήριο στατιστικής σημαντικότητας είναι  $\alpha=0,05$ .

Συγκεκριμένα διερευνώνται οι συσχετίσεις:

- της μεταβολής του δείκτη αναπηρίας με την μεταβολή της επίδοσης τους 9 δοκιμασίες τους συστοιχίας BPBN
- της μεταβολής του δείκτη αναπηρίας με την μεταβολή της επίδοσης τους 9 δοκιμασίες τους συστοιχίας BPBN μόνο για την ομάδα των ασθενών με ελλειμματική επίδοση σε 2 νοητικούς τομείς.
- του δείκτη αναπηρίας κατά την αρχική αξιολόγηση με την μεταβολή της επίδοσης στις 9 δοκιμασίες της συστοιχίας BPBN.
- της συμπεριφοριστικής μεταβλητής «καταθλιπτικόμορφα συμπτώματα» κατά την τελική αξιολόγηση με την μεταβολή της επίδοσης στις 9 δοκιμασίες τους συστοιχίας BPBN.
- της συμπεριφοριστικής μεταβλητής «κόπωση» κατά την τελική αξιολόγηση με την μεταβολή τους επίδοσης στις 9 δοκιμασίες της συστοιχίας BPBN .
- της ηλικίας έναρξης της νόσου με την επίδοση στις 9 δοκιμασίες της συστοιχίας BPBN (z τιμές) κατά την τελική αξιολόγηση.
- του αριθμού των νοητικών τομέων ή/και μεταβλητών με ελλειμματική επίδοση κατά την τελική αξιολόγηση στην συνολική συστοιχία, με την κλίμακα EDSS κατά την αρχική αξιολόγηση. Χρησιμοποιείται ο δείκτης  $\eta^2$ , για κατηγορικές και συνεχείς μεταβλητές.

**Γ.4.8.** Λόγω των ευρημάτων σημαντικής επιδείνωσης τους λεκτικής ανάκλησης στην τελική αξιολόγηση, γίνεται περαιτέρω διερεύνηση των συσχετίσεων των διεργασιών μνήμης με τους υπόλοιπες νοητικές μεταβλητές τους συστοιχίας BRBN, για πιθανή μεταβολή συν τω χρόνω: Διερευνώνται τα μοτίβα συσχετίσεων για τις διεργασίες λεκτικής και οπτικοχωρικής μνήμης στην αρχική

και τελική αξιολόγηση. Δηλαδή συγκρίνονται οι συσχετίσεις των διεργασιών λεκτικής και οπτικοχωρικής μάθησης/μνήμης με την κάθε δοκιμασία, στην αρχική και την τελική αξιολόγηση. Για τη σύγκριση μεταξύ των συσχετίσεων χρησιμοποιείται ο δείκτης Fischer z. Οι διεργασίες λεκτικής μάθησης που ορίζονται είναι η λεκτική κωδικοποίηση/εκμάθηση (CLTR), η λεκτική ανάκληση (SRTd), η διατήρηση λεκτικών πληροφοριών (Verbal retain), και το εύρος τους βραχυπρόθεσμης λεκτικής μνήμης (first verbal trial). Οι διεργασίες οπτικοχωρικής μάθησης είναι η οπτικοχωρική κωδικοποίηση/εκμάθηση (SPARTi), η οπτικοχωρική ανάκληση (SPARTd), και το εύρος τους βραχυπρόθεσμης οπτικοχωρικής μνήμης (first visual trial). Δεν υπολογίζεται διακριτή τιμή διατήρησης οπτικοχωρικών πληροφοριών, αφού ο συνήθης τρόπος υπολογισμού και περεταίρω αξιολόγησης και επεξεργασίας τους διατήρησης έχει εφαρμοστεί ως τώρα στη βιβλιογραφία μόνο για την μελέτη τους λεκτικής μνήμης.

**Γ.4.9. Μοντέλα παλινδρόμησης:** Οι στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των συσχετίσεων κατά την αρχική και τελική αξιολόγηση, αλλά και η παρουσία διαφορετικών σημαντικών συσχετίσεων μεταξύ των δυο μετρήσεων, πιθανόν υποδεικνύουν διαχρονική διαφοροποίηση μεταξύ των μοτίβων συσχετίσεων των διεργασιών λεκτικής και οπτικοχωρικής μνήμης. Οι νοητικές και κλινικές μεταβλητές που συσχετίζονται σημαντικά με τους διεργασίες μνήμης, διερευνώνται μέσω της πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης, για την ανάδειξη των σημαντικών προβλεπτικών παραγόντων των διεργασιών τους λεκτικής και οπτικοχωρικής μνήμης, διακριτά για την αρχική και τελική αξιολόγηση, και για την ομάδα ελέγχου (υγιών εθελοντών). Για την κάθε διακριτή διεργασία μνήμης διαμορφώνεται ένα μοντέλο, με εξαρτημένη μεταβλητή την ίδια την μνημονική διεργασία, και ανεξάρτητες νοητικές μεταβλητές αυτές που παρουσίαζαν σημαντικές συσχετίσεις με την συγκεκριμένη μνημονική διεργασία. Ως υπό έλεγχο ανεξάρτητη μεταβλητή στα μοντέλα γραμμικής παλινδρόμησης για τις διεργασίες μνήμης προστίθεται και ο κλινικός δείκτης σωματικής αναπηρίας (EDSS).

Ως σταθεροί ανεξάρτητοι παράγοντες θεωρήθηκαν η ηλικία και η εκπαίδευση. Η σχέση μεταξύ της εξαρτημένης μεταβλητής και των ανεξάρτητων μεταβλητών στο κάθε μοντέλο είναι γραμμική. Ο έλεγχος συγγραμμικότητας (δείκτης VIF), και ομοσκεδαστικότητας των υπολοίπων χρησιμοποιήθηκαν για την αξιολόγηση του μοντέλου.

Οι τρεις ομάδες μετρήσεων (αρχική αξιολόγηση, τελική αξιολόγηση, και ομάδα ελέγχου) συγκρίνονται μεταξύ τους ως προς την κάθε ανεξάρτητη μεταβλητή που είναι πιθανός προβλεπτικός παράγοντας της κάθε εξαρτημένης μεταβλητής των προαναφερόμενων μοντέλων.

Η διαχρονική σύγκριση (μεταξύ αρχικής και τελικής αξιολόγηση) των υπό διερεύνηση προβλεπτικών παραγόντων των διεργασιών λεκτικής και οπτικής μνήμης, έγινε με τη χρήση του γραμμικού μοντέλου μεικτών επιδράσεων (Linear Mixed Model) (R package lme4; Bates et al., 2015a;b), λόγω των επαναλαμβανόμενων μετρήσεων: Υπολογίστηκε η αλληλεπίδραση των πιθανών προβλεπτικών παραγόντων της κάθε αξιολόγησης (αρχικής, τελικής) για την κάθε εξαρτημένη μεταβλητή, με έλεγχο των μεταβλητών «ηλικία κατά την αρχική αξιολόγηση» και «εκπαίδευση». Η σχέση μεταξύ της εξαρτημένης μεταβλητής και των ανεξάρτητων μεταβλητών στο κάθε μοντέλο είναι γραμμική. Ο έλεγχος της κανονικότητας κατανομής των υπολοίπων και των τυχαίων επιδράσεων, και της ομοσκεδαστικότητας των υπολοίπων και των τυχαίων επιδράσεων, χρησιμοποιήθηκαν για την αξιολόγηση των μοντέλων.

Η σύγκριση της ομάδας των υγιών μαρτύρων με την εκάστοτε αξιολόγηση (αρχική και τελική) της ομάδας των ασθενών, ως προς τους πιθανούς προβλεπτικούς παράγοντες των διεργασιών λεκτικής και οπτικοχωρικής μνήμης, έγινε με την χρήση μοντέλων πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης: Υπολογίστηκε η αλληλεπίδραση των πιθανών προβλεπτικών παραγόντων της εκάστοτε ομάδας για την κάθε εξαρτημένη μεταβλητή, με έλεγχο της μεταβλητής ηλικία. Η σχέση μεταξύ της εξαρτημένης μεταβλητής και της ανεξάρτητης μεταβλητής στο κάθε μοντέλο είναι γραμμική. Ο έλεγχος συγγραμμικότητας (δείκτης VIF), και ομοσκεδαστικότητας των υπολοίπων χρησιμοποιήθηκαν για την αξιολόγηση των μοντέλων.

Οι μετρήσεις που παρουσιάζονται είναι το  $R^2$  που αξιολογεί το ποσοστό ερμηνείας της διακύμανσης των τιμών της εξαρτημένης μεταβλητής από την εκάστοτε ανεξάρτητη μεταβλητή, ο συντελεστής beta που είναι το μέτρο συνεισφοράς της ανεξάρτητης μεταβλητής στην εξαρτημένη, και ο δείκτης p στατιστικής σημαντικότητας της προβλεπτικής ισχύος.

## Γ.5. Αποτελέσματα

### Γ.5.1. Σύγκριση των νοητικών μεταβλητών μεταξύ των ασθενών κατά την τελική αξιολόγηση και των υγιών μαρτύρων

Για τις συγκρίσεις έγινε διόρθωση Bonferroni η οποία ορίζει ως στατιστικά σημαντική όποια τιμή είναι ίση η μικρότερη από  $p=0,0031$ . Με βάση την τιμή αυτή, οι περισσότερες συγκρίσεις νοητικών μεταβλητών ανάμεσα σε ασθενείς και υγιείς παρουσιάζουν στατιστικά σημαντική διαφορά, με τους ασθενείς να έχουν σημαντικά χαμηλότερη επίδοση. Εξαιρέση αποτελούν οι μεταβλητές PASAT3, First Verbal Trial, και Stroop interference. Η μεταβλητή TMT B δεν παρουσίαζε κανονική κατανομή στην ομάδα των ασθενών που συμμετείχαν στην τελική αξιολόγηση. Συνεπώς, η σύγκριση των επιδόσεων στη δοκιμασία αυτή, μεταξύ των δυο ομάδων γίνεται με το μη παραμετρικό κριτήριο Mann Whitney για ανεξάρτητα δείγματα: TMT B U (68, 67)=-3,244,  $p=0,001$ , effect size  $n^2=0,078$ , g power=0,0061. Οι ασθενείς παρουσιάζουν σημαντικά χαμηλότερη επίδοση στη δοκιμασία.

**Πίνακας 10.** Σύγκριση (T test) των νοητικών μεταβλητών ασθενών στην τελική αξιολόγηση και ομάδας ελέγχου

Δοκιμασίες	Ασθενείς N=69		Ομάδα ελέγχου N=67		T Test	Μέγεθος Επίδρασης (Cohen d)	Ισχύς	Τιμή P
	M.O	T.A.	M.O.	T.A.				
SDMT	45,7536	11,6372	53,5303	11,4101	- 3,920	-0,681	0,880	<b>0,000</b>
PASAT3	42,2769	11,8684	43,3433	11,5804	-0,522			0,602
PASAT2	27,1176	12,8045	34,2239	10,2762	-3,559	-0,620	0,796	<b>0,001</b>
WLG	20,3333	7,7567	25,2031	4,4407	-4,483	-0,842	0,982	<b>0,000</b>
SRT LTS	35,0870	13,9829	42,1642	12,2321	-3,144	-0,546	0,656	<b>0,002</b>
SRT CLTR	23,6377	13,6693	33,0149	14,0911	-3,938	-0,507	0,570	<b>0,000</b>
SRTd	6,0882	2,5669	8,0455	2,4957	-4,475	-0,778	0,958	<b>0,000</b>
First Verbal Trial	5,5652	1,7105	6,0597	1,5847	-1,749			0,083
VeRetain	0,6890	0,2378	0,8230	0,2041	-3,491	-0,613	0,784	<b>0,001</b>
SPARTi	18,3623	4,9556	21,910	5,5588	-3,925	-0,685	0,885	<b>0,000</b>
SPARTd	6,3043	2,1983	8,0149	2,1566	-4,581	-0,791	0,964	<b>0,000</b>

First VisSp Trial	5,1014	2,0084	6,2239	2,1589	-3,137	-0,545	0,650	<b>0,002</b>
DSF	14,608	3,2594	16,7313	3,8635	-3,458	-0,600	0,761	<b>0,001</b>
DSB	10,9275	3,4098	13,1791	3,7000	-3,692	-0,640	0,826	<b>0,000</b>
TMT A	49,3303	28,9186	36,3433	12,3295	3,403	0,714	0,914	<b>0,001</b>
STCWI	99,2059	15,4219	101,4531	17,6400	-0,777			0,437

Student's t-test, \* $p \leq 0.0035$  (Bonferroni correction), τα έντονα γράμματα υποδηλώνουν στατιστικά σημαντική διαφορά  
M.O.: μέσος όρος, T.A.: τυπική απόκλιση. SDMT: Symbol Digit Modality Test, PASAT: Paced Auditory Serial Addition Test,  
WLGs: Word List Generation-semantic cues, LTS: Long Term Storage, CLTR: Continuous Long Term retrieval, SRTd: Selective  
Reminding Test-Delayed recall, VeRetain: Verbal Retain, SPARTi: Spatial Recall Test Immediate Total Recall, SPARTd: Spatial  
Recall Test delayed, First VisSp Trial:First Visuospatial Trial DSF: Digit Span Forwards, DSB: Digit Span Backwards,  
TMT: Trail Making Test, TMT: Trail Making Test, STCWI: Stroop Test Color Word Interference

## Γ.5.2. Συγχρονικές συσχετίσεις των νοητικών επιδόσεων του συνόλου του δείγματος στην τελική αξιολόγηση, με κλινικές και συμπεριφοριστικές μεταβλητές

### Γ.5.2.1. Συσχέτιση του δείκτη αναπηρίας (EDSS) τελικής αξιολόγησης με τις νοητικές δοκιμασίες κατά την τελική αξιολόγηση

Υπολογίζονται οι συσχετίσεις του δείκτη αναπηρίας (EDSS) με τις **z τιμές** των δοκιμασιών της συστοιχίας, για να απαλειφθεί η επίδραση της ηλικίας (δεδομένης της γνωστής συσχέτισης του δείκτη αναπηρίας με τη διάρκεια της νόσου και με την ηλικία). Η μεταβλητή EDSS (τελικής αξιολόγησης) παρουσιάζει μη κανονική κατανομή. Η κρίσιμη τιμή ορίζεται η  $\alpha=0,05$ . Κατά την τελική αξιολόγηση βρέθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση του δείκτη αναπηρίας (EDSS) με την ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών/οπτικοκινητική συνεργία (SDMT), την ενεργό μνήμη -με ρυθμό παράθεσης αριθμών 3 sec, (PASAT3), την σημασιολογική λεκτική ροή (WLGsc), τους δείκτες λεκτικής εκμάθησης (LTS, CLTR) την οπτικοκινητική αντίχνευση (TMTA ) και την ικανότητας αναστολής της αυθόρμητης απάντησης (SNST)

***Πίνακας 11.** Συσχετίσεις (Spearman rho) μεταξύ του δείκτη Αναπηρίας (EDSS) στην τελική αξιολόγηση και των z τιμών των υποδοκιμασιών της συστοιχίας στην τελική αξιολόγηση*

Δοκιμασίες(z)	Spearman rho	Σημ Τιμή P
<b>SDMTz</b>	<b>-0,297</b>	<b>0,015</b>
<b>PASAT3(z)</b>	<b>-0,316</b>	<b>0,012</b>
PASAT2(z)	-0,185	0,160
<b>WLG(z)</b>	<b>-0,331</b>	<b>0,009</b>
<b>SRT LTS(z)</b>	<b>-0,298</b>	<b>0,014</b>
<b>SRT CLTR(z)</b>	<b>-0,266</b>	<b>0,029</b>
SRTd(z)	-0,169	0,175
SPARTi(z)	-0,159	0,198
SPARTd(z)	-0,125	0,315

DSF(z)	-0,155	0,211
DSB(z)	-0,050	0,690
<b>TMT A (z)</b>	<b>-0,383</b>	<b>0,001</b>
TMT B(z)	-0,229	0,065
<b>SNST (z)</b>	<b>-0,302</b>	<b>0,014</b>

Spearman rho, \* $p \leq 0.05$ , τα έντονα γράμματα υποδηλώνουν στατιστικά σημαντική Διαφορά SDMT: Symbol Digit Modality Test, PASAT: Paced Auditory Serial Addition Test, WLGS: Word List Generation-semantic cues, LTS: Long Term Storage, CLTR: Continuous Long Term retrieval, SRTd: Selective Reminding Test-Delayed recall, VeRetain: Verbal Retain, SPARTi Spatial Recall Test Immediate Total Recall, SPARTd: Spatial Recall Test delayed, DSF: Digit Span Forwards, DSB: Digit Span Backwards TMT: Trail Making Test, TMT: Trail Making Test, SNST: Stroop Neuropsychological Screening Test

### Γ.5.2.2. Συσχέτιση διάρκειας νόσου (έτη) με τις νοητικές δοκιμασίες κατά την τελική αξιολόγηση, και της της ηλικίας έναρξης της νόσου με τις νοητικές δοκιμασίες κατά τη αρχική αξιολόγηση

Υπολογίζονται οι συσχετίσεις **της διάρκειας νόσου σε έτη** με τις **z τιμές** των δοκιμασιών κατά την τελική αξιολόγηση, για να απαλειφθεί η επίδραση της ηλικίας στις συσχετίσεις (δεδομένης της συσχέτισης της διάρκειας νόσου με την ηλικία). Χρησιμοποιείται η μέτρηση Pearson r αφού η διάρκεια ασθένειας κατά την τελική αξιολόγηση έχει κανονική κατανομή, και η μέτρηση Spearman rho για την συσχέτιση της διάρκειας νόσου με την z τιμή της δοκιμασίας TMT B, αφού η κατανομή της συγκεκριμένης μεταβλητής δεν είναι κανονική. Η κρίσιμη τιμή του  $\alpha$  για την εκτίμηση της στατιστικής σημαντικότητας στο σύνολο των μεταβλητών είναι  **$\alpha=0,05$** . Οι συσχετίσεις είναι αρνητικές, συνεπώς, η άνοδος του δείκτη αναπηρίας, σημαίνει επιδείνωση της νοητικής επίδοσης. Κατά την τελική αξιολόγηση, δεν διαπιστώνονται σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ της διάρκειας νόσου και των δοκιμασιών, και την τελική



αξιολόγηση, εφόσον γίνεται έλεγχος (partial correlation) της μεταβλητής κλινική αναπηρία (EDSS), που σχετίζεται με τις προαναφερόμενες μεταβλητές, και με την διάρκεια της νόσου.

Υπολογίζονται οι συσχετίσεις της ηλικίας έναρξης νόσου σε έτη με τις z τιμές των νοητικών δοκιμασιών κατά την αρχική αξιολόγηση. Χρησιμοποιείται η μέτρηση Pearson r αφού η ηλικία έναρξης νόσου, καθώς και οι z τιμές των νοητικών μεταβλητών της αρχικής αξιολόγησης έχουν κανονική κατανομή. Η κρίσιμη τιμή του  $\alpha$  για την εκτίμηση της στατιστικής σημαντικότητας στο σύνολο των μεταβλητών είναι  $\alpha=0,05$ . Κατά την αρχική αξιολόγηση, δεν διαπιστώνονται σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ της ηλικίας έναρξης νόσου και των δοκιμασιών.

### Γ.5.2.3. Συσχέτιση των μετρήσεων μεταξύ των καταθλιπτικόμορφων συμπτωμάτων με τις νοητικές δοκιμασίες κατά την τελική αξιολόγηση

Υπολογίζονται οι συσχετίσεις της μέτρησης καταθλιπτικού συναισθήματος με τις αδρές τιμές των δοκιμασιών κατά την τελική αξιολόγηση. Η κρίσιμη τιμή του  $\alpha$  για την εκτίμηση της στατιστικής σημαντικότητας είναι  $\alpha=0,05$ . Η μεταβλητή TMT B παρουσιάζει μη κανονική κατανομή, επομένως η συσχέτισή της με την μέτρηση της καταθλιπτικόμορφης συμπτωματολογίας υπολογίζεται με τον δείκτη Spearman rho,  $r_s = 0,130$ ,  $p=0,383$ . Δεν διαπιστώνεται σημαντική συσχέτιση. Η κατανομή όλων των υπόλοιπων μεταβλητών που αφορούν αδρές τιμές είναι κανονική, επομένως η συσχέτιση υπολογίζεται με τον δείκτη Pearson r. Δεν διαπιστώνεται σημαντική συσχέτιση της μέτρησης καταθλιπτικόμορφων συμπτωμάτων με καμία νοητική μεταβλητή

**Γ.5.2.4. Συσχέτιση των μετρήσεων μεταξύ της κόπωσης (MFIS) με τις νοητικές δοκιμασίες κατά την τελική αξιολόγηση:** υπολογίζονται οι συσχετίσεις της μέτρησης κόπωσης με τις αδρές τιμές των δοκιμασιών της συστοιχίας, στην τελική αξιολόγηση.

Η κρίσιμη τιμή του  $\alpha$  για την εκτίμηση της στατιστικής σημαντικότητας είναι  $\alpha=0,05$

*Πίνακας 12. Συσχετίσεις (Pearson r) μεταξύ των μετρήσεων κόπωσης με την κλίμακα MFIS και των αδρών τιμών των υποδοκιμασιών στην τελική αξιολόγηση*

Δοκιμασίες	Σημ	
	Pearson r	Τιμή p

SDMT	<b>-0,434</b>	<b>0,003</b>
PASAT3	<b>-0,485</b>	<b>0,001</b>
PASAT2	<b>-0,392</b>	<b>0,008</b>
WLGsc	<b>-0,310</b>	<b>0,036</b>
SRT LTS	<b>-0,304</b>	<b>0,040</b>
SRT CLTR	<b>-0,396</b>	<b>0,007</b>
SRTd	<b>-0,314</b>	<b>0,034</b>
SPARTi	<b>-0,413</b>	<b>0,007</b>
SPARTd	<b>-0,307</b>	<b>0,038</b>
DSF	-0,202	0,177
DSB	-0,202	0,296
TMT A	<b>0,314</b>	<b>0,036</b>
SNST	<b>-0,319</b>	<b>0,033</b>

Pearson r, \*p<0.05), τα έντονα γράμματα υποδηλώνουν στατιστικά σημαντική Διαφορά. SDMT: Symbol Digit Modality Test, PASAT: Paced Auditory Serial Addition Test, WLGs: Word List Generation-semantic cues, LTS: Long Term Storage, CLTR: Continuous Long Term retrieval, SRTd: Selective Reminding Test-Delayed recall, VerRetain: Verbal Retain, SPARTi: Spatial Recall Test Immediate Total Recall, SPARTd: Spatial Recall Test delayed, DSF: Digit Span Forwards, DSB: Digit Span Backwards, TMT: Trail Making Test, TMT: Trail Making Test, SNST: Stroop Neuropsychological Screening Test

Η μέτρηση κόπωσης συσχετίζεται σημαντικά με την ταχύτητα επεξεργασίας /οπτικοκινητικής συνεργίας, και την ενεργό μνήμη (με ρυθμό παρουσίασης αριθμών 3 δευτερόλεπτα). Οι συσχετίσεις είναι αρνητικές, σε όλες τις δοκιμασίες .Η μεταβλητή TMT B παρουσιάζει μη κανονική κατανομή, επομένως η συσχέτισή της με την μέτρηση της κόπωσης υπολογίζεται με τον δείκτη Spearman

rho:  $r_s = 0,334$ ,  $p = 0,025$ . Ο έλεγχος της επίδρασης των καταθλιπτικόμορφων συμπτωμάτων στη συσχέτιση της κόπωσης με τις νοητικές μεταβλητές, με τη χρήση του δείκτη μερικής συσχέτισης, γίνεται για όλες τις δοκιμασίες, αλλά δεν παρατηρείται μεταβολή. Όλες οι νοητικές μεταβλητές σχετίζονται με τον συνολικό δείκτη κόπωσης, εκτός από το εύρος άμεσης και ενεργού ακουστικής μνήμης αριθμών.

#### Γ.5.2.4. Συγχρονικές συσχετίσεις αδρών τιμών των δοκιμασιών της συστοιχίας BRBN με την επίδοση στη δοκιμασία «εύρος βραχυπρόθεσμης μνήμης αριθμών» (DSf) για την τελική αξιολόγηση

**Πίνακας 13.** Συσχετίσεις (Pearson  $r$ ) μεταξύ της δοκιμασίας «εύρος βραχυπρόθεσμης μνήμης αριθμών» (DSf) και των νοητικών μεταβλητών της συνολικής συστοιχίας τελική Αξιολόγηση

Δοκιμασίες	Σημ	
	Pearson $r$	Τιμή $p$
SDMT	0,182	0,134
<b>PASAT3</b>	<b>0,393</b>	<b>0,001</b>
<b>PASAT2</b>	<b>0,411</b>	<b>0,001</b>
WLGsc	0,120	0,327
SRT LTS	0,186	0,126
<b>First Verbal Trial</b>	<b>0,241</b>	<b>0,046</b>
SRT CLTR	0,202	0,096
SRTd	0,105	0,396
SPARTi	0,149	0,221
SPARTd	0,175	0,151
<b>DSB</b>	<b>0,635</b>	<b>0,000</b>
TMT A	-0,96	0,437

SNST	<b>0,292</b>	<b>0,016</b>
------	--------------	--------------

Pearson  $r$ ,  $*p \leq 0.05$ ), τα έντονα γράμματα υποδηλώνουν στατιστικά σημαντική διαφορά SDMT: Symbol Digit Modality Test, PASAT: Paced Auditory Serial Addition Test, WLGS: Word List Generation-semantic cues, LTS: Long Term Storage, CLTR: Continuous Long Term retrieval, SRTd: Selective Reminding Test-Delayed recall, VeRetain: Verbal Retain, SPARTi: Spatial Recall Test Immediate Total Recall, SPARTd: Spatial Recall Test delayed, DSB: Digit Span Backwards, TMT: Trail Making Test, TMT: Trail Making Test, SNST: Stroop Neuropsychological Screening Test

Γίνεται έλεγχος συσχετίσεων των αδρών τιμών των δοκιμασιών. Η κρίσιμη τιμή του  $\alpha$  για την εκτίμηση της στατιστικής σημαντικότητας της μεταβλητής με κανονική κατανομή είναι  $\alpha=0,05$ . Η μεταβλητή TMT B παρουσιάζει μη κανονική κατανομή, επομένως η συσχέτισή της με την δοκιμασία DSf υπολογίζεται με τον δείκτη Spearman rho ( $r_s=-0,077$ ,  $p=0,534$ ). Δεν διαπιστώνεται σημαντική συσχέτιση.

Με βάση την κρίσιμη τιμή, η δοκιμασία «εύρος εμπροσθόδρομης επανάληψης αριθμών» (DSF) σχετίζεται με το δείκτη «πρώτη δοκιμή άμεσης λεκτικής ανάκλησης»(First verbal Trial), αλλά και με της δοκιμασίες «εύρος οπισθόδρομης επανάληψης αριθμών» (DSB), ενεργού μνήμης και σύνθετης προσοχής/επεξεργασίας αριθμών (PASAT), και ικανότητας αναστολής αυθόρμητων αποκρίσεων (SNST).

#### Γ.5.2.5. Συγχρονικές συσχετίσεις αδρών τιμών των δοκιμασιών της συστοιχίας BRBN με την επίδοση στη δοκιμασία λεκτικής ροής με σημασιολογική υπόδειξη (WLGsc), διακριτά για την αρχική και για την τελική αξιολόγηση

##### 5.4.1. Αρχική αξιολόγηση

**Πίνακας 14.** Συσχετίσεις (Pearson  $r$ ) μεταξύ της δοκιμασίας λεκτικής ροής με σημασιολογική υπόδειξη(WLGsc)και της συστοιχίας BRBN-αρχική αξιολόγηση

Δοκιμασίες	Σημ	
	Pearson $r$	Τιμή $p$
<b>SDMT</b>	<b>0,376</b>	<b>0,001</b>
PASAT2	0,130	0,291
PASAT3	0,232	0,057
SRT LTS	0,217	0,075
SRT CLTR	0,205	0,093
SRTd	0,197	0,107
SPARTi	0,158	0,195
SPARTd	0,187	0,124

Pearson  $r$ ,  $*p \leq 0.05$ , τα έντονα γράμματα υποδηλώνουν στατιστικά σημαντική Διαφορά SDMT: Symbol Digit Modality Test, PASAT: Paced Auditory Serial Addition Test, WLGS: Word List Generation-semantic cues, LTS: Long Term Storage, CLTR: Continuous Long Term retrieval, SRTd: Selective Reminding Test-Delayed recall, VerRetain: Verbal Retain, SPARTi: Spatial Recall Test Immediate Total Recall, SPARTd: Spatial Recall Test delayed

Η κρίσιμη τιμή του  $\alpha$  για την εκτίμηση της στατιστικής σημαντικότητας είναι  $\alpha=0,05$ . Γίνεται έλεγχος επιμέρους συσχετίσεων με την δοκιμασία SDMT, λόγω της επίδρασης της καταμέτρησης της ταχύτητας εκτέλεσης στη συγκεκριμένη δοκιμασία. Με βάση τον έλεγχο αυτό διαπιστώνεται σημαντική συσχέτιση μόνο με την δοκιμασία SDMT.

#### 5.4.2. Τελική αξιολόγηση

*Πίνακας 15. Συσχετίσεις (Pearson  $r$ ) μεταξύ της δοκιμασίας λεκτικής ροής με σημασιολογική υπόδειξη (WLGS) και των νοητικών μεταβλητών της συστοιχίας BRBN -τελική αξιολόγηση*

Δοκιμασίες	Pearson $r$	Σημ Τιμή $p$
<b>SDMT</b>	<b>0,372</b>	<b>0,000</b>
PASAT2	0,186	0,156
PASAT3	0,034	0,799
SRT LTS	0,076	0,561
SRT CLTR	0,253	0,051
SRTd	0,078	0,551
SPARTi	0,151	0,249
SPARTd	0,100	0,448
DSF	0,138	0,292
DSB	0,072	0,583
TMTA	-0,019	0,887
SNST	0,025	0,851

Pearson  $r$ ,  $*p \leq 0.05$ ), τα έντονα γράμματα υποδηλώνουν στατιστικά σημαντική Διαφορά. SDMT: Symbol Digit Modality Test, PASAT: Paced Auditory Serial Addition Test, WLGs: Word List Generation-semantic cues, LTS: Long Term Storage, CLTR: Continuous Long Term retrieval, SRTd: Selective Reminding Test-Delayed recall, \VeRetain: Verbal Retain, SPARTi: Spatial Recall Test Immediate Total Recall, SPARTd: Spatial Recall Test delayed, DSF: Digit Span Forwards, DSB: Digit Span Backwards, TMT: Trail Making Test, TMT: Trail Making Test, SNST: Stroop Neuropsychological Screening Test

Η κρίσιμη τιμή του  $\alpha$  για την εκτίμηση της στατιστικής σημαντικότητας στις μεταβλητές με κανονική κατανομή είναι  $\alpha=0,05$ . Γίνεται έλεγχος επί μέρους συσχετίσεων με την δοκιμασία SDMT, λόγω της επίδρασης της καταμέτρησης της ταχύτητας εκτέλεσης στη συγκεκριμένη δοκιμασία. Η δοκιμασία λεκτικής ροής με σημασιολογική υπόδειξη συσχετίζεται σημαντικά με την δοκιμασία (σύνθετη) ταχύτητα επεξεργασίας/οπτικοκινητική συνεργία. Η μεταβλητή TMT B παρουσιάζει μη κανονική κατανομή, επομένως η συσχέτισή της με την δοκιμασία WLG(Sc) υπολογίζεται με τον δείκτη Spearman  $\rho$  ( $r_s=-0,347$ ,  $p=0,004$ ) και είναι σημαντική. Η δοκιμασία WLGsc φαίνεται να μετράει κυρίως λειτουργίες σύνθετης προσοχής και νοητικής ευελιξίας, και λιγότερο ροή και ανάκληση λεκτικής πληροφορίας, αφού δεν συσχετίζεται σημαντικά με καμία από τις δοκιμασίες λεκτικής μνήμης.

### Γ.5.3. Διαχρονική σύγκριση των νευροψυχολογικών μετρήσεων

#### Γ.5.3.1. Διαχρονική σύγκριση όλων των δοκιμασιών της συστοιχίας BRBN στο σύνολο του πληθυσμού

Από την αρχική αξιολόγηση οι μεταβλητές (z τιμές) που παρουσιάζουν απόκλιση από την κανονική κατανομή, είναι οι zWLGsc, zSRT LTS, zSRT CLTR, zSPARTi, και η zSPARTd. Οι μεταβλητές που παρουσιάζουν απόκλιση από την κανονική κατανομή κατά την τελική αξιολόγηση είναι η zWLGsc και η zCLTR. Συνεπώς οι συγκρίσεις έγιναν με Wilcoxon test για εξαρτημένα δείγματα. Οι συγκρίσεις για τις υπόλοιπες μεταβλητές έγιναν με t test για εξαρτημένα δείγματα. Ο έλεγχος Bonferroni για τις 9 συγκρίσεις, υποδεικνύει ως ένδειξη σημαντικότητας την τιμή **p=0.0055**. Τα αποτελέσματα υποδεικνύουν στατιστικά σημαντική μεταβολή **μόνο στην λεκτική ανάκληση (zSRTd)** κατά την τελική αξιολόγηση. Συγκεκριμένα:

- zPASAT3 :  $t(64)=-0,947$ ,  $p=0,347$ ., zPASAT2 :  $t(54)=0,440$ ,  $p=0,662$ .
- zSDMT :  $t(68)=1,539$   $p=0,129$ .
- zWLGsc :  $T(64)=-0,28$ ,  $p=0,978$ .
- zSPARTi :  $T(69)=-0,722$ ,  $p=0,470$ ., zSPARTd :  $T(69)=-0,787$ ,  $p=0,431$ .
- zSRT LTS :  $T(69)=-2,389$ ,  $p=0,017$ ., zSRT CLTR :  $T(69)=-1,073$ ,  $P=0,283$ . Η επίδοση των ασθενών στην δοκιμασία SRTd **διέφερε σημαντικά** μεταξύ αρχικής (μ. όρος:-0,628 , τ.α:1,722 ) και τελικής αξιολόγησης (μ.όρος:-1,576, τ.α:1,566 ),  **$t(67)=4,591$ ,  $p=0,000$ , effect size:0,553**. Διαπιστώνεται επιδείνωση κατά την τελική αξιολόγηση.

#### Γ.5.3.2. Υπολογισμός σύνθετων βαθμολογιών

Η σύνθετη βαθμολογία (zVerbal Memory Composite Score -zVMCsc, περιγράφει την λειτουργία λεκτικής μνήμης, που υπολογίζεται από τον μέσο όρο των z-τιμών των υποδοκιμασιών SRT-LTS, SRT-CLTS, και SRTd. Η σύνθετη βαθμολογία zVisuospatial Memory Composite Score -zVSpMCSsc περιγράφει την λειτουργία οπτικοχωρικής μνήμης, που υπολογίζεται από τον μέσο όρο των z-τιμών των υποδοκιμασιών SPARTi, και SPARTd .



Η σύνθετη βαθμολογία zWorking Memory Composite Score -zWMCSc περιγράφει την λειτουργία ενεργού μνήμης που υπολογίζεται από το μέσο όρο των z τιμών των υποδοκιμασιών PASAT2, και PASAT3. Η νοητική λειτουργία ταχύτητα επεξεργασίας/οπτικοκινητική συνεργία, ορίζεται από τις z τιμές της δοκιμασίας SDMT μεμονωμένα, και η νοητική λειτουργία ταχύτητα λεκτικής ροής με σημασιολογική υπόδειξη/ νοητική ευελιξία ορίζεται από τις z τιμές της δοκιμασίας WLGsc μεμονωμένα.

### Γ.5.3.3. Σύγκριση των επιδόσεων των ασθενών μεταξύ της αρχικής και της τελικής νευροψυχολογικής εκτίμησης, βάσει της φυσιολογικής ή της ελλειμματικής νοητικής επίδοσης στην αρχική αξιολόγηση: Ανάλυση διακύμανσης για εξαρτημένα δείγματα (Repeated Measures ANOVA)

Στην (σύνθετη) ταχύτητα επεξεργασίας/οπτικοκινητικής συνεργίας (zSDMT), δεν υπάρχει σημαντική επίδραση του χρόνου αξιολόγησης ( $F=0,483$ ,  $p=0,489$ ), ούτε σημαντική αλληλεπίδραση του χρόνου αξιολόγησης και της αρχικής νοητικής επίδοσης (Φυσιολογική σε σύγκριση με Ελλειμματική) ( $F=2,380$ ,  $p=0,128$ ).

Στην ταχύτητα λεκτικής ροής με σημασιολογική υπόδειξη (zWLGsc), υπάρχει σημαντική επίδραση του χρόνου αξιολόγησης ( $F=6,085$ ,  $p=0,016$ ), και σημαντική αλληλεπίδραση του χρόνου αξιολόγησης και της αρχικής νοητικής επίδοσης (Φυσιολογική σε σύγκριση με Ελλειμματική) ( $F=10,497$ ,  $p=0,002$ ). Κατά τις επιμέρους συγκρίσεις παρατηρείται πως για την ομάδα των ασθενών με φυσιολογική αρχική επίδοση, η δοκιμασία WLGsc δεν διέφερε σημαντικά, μεταξύ της αρχικής (μ.όρος:  $-0,466$ , τ.α.:  $0,785$ ) και της τελικής αξιολόγησης (μ.όρος:  $-0,61$ , τ.α.:  $1,171$ ),  $t(49)=0,868$ ,  $p=0,390$ . Ωστόσο για την ομάδα των ασθενών με ελλειμματική αρχική επίδοση, η δοκιμασία WLGsc διέφερε σημαντικά, μεταξύ της αρχικής (μ.όρος:  $-2,443$ , τ.α.:  $0,829$ ), και της τελικής αξιολόγησης (μ.όρος:  $-1,376$ , τ.α.:  $1,247$ ),  $t(13)=-2,776$ ,  $p=0,016$ , effect size =  $1,008$ , g power =  $0,960$ . Η ομάδα των ασθενών με ελλειμματική επίδοση κατά την αρχική αξιολόγηση παρουσιάζει σημαντική βελτίωση συν τω χρόνω.

Στην ενεργό μνήμη (zWMCSc) υπάρχει σημαντική επίδραση του χρόνου αξιολόγησης ( $F=4,163$ ,  $p=0,046$ ), και σημαντική αλληλεπίδραση του χρόνου αξιολόγησης, και της αρχικής νοητικής επίδοσης (Φυσιολογική σε σύγκριση με Ελλειμματική) ( $F=28,327$ ,  $p=0,000$ ). Κατά τις επιμέρους συγκρίσεις παρατηρείται πως για την ομάδα των ασθενών με φυσιολογική αρχική επίδοση, η ενεργός μνήμη (zWMCSc), διαφέρει σημαντικά, μεταξύ της αρχικής (μ.όρος  $0,513$ , τ.α.:  $1,231$ ) και τελικής αξιολόγησης (μ. όρος :

-0,439, τ.α.:1,014),  $t(42)=2,816$ ,  $p= 0,007$ ,  $effect\ size=0,482$ ,  $g\ power=0,447$ , δηλαδή στην τελική αξιολόγηση διαπιστώνεται σημαντική επιδείνωση.

Για την ομάδα των ασθενών με ελλειμματική αρχική επίδοση διαπιστώνεται σημαντική μεταβολή στην τελική αξιολόγηση. Η ενεργός μνήμη (zWMCSc), διαφέρει σημαντικά, μεταξύ της αρχικής (μ.όρος:-2,441, τ.α.: 0,877) και τελικής αξιολόγησης(μ.όρος:-1,339, τ.α.: 1,204),  $t(20)=-0,189$ ,  $p= 0,000$ ,  $effect\ size=1,045$ ,  $g\ power=0,996$  δηλαδή στην τελική αξιολόγηση διαπιστώνεται σημαντική βελτίωση.

Στην λεκτική μνήμη (zVMCSc), δεν υπάρχει σημαντική επίδραση του χρόνου αξιολόγησης ( $F=2,053$ ,  $p=0,157$ ). Ωστόσο διαπιστώνεται σημαντική αλληλεπίδραση του χρόνου αξιολόγησης και της αρχικής νοητικής επίδοσης (Φυσιολογική σε σύγκριση με Ελλειμματική) ( $F=11,765$ ,  $p=0,001$ ) Στην ομάδα των ασθενών με φυσιολογική αρχική επίδοση, η λεκτική μνήμη zVMCSc διαφέρει σημαντικά, μεταξύ της αρχικής (μ.όρος:-0,166, τ.α.: 1,136) και της τελικής αξιολόγησης (μ.όρος:-0,854,τ.α.:1,320),  $t(52)=4,732$ ,  $p=0,000$ ,  $effect\ size=0,558$ ,  $g\ power=0,979$ . Δηλαδή διαπιστώνεται σημαντική επιδείνωση στην τελική αξιολόγηση. Στην ομάδα των ασθενών με ελλειμματική αρχική επίδοση, η λεκτική μνήμη zVMCSc δεν διαφέρει σημαντικά, μεταξύ της αρχικής (μ.όρος: -2,183, τ.α.: 0,545) και της τελικής αξιολόγησης (μ.όρος: -1,840,τ.α. 0,767),  $t(15)=-1,579$ .

Στην οπτικοχωρική μνήμη(zVspMCSc) δεν υπάρχει σημαντική επίδραση του χρόνου αξιολόγησης ( $F=0,434$ ,  $p=0,513$ ). Ωστόσο διαπιστώνεται σημαντική αλληλεπίδραση του χρόνου αξιολόγησης και της αρχικής νοητικής επίδοσης (Φυσιολογική σε σύγκριση με Ελλειμματική( $F=35,415$ ,  $p=0,000$ )). Στην ομάδα των ασθενών με φυσιολογική αρχική επίδοση, η οπτικοχωρική μνήμη zVspMCSc διαφέρει σημαντικά, μεταξύ της αρχικής (μ. όρος: 0,538, τ.α.: 1,0986) και της τελικής αξιολόγησης (μ.όρος:-1,164, τ.α.: 1,453),  $t(39)=4,850$ , $p=0,000$ ,  $effect\ size=1,320$ ,  $g\ power=1$ . Δηλαδή διαπιστώνεται σημαντική επιδείνωση στην τελική αξιολόγηση. Στην ομάδα των ασθενών με ελλειμματική αρχική επίδοση η οπτικοχωρική μνήμη (zVspMCSc) διαφέρει σημαντικά, μεταξύ της αρχικής (μ. όρος:-3,344, τ.α.: 1,735) και της τελικής αξιολόγησης (μ.όρος:-1,825, τ.α.: 1,399),  $t(28)=-3,660$ ,  $p= 0,001$ ,  $effect\ size=0,964$ ,  $g\ power=0,998$ . Δηλαδή διαπιστώνεται σημαντική βελτίωση στην τελική αξιολόγηση.

Φαίνεται ότι η λεκτική μνήμη, είναι η μόνη που παρουσιάζει επιδείνωση κατά την τελική αξιολόγηση, στην ομάδα των ασθενών με φυσιολογική αρχική επίδοση, χωρίς να παρουσιάζεται ταυτόχρονα βελτίωση κατά την τελική αξιολόγηση, στην ομάδα των ασθενών με ελλειμματική αρχική επίδοση. Επίσης, η λεκτική ανάκληση, είναι η μόνη ικανότητα που παρουσιάζει επιδείνωση συν τω χρόνω, στο σύνολο των ασθενών, ανεξαρτήτως από την αρχική επίδοση. Για αυτό το λόγο, προστίθενται και οι συγκρίσεις των επιδόσεων των ασθενών μεταξύ της αρχικής και της τελικής νευροψυχολογικής εκτίμησης, βάσει της νοητικής κατάστασης (φυσιολογική ή ελλειμματική) στην αρχική αξιολόγηση, με Ανάλυση Διακύμανσης για εξαρτημένα δείγματα (Repeated Measures ANOVA), επιπλέον και για τις δοκιμασίες λεκτικής εκμάθησης (CLTR) και μακρόχρονης λεκτικής ανάκλησης (SRTd).

Σε ό,τι αφορά τη λεκτική κωδικοποίηση/εκμάθηση δεν υπάρχει σημαντική επίδραση του χρόνου αξιολόγησης ( $F=0,200$ ,  $p=0,656$ ). Εντούτοις, η αλληλεπίδραση του χρόνου αξιολόγησης και της αρχικής νοητικής επίδοσης (φυσιολογική σε σύγκριση με ελλειμματική) είναι σημαντική ( $F=10,577$ ,  $p=0,002$ ). Κατά τις επιμέρους συγκρίσεις παρατηρείται πως για την ομάδα των ασθενών με φυσιολογική αρχική επίδοση, η ικανότητα λεκτικής κωδικοποίησης /εκμάθησης (CLTR), διαφέρει σημαντικά, μεταξύ της αρχικής (μ.όρος:  $-0,614$ , τ.α:  $1,308$ ) και της τελικής αξιολόγησης (μ.όρος:  $-0,644$ , τ.α:  $1,416$ ) ( $t(52)=2,708$ ,  $p=0,009$ , effect size= $1,169$ , g power= $0,992$ ). Δηλαδή διαπιστώνεται σημαντική επιδείνωση στην τελική αξιολόγηση. Στην ομάδα των ασθενών με ελλειμματική αρχική επίδοση διαπιστώνεται σημαντική επίσης σημαντική διαφορά μεταξύ των δυο αξιολογήσεων: (μ.όρος:  $-2,1405$ , τ.α:  $0,4931$ ) για την αρχική αξιολόγηση, και (μ.όρος:  $-1,3718$ , τ.α:  $0,7884$ ), για την τελική αξιολόγηση, με  $t(15)=-3,123$ ,  $p=0,007$ . Δηλαδή διαπιστώνεται σημαντική βελτίωση στην τελική αξιολόγηση.

Σε ό,τι αφορά την επίδοση στην δοκιμασία μακρόχρονης λεκτικής ανάκλησης(SRTD) η επίδραση του χρόνου αξιολόγησης είναι σημαντική ( $F=14,943$ ,  $p=0,000$ ). Επίσης, διαπιστώνεται σημαντική αλληλεπίδραση του χρόνου αξιολόγησης και της αρχικής νοητικής επίδοσης (φυσιολογική σε σύγκριση με ελλειμματική) ( $F=11,322$ ,  $p=0,001$ ). Στην ομάδα των ασθενών με φυσιολογική αρχική επίδοση, η μακρόχρονη λεκτική ανάκληση διαφέρει σημαντικά, μεταξύ της αρχικής (μ.όρος:  $0,334$ , τ.α:  $1,379$ ) και της τελικής αξιολόγησης(μ.όρος:  $-1,107$ , τ.α:  $1,556$ ) ( $t(23)=5,436$ ,  $p=0,000$ , effect size= $0,980$ , g power= $0,999$ ) Διαπιστώνεται σημαντική επιδείνωση στην τελική αξιολόγηση. Στην ομάδα των ασθενών με ελλειμματική αρχική επίδοση η ικανότητα μακρόχρονης λεκτικής

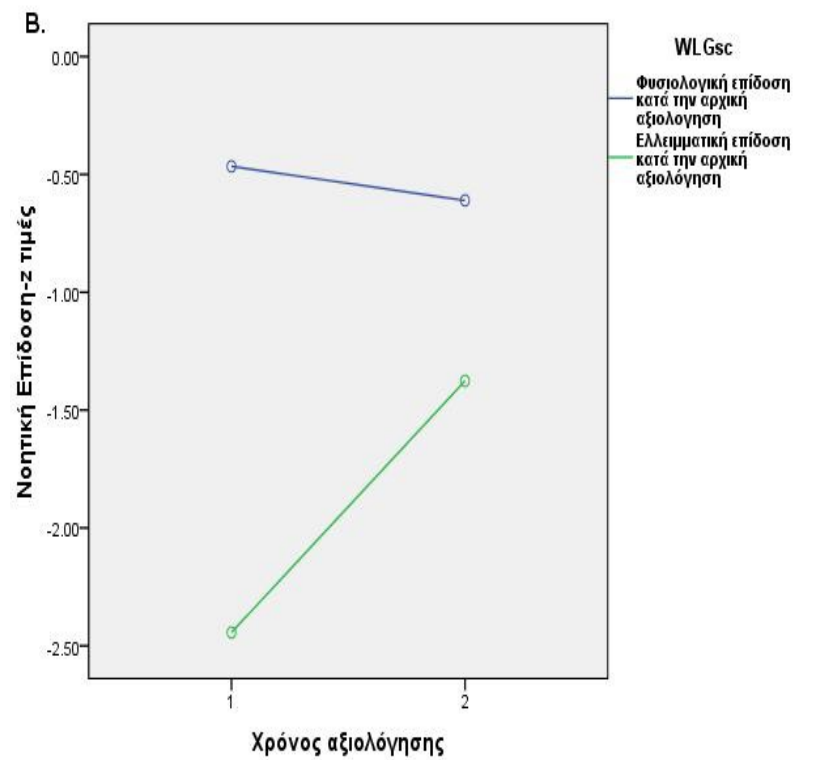
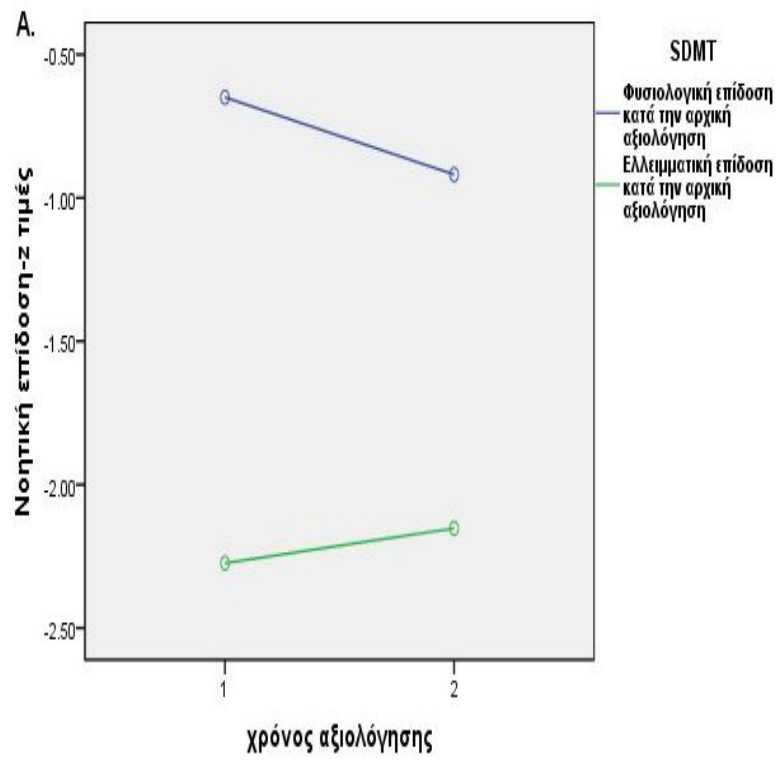
ανάκλησης δεν διαφέρει σημαντικά μεταξύ της αρχικής (μ.όρος:-2,2834, τ.α:0,6603) και της τελικής αξιολόγησης (μ.όρος:-2,3832, τ.α:1,2409),  $t(24)=0,392$ ,  $p=0,698$ .

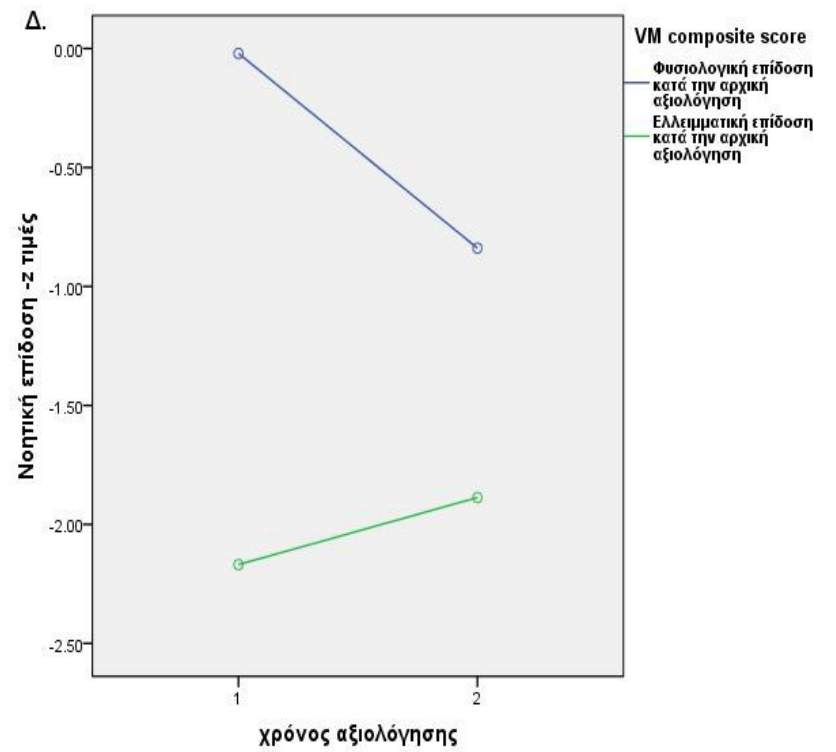
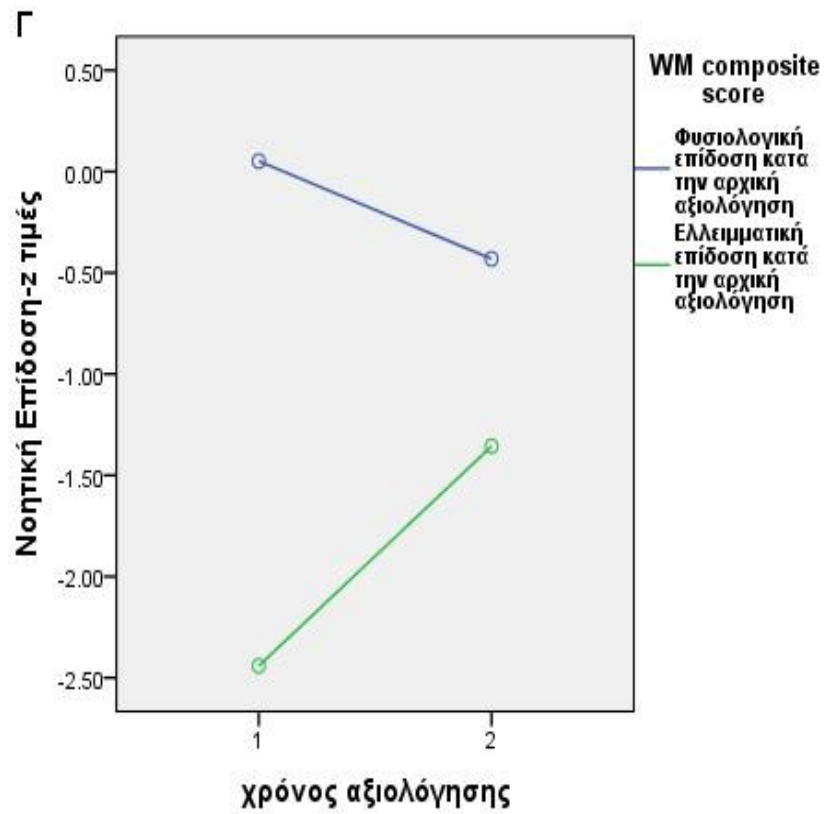
#### Γ.5.4. Διαγράμματα νοητικής εξέλιξης των ασθενών (συγκρίσεις z τιμών)

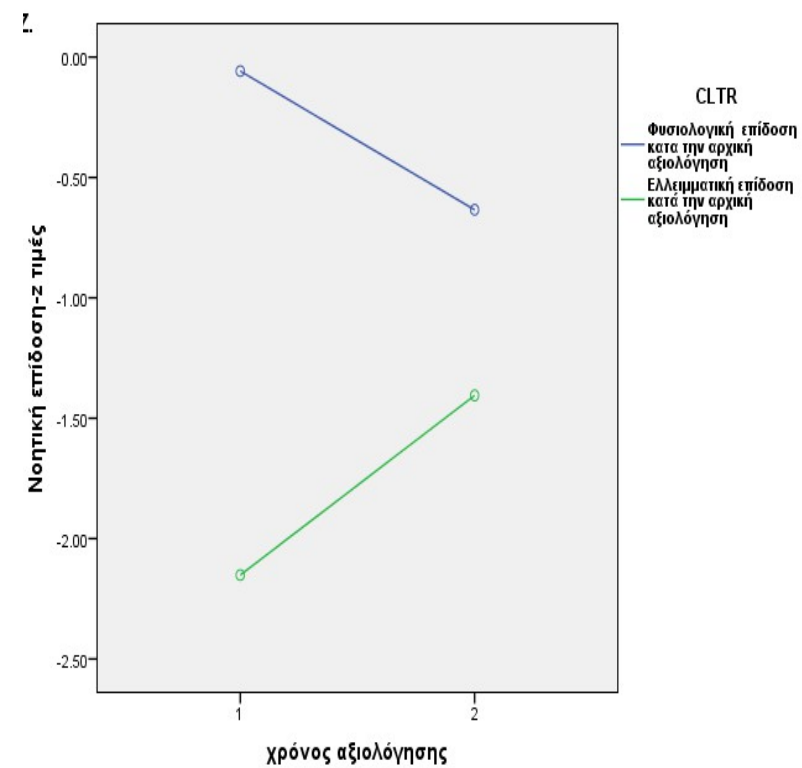
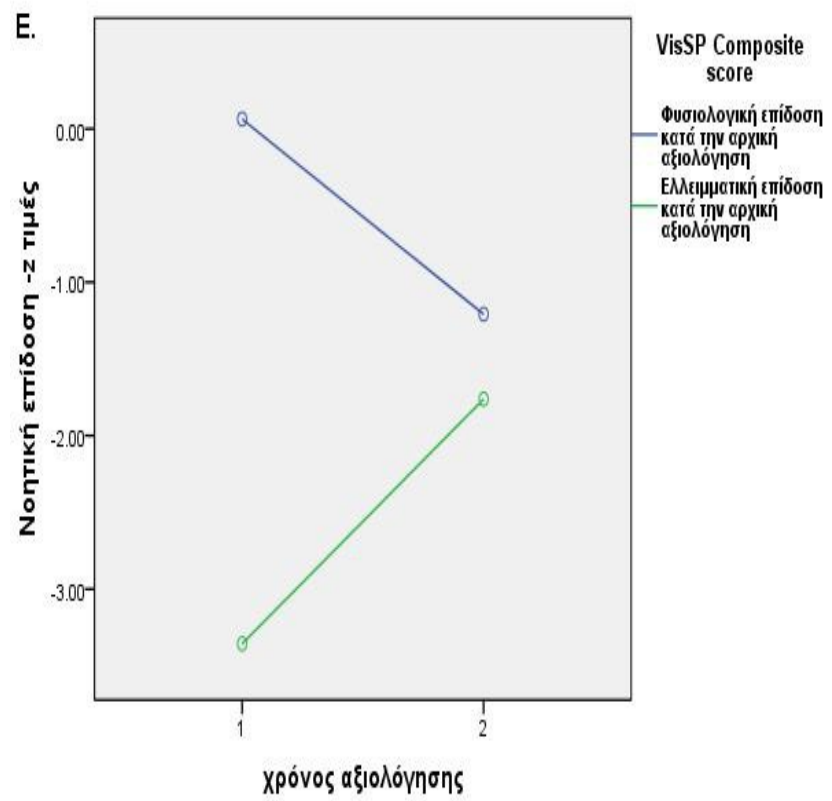
Παρατίθενται διαγράμματα που απεικονίζουν τα αποτελέσματα της Ανάλυσης Διακύμανσης για Εξαρτημένα Δείγματα, για την διαχρονική νοητική επίδοση, βάσει της νοητικής επίδοσης κατά την αρχική αξιολόγηση (ελλειμματική, φυσιολογική).

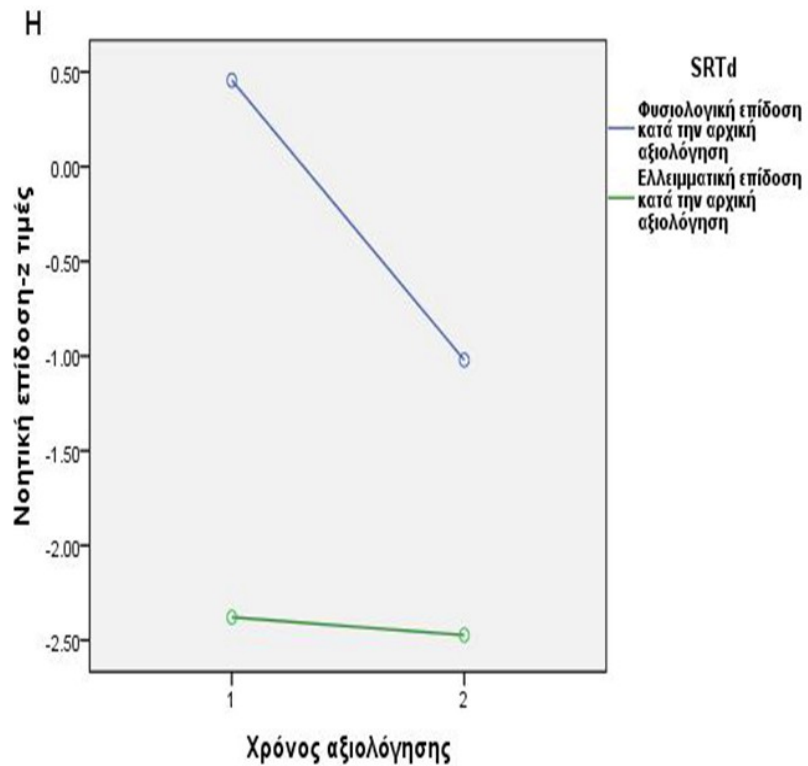
Η μπλε γραμμή απεικονίζει την επίδοση των ασθενών με αρχική φυσιολογική είδοση, ενώ η πράσινη γραμμή την επίδοση των ασθενών με αρχική ελλειμματική επίδοση. Ο άξονας των x ορίζει την νοητική επίδοση σε z τιμές, και ο άξονας των y ορίζει τον χρόνο, δηλαδή τις δυο αξιολογήσεις (1,2).

**Σχήμα (2).** Μελέτη της επίδρασης της επίδοσης κατά την αρχική αξιολόγηση (φυσιολογική, ελλειμματική), και του χρόνου αξιολόγησης (αρχική, τελική), στην τελική νοητική επίδοση (z scores). Συγκεκριμένα στις νοητικές μεταβλητές: A.*SDMT*:(σύνθετη)ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών/οπτική συνεργία B. *WLGsc*:ταχύτητα λεκτικής ροής με σημασιολογική ένδειξη/νοητική ευελιξία Γ.*WM composite score*:ενεργός μνήμη Δ.*VM composite score*:λεκτική μνήμη Ε.*VispSM composite score*:οπτικοχωρική μνήμη Ζ.*CLTR*:λεκτική κωδικοποίηση/εκμάθηση Η.*SRTd*:λεκτική ανάκληση









Γ.5.5. Περιγραφή και σύγκριση των ποσοστών ελλειμματικής και φυσιολογικής επίδοσης.

Γ.5.5.1. Σύγκριση του ποσοστού της ελλειμματικής επίδοσης στην κάθε νοητική λειτουργία και επι μέρους

νοητική μεταβλητή, μεταξύ αρχικής και τελικής

αξιολόγησης (βάσει της συστοιχίας BRBN)

McNemar test για επαναλαμβανόμενες μετρήσεις. Η ενδεικτική τιμή σημαντικότητας είναι  $p=0,05$ .



Το ποσοστό των ασθενών με ελλειμματική επίδοση ( $z \leq -1,5$ ) μεταβάλλεται (αυξάνεται) μεταξύ της αρχικής και τελικής αξιολόγησης, μόνο στον σύνθετο δείκτη λεκτικής μνήμης, και στην μεταβλητή λεκτική ανάκληση, σε ότι αφορά επιμέρους δοκιμασίες:

- (Σύνθετη) ταχύτητα επεξεργασίας/οπτικοκινητική συνεργία zSDMT, ( $p=0,118$ ).  
Αρχικό ποσό ελλειμματικής επίδοσης: 21,9%, τελικό ποσό ελλειμματικής επίδοσης: 29,7%
- Ταχύτητα λεκτικής ροής με σημασιολογική υπόδειξη zWLGsc, ( $p=0,359$ ).  
Αρχικό ποσό ελλειμματικής επίδοσης: 27,5%, τελικό ποσό ελλειμματικής επίδοσης: 37,7%.
- Ενεργός μνήμη zWMCSsc., ( $p=0,664$ ).  
Αρχικό ποσό ελλειμματικής επίδοσης: 15,4%, τελικό ποσό ελλειμματικής επίδοσης 29,2 %.
- Ενεργός μνήμη με ρυθμό παρουσίασης 1 ψηφίο κάθε 3 δευτερόλεπτα, ( $p=0,804$ ).  
Αρχικό ποσό ελλειμματικής επίδοσης: 23,1%, τελικό ποσό ελλειμματικής επίδοσης 26,2 %.
- Ενεργός μνήμη με ρυθμό παρουσίασης 1 ψηφίο κάθε 2 δευτερόλεπτα, ( $p=0,815$ ).  
Αρχικό ποσό ελλειμματικής επίδοσης: 49,1 %, τελικό ποσό ελλειμματικής επίδοσης 45,5 %.
- Οπτικοχωρική μνήμη zVspMCSc.,( $p=0,690$ ).  
Αρχικό ποσό ελλειμματικής επίδοσης: 42 %, τελικό ποσό ελλειμματικής επίδοσης 46,4%.
- Οπτικοχωρική εκμάθηση zSPARTi, ( $p=1,000$ ).  
Αρχικό ποσό ελλειμματικής επίδοσης: 39,1 %, τελικό ποσό ελλειμματικής επίδοσης 37,7 %.
  
- Οπτικοχωρική ανάκληση zSPARTd, ( $p=0,230$ )  
Αρχικό ποσό ελλειμματικής επίδοσης: 43,5 %, τελικό ποσό ελλειμματικής επίδοσης 53,6%.
- Λεκτική μνήμη zVMCSsc, αυξάνεται σημαντικά στην τελική αξιολόγηση, ( **$p=0,023$** ).  
Αρχικό ποσό ελλειμματικής επίδοσης: 23,2 %, τελικό ποσό ελλειμματικής επίδοσης 40,6 %.
- Λεκτική εκμάθηση zCLTR, ( $p=0,134$ ).

Αρχικό ποσό ελλειμματικής επίδοσης: 23,2 %, τελικό ποσό ελλειμματικής επίδοσης 34,8 %.

- Λεκτική ανάκληση zSRTd: αυξάνεται σημαντικά στην τελική αξιολόγηση, ( $p=0,007$ ).

Αρχικό ποσό ελλειμματικής επίδοσης: 36,8 %, τελικό ποσό ελλειμματικής επίδοσης 57,4 %.

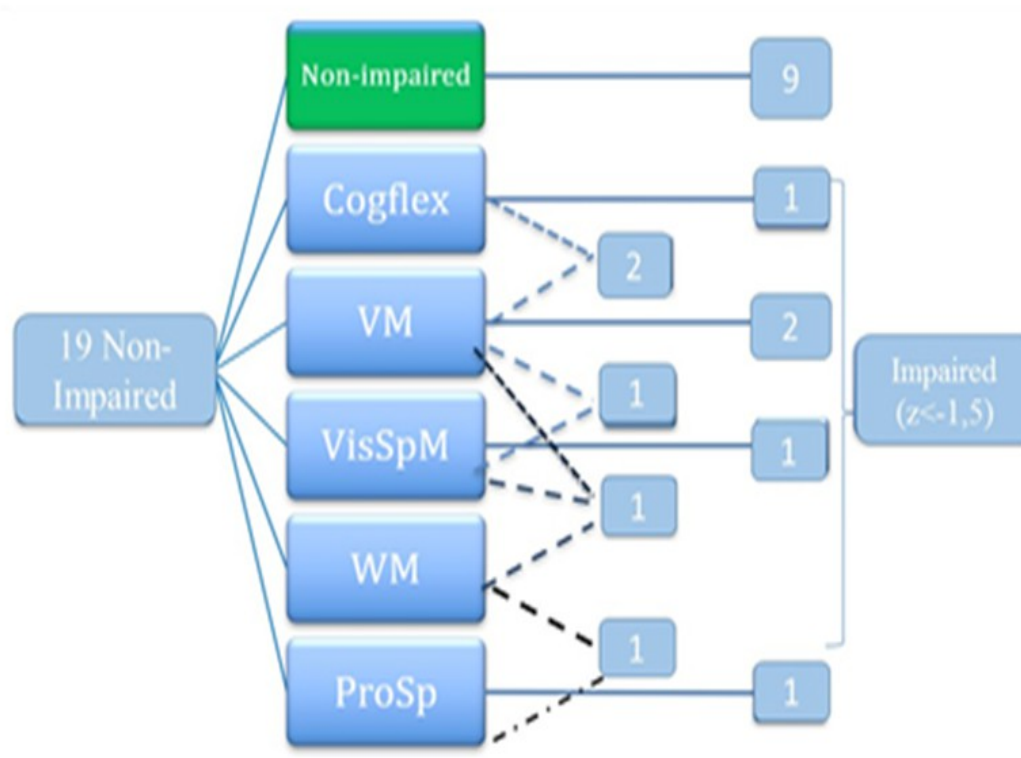
#### Γ.5.5.2. Περιγραφή του ποσοστού των ασθενών με βάση τον αριθμό των δοκιμασιών όπου παρουσίασαν στη συστοιχία BRBN ελλειμματική επίδοση ( $z < -1,5$ ) στην αρχική και στην τελική αξιολόγηση.

Παρατίθενται 3 σχήματα που ομαδοποιούν τους ασθενείς με βάση τον αριθμό των νοητικών λειτουργιών όπου εμφανίζουν ελλειμματική επίδοση κατά την αρχική αξιολόγηση. Επίσης, στα σχήματα παρουσιάζεται και ο αριθμός των νοητικών λειτουργιών όπου οι ίδιοι ασθενείς εμφανίζουν ελλειμματική επίδοση κατά την τελική αξιολόγηση.

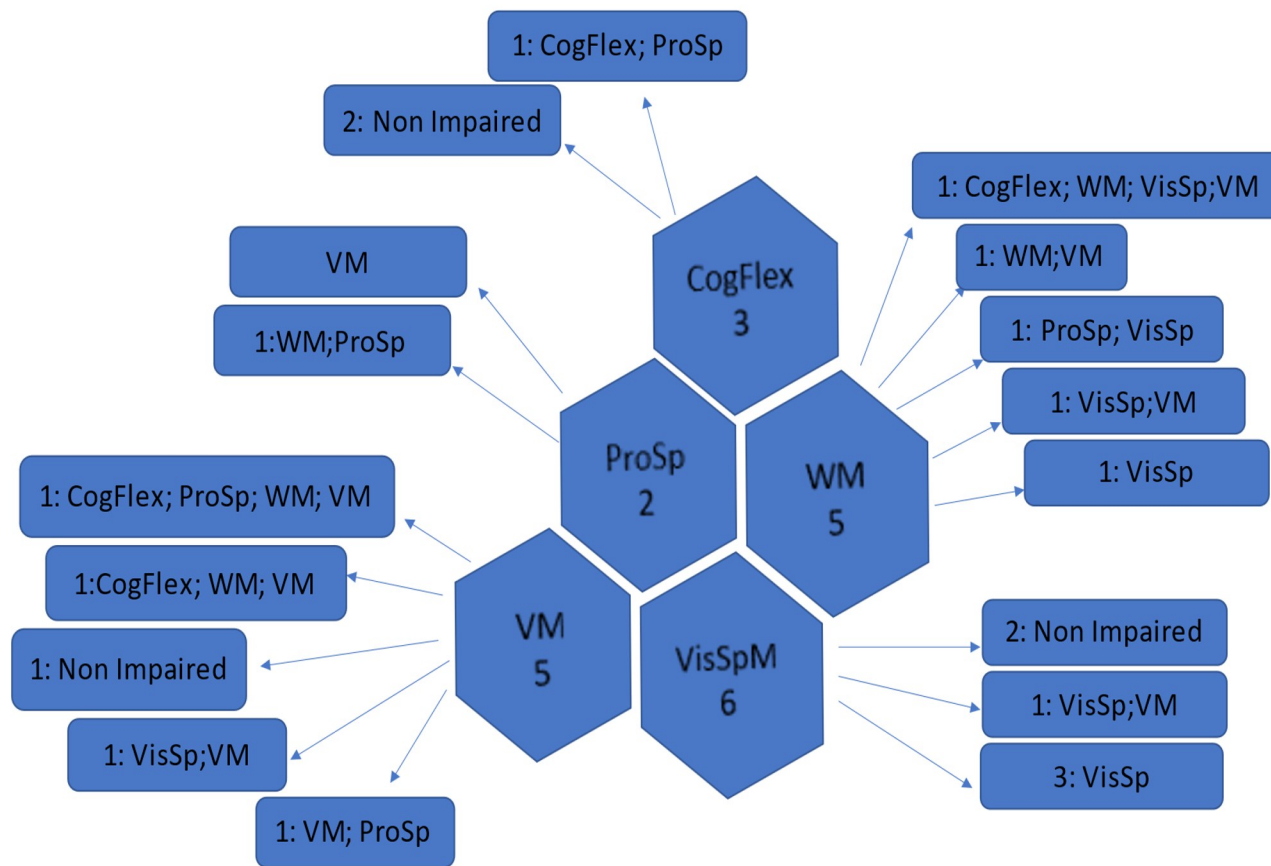
Στο συγκεκριμένο σχήμα (3), παρουσιάζεται η πορεία των ασθενών που κατά την αρχική αξιολόγηση δεν είχαν ελλειμματική επίδοση σε καμία νοητική λειτουργία. Τα τόξα υποδεικνύουν σε πόσες και ποιες νοητικές ικανότητες υπήρξε ελλειμματική επίδοση κατά την επαναξιολόγηση.

**Σχήμα(3)** Η νοητική εξέλιξη των ασθενών με φυσιολογική επίδοση σε όλες τις δοκιμασίες κατά την αρχική αξιολόγηση. Οι νοητικές λειτουργίες και ο αριθμός των νοητικών λειτουργιών που παρουσίασαν ελλειμματική επίδοση στην τελική αξιολόγηση. CogFlex: Cognitive Flexibility, VM: Verbal Memory,

VisSpM: Visuospatial Memory, WM: Working Memory, PsoSp: Processing Speed Memory, WM: Working Memory, PsoSp: Processing Speed



**Σχήμα(4)** Η νοητική εξέλιξη των ασθενών με ελλειμματική επίδοση σε μια νοητική λειτουργία κατά την αρχική αξιολόγηση. Οι νοητικές ικανότητες και ο αριθμός των νοητικών λειτουργιών που παρουσίασαν ελλειμματική επίδοση στην τελική αξιολόγηση. CogFlex: Cognitive Flexibility, VM: Verbal Memory, VisSpM: Visuospatial Memory, WM: Working Memory, PsoSp: Processing Speed



**Σχήμα(5)** Η νοητική εξέλιξη των ασθενών με ελλειμματική επίδοση σε περισσότερες από μια νοητικές λειτουργίες κατά την αρχική αξιολόγηση. Οι νοητικές λειτουργίες και ο αριθμός των νοητικών λειτουργιών που παρουσίασαν ελλειμματική επίδοση στην τελική αξιολόγηση. CogFlex: Cognitive Flexibility, VM: Verbal Memory, VisSpM: Visuospatial Memory, WM: Working Memory, ProSp: Processing Speed



Στο σχήμα (4), παρουσιάζεται η πορεία των ασθενών που κατά την αρχική αξιολόγηση είχαν ελλειμματική επίδοση σε μια μόνο νοητική λειτουργία. Τα εξάγωνα παρουσιάζουν τον αριθμό των ασθενών με ελλειμματική επίδοση στην κάθε νοητική λειτουργία. Τα τόξα υποδεικνύουν σε πόσες και ποιους νοητικές λειτουργίες υπήρξε ελλειμματική επίδοση κατά την επαναξιολόγηση.

Στο σχήμα (5), παρουσιάζεται η πορεία των ασθενών που κατά την αρχική αξιολόγηση είχαν ελλειμματική επίδοση σε δυο ή περισσότερες νοητικές λειτουργίες. Τα εξάγωνα παρουσιάζουν τον αριθμό των ασθενών με ελλειμματική επίδοση σε όλους τους συνδυασμούς νοητικών λειτουργιών που απαντήθηκαν στο συγκεκριμένο δείγμα. Τα τόξα υποδεικνύουν σε πόσες και ποιες νοητικές λειτουργίες υπήρξε ελλειμματική επίδοση κατά την επαναξιολόγηση, στην κάθε διακριτή περίπτωση.

Σύμφωνα με τα παραπάνω σχήματα:

- Κατά την αρχική αξιολόγηση από τους 19 ασθενείς με φυσιολογική επίδοση σε όλες τις νοητικές λειτουργίες στην επανεκτίμηση οι 9 παρέμειναν φυσιολογικοί, οι 3 παρουσίασαν ελλειμματική επίδοση σε 1 νοητική λειτουργία, οι 6 σε 2 νοητικές λειτουργίες, και 1 παρουσίασε ελλειμματική επίδοση σε 3 νοητικές λειτουργίες.
- Κατά την αρχική αξιολόγηση από τους 21 ασθενείς με ελλειμματική επίδοση σε 1 νοητική λειτουργία, κατά την επανεκτίμηση οι 5 είχαν φυσιολογική επίδοση σε όλες τις νοητικές λειτουργίες, οι 5 παρουσίαζαν ελλειμματική επίδοση και πάλι σε 1 νοητική λειτουργία, οι 6 είχαν ελλειμματική επίδοση σε 2 νοητικές λειτουργίες, οι 3 σε 3 νοητικές λειτουργίες, και οι 2 σε 4. Επίσης, κατά την επανεκτίμηση, οι 9 από τους 21 ασθενείς παρέμειναν σταθεροί ως προς την νοητική λειτουργία που είχαν αρχικά παρουσιάσει ελλειμματική επίδοση.
- Από τους 15 ασθενείς με ελλειμματική επίδοση σε 2 νοητικές λειτουργίες κατά την αρχική αξιολόγηση, οι 2 είχαν φυσιολογική επίδοση σε όλες τις νοητικές λειτουργίες κατά την επανεκτίμηση, οι 4 είχαν ελλειμματική επίδοση σε 1 νοητική λειτουργία, οι 3 σε 2 νοητικές λειτουργίες, οι 4 σε 3 νοητικές λειτουργίες, και οι 2 σε 4.
- Από τους 5 ασθενείς με ελλειμματική επίδοση σε 3 νοητικές λειτουργίες κατά την αρχική αξιολόγηση, οι 2 είχαν ελλειμματική επίδοση σε 2 νοητικές λειτουργίες κατά την επανεκτίμηση, ο ένας παρέμεινε σταθερός, και οι 2 παρουσίασαν ελλειμματική επίδοση σε 4 νοητικές λειτουργίες.

- Από τους 8 ασθενείς με ελλειμματική επίδοση σε 4 νοητικές λειτουργίες κατά την αρχική αξιολόγηση, ο ένας παρέμεινε ελλειμματικός σε 4 νοητικές λειτουργίες κατά την επανεκτίμηση, ο ένας παρουσίασε ελλειμματική επίδοση σε 5 νοητικές λειτουργίες, ο 1 σε 3 νοητικές λειτουργίες, οι 4 σε 2, και 1 μόνο σε 1 νοητική λειτουργία.
- Ένας ασθενής που κατά την αρχική αξιολόγηση είχε ελλειμματική επίδοση σε όλες τις νοητικές λειτουργίες, δεν παρουσίασε μεταβολή κατά την επανεκτίμηση
- Από τους συνολικά 29 ασθενείς με ελλειμματική επίδοση σε 2 ή/και περισσότερες νοητικές λειτουργίες, κατά την αρχική αξιολόγηση, οι 13 παρέμειναν ελλειμματικοί σε τουλάχιστον μια , κατά την επανεκτίμηση.

#### Γ.5.6. Συνοπτικά αποτελέσματα κύριου σκοπού μελέτης

Κατά την αρχική αξιολόγηση, συνολικά 40 ασθενείς (58%) παρουσιάζουν φυσιολογική επίδοση σε όλες τις νοητικές λειτουργίες, ή/και ελλειμματική επίδοση σε μία μόνο λειτουργία. Οι υπόλοιποι 29 (42%) παρουσιάζουν ελλειμματική επίδοση σε 2 ή/και περισσότερες νοητικές λειτουργίες. Κατά την επανεκτίμηση συνολικά 29 ασθενείς (42%) παρουσιάζουν φυσιολογική επίδοση σε όλες τις νοητικές λειτουργίες ή/και ελλειμματική επίδοση σε μία μόνο νοητική λειτουργία. Οι υπόλοιποι 40(58%) ασθενείς παρουσιάζουν ελλειμματική επίδοση σε 2 ή/και περισσότερες νοητικές λειτουργίες. Διαπιστώνεται 16% αύξηση των ασθενών με ελλειμματική επίδοση σε 2 ή/και περισσότερες νοητικές λειτουργίες.

Από τους συνολικά 45 ασθενείς με 1 ή/και περισσότερους ελλειμματικές νοητικές λειτουργίες κατά την αρχική αξιολόγηση, μόνο οι 22 παραμένουν κατά την επανεκτίμηση ελλειμματικοί σε **τουλάχιστον 1 από τους αρχικά ελλειμματικές νοητικές λειτουργίες**: Δηλαδή, οι νοητικές λειτουργίες που είναι ελλειμματικές κατά την αρχική αξιολόγηση, **δεν παραμένουν πάντα σταθερά ελλειμματικές κατά την επανεκτίμηση**.

Από τους συνολικά 40 ασθενείς με φυσιολογική επίδοση σε όλες τις νοητικές λειτουργίες, ή/και ελλειμματική επίδοση σε μια μόνο νοητική λειτουργία κατά την αρχική αξιολόγηση, οι 18 (45%) έχουν ελλειμματική επίδοση σε 2 ή/και περισσότερες νοητικές λειτουργία κατά την επανεκτίμηση.

Από τους 29 ασθενείς με ελλειμματική επίδοση σε περισσότερους από 2 νοητικές λειτουργίες κατά την αρχική αξιολόγηση, οι 7 (24,18%) επανέρχονται σε φυσιολογική επίδοση σε όλες τις νοητικές λειτουργίες κατά την επανεκτίμηση.

### Γ.5.7. Διαχρονικές συσχετίσεις μεταξύ κλινικών και νοητικών μεταβλητών

Ο δείκτης Spearman rho χρησιμοποιείται στην περίπτωση που δεν πληρείται η προϋπόθεση της κανονικής κατανομής των συσχετιζόμενων μεταβλητών.

- Συσχετίσεις της μεταβολής του δείκτη αναπηρίας με την μεταβολή της επίδοσης στις 9 δοκιμασίες της συστοιχίας BRBN (z τιμές): Διαπιστώνεται σημαντική συσχέτιση μόνο για την μεταβολή της ενεργού μνήμης με ρυθμό παράθεσης αριθμών 3 sec (PASAT3diffz). ( $r_s = -0,295, p = 0,032$ ). Η συσχέτιση είναι αντίστροφη.
- Συσχετίσεις της μεταβολής του δείκτη αναπηρίας με την μεταβολή της επίδοσης στις 9 δοκιμασίες της συστοιχίας BRBN, μόνο για την ομάδα των ασθενών με ελλειμματική επίδοση σε 2 τουλάχιστον νοητικούς τομείς κατά την τελική αξιολόγηση: Διαπιστώνεται σημαντική συσχέτιση με την συν τω χρόνω μεταβολή στην μεταβλητή ταχύτητα επεξεργασίας/οπτικοκινητική συνεργία (SDMTdiffz). ( $r_s = -0,356, p = 0,036$ ). Η συσχέτιση είναι αντίστροφη.
- Συσχετίσεις των τιμών του δείκτη αναπηρίας κατά την αρχική αξιολόγηση, με την μεταβολή της επίδοσης στις 9 δοκιμασίες της συστοιχίας BRBN. Δεν διαπιστώνεται καμία σημαντική συσχέτιση
- Συσχετίσεις της συμπεριφοριστικής μεταβλητής «καταθλιπτικόμορφα συμπτώματα» με την μεταβολή της επίδοσης στις 9 δοκιμασίες της συστοιχίας BRBN (z τιμές): Δεν διαπιστώνεται καμία σημαντική συσχέτιση.
- Συσχετίσεις της συμπεριφοριστικής μεταβλητής «κόπωση» με την μεταβολή της επίδοσης στις 9 δοκιμασίες της συστοιχίας BRBN (z τιμές): Δεν διαπιστώνεται καμία σημαντική συσχέτιση.
- Συσχετίσεις της ηλικίας έναρξης της νόσου με την επίδοση στις 9 δοκιμασίες της συστοιχίας BRBN (z τιμές) κατά την τελική αξιολόγηση (z τιμές): Διαπιστώνεται συσχέτιση με τον δείκτη βραχύχρονης μνήμης (LTS) ( $r = 0,307, p = 0,10$ ), με τον δείκτη λεκτικής ανάκλησης (SRTd) ( $r = 0,325, p = 0,007$ ) και με τον δείκτη οπτικοχωρικής ανάκλησης (SPARTd) ( $r = 0,280, p = 0,020$ ). Η συσχέτιση είναι θετική.



- Συσχετίσεις της ηλικίας έναρξης της νόσου με την μεταβολή της επίδοσης στις 9 δοκιμασίες της συστοιχίας BRBN (z τιμές): Διαπιστώνεται συσχέτιση με τον δείκτη λεκτικής ανάκλησης (SRTd) ( $r = 0,250$ ,  $p = 0,04$ ). Η συσχέτιση είναι θετική.
- Συσχετίσεις του αριθμού των νοητικών τομέων με ελλειμματική επίδοση κατά την τελική αξιολόγηση στην συστοιχία BRBN, με την κλίμακα EDSS κατά την αρχική αξιολόγηση: υπολογίζεται με τον δείκτη  $\eta^2$  (eta squared), για κατηγορικές και συνεχείς μεταβλητές:  $F(5,59) = 1,340$ ,  $p = 0,241$ ,  $\eta^2 = 0,194$ . Οι συσχετίσεις δεν είναι στατιστικά σημαντικές.

## Γ.5.8. Πρότυπα συσχετίσεων ειδικά για τις διεργασίες λεκτικής και οπτικοχωρικής μνήμης στην αρχική και τελική αξιολόγηση

### Γ.5.8.1. Συσχετίσεις διεργασιών λεκτικής μνήμης (δείκτες λεκτικής μνήμης)

Συγκρίνονται οι συσχετίσεις (ακατέργαστες τιμές) των διαφορετικών διεργασιών (δεικτών) της λεκτικής μάθησης /μνήμης με την κάθε δοκιμασία, στην αρχική και την τελική αξιολόγηση:

- Οι συσχετίσεις της λεκτικής κωδικοποίησης/εκμάθησης (CLTR) με την δοκιμασία (σύνθετης) ταχύτητας επεξεργασίας οπτικών πληροφοριών (SDMT), δε διαφέρουν σημαντικά μεταξύ των δυο αξιολογήσεων (Fischer  $z = 0,243$ ,  $p = 0,404$ ). Συγκεκριμένα, κατά την αρχική αξιολόγηση η λεκτική εκμάθηση παρουσιάζει σημαντική συσχέτιση με την ταχύτητα επεξεργασίας οπτικών πληροφοριών/προσοχής/οπτικής ανίχνευσης ( $r = 0,509$ ,  $p = 0,000$ ). Κατά την τελική αξιολόγηση οι δυο μεταβλητές συσχετίζονται επίσης σημαντικά ( $r = 0,477$ ,  $p = 0,00$ ).
- Οι συσχετίσεις του εύρους βραχυπρόθεσμης λεκτικής μνήμης (First Verbal trial), με τις υπόλοιπες διεργασίες λεκτικής μάθησης γίνεται με υπολογισμό επιμέρους συσχετίσεων, για τον έλεγχο της επίδρασης της μεταβλητής (σύνθετης) ταχύτητας επεξεργασίας πληροφοριών/οπτικοκινητική συνεργία (SDMT), που έχει βρεθεί ότι συσχετίζεται με όλες τις διεργασίες λεκτικής μάθησης /μνήμης, και στις δυο αξιολογήσεις. Η συσχέτιση του εύρους βραχυπρόθεσμης λεκτικής μνήμης (First Verbal trial) με την λεκτική κωδικοποίηση/ εκμάθηση (CLTR), δε διαφέρει σημαντικά μεταξύ των δυο αξιολογήσεων (Fischer  $z = -1,485$ ,  $p = 0,069$ ). Συγκεκριμένα, κατά την αρχική αξιολόγηση το εύρος βραχυπρόθεσμης λεκτικής μνήμης (First Verbal

trial), με την λεκτική κωδικοποίηση/εκμάθηση (CLTR) δεν παρουσιάζουν σημαντική συσχέτιση, ( $r=0,231$ ,  $p=0,118$ ). Ωστόσο κατά την τελική αξιολόγηση οι δυο μεταβλητές συσχετίζονται σημαντικά ( $r=0,490$ ,  $p=0,000$ ). Επίσης, η συσχέτιση του εύρους βραχυπρόθεσμης λεκτικής μνήμης (First Verbal trial), με την λεκτική ανάκληση (SRTd) δε διαφέρει σημαντικά μεταξύ των δυο αξιολογήσεων (Fischer  $z=0,222$ ,  $p=0,412$ ). Ωστόσο, ενώ κατά την αρχική αξιολόγηση το εύρος βραχυπρόθεσμης λεκτικής μνήμης (First Verbal trial)», με την λεκτική ανάκληση (SRTd) δεν παρουσιάζουν σημαντική συσχέτιση ( $r=0,104$ ,  $p=0,448$ ), στην τελική αξιολόγηση οι δυο μεταβλητές συσχετίζονται σημαντικά ( $r=0,453$ ,  $p=0,000$ ).

- Οι συσχετίσεις της οπτικοχωρικής κωδικοποίησης/ εκμάθησης (SPARTi) με την λεκτική κωδικοποίηση/ εκμάθηση (SRT CLTR) κατά την αρχική και τελική αξιολόγηση, διαφέρουν σημαντικά. (Fischer  $z=2.528$ ,  $p=0.006$ ). Συγκεκριμένα, κατά την αρχική αξιολόγηση η οπτικοχωρική εκμάθηση δεν συσχετίζεται σημαντικά με την λεκτική κωδικοποίηση/ εκμάθηση (SRT CLTR) ( $r=0.10$ ,  $p=0.933$ ), ενώ κατά την τελική αξιολόγηση οι δυο μεταβλητές παρουσιάζουν σημαντική συσχέτιση ( $r=0.422$ ,  $p=0.000$ ).

#### Γ.5.8.2. Συσχετίσεις διεργασιών οπτικοχωρικής μνήμης (δείκτες οπτικοχωρικής μνήμης)

Συγκρίνονται οι δείκτες της οπτικοχωρικής μάθησης /μνήμης με την κάθε δοκιμασία στην αρχική και την τελική αξιολόγηση:

- Οι συσχετίσεις της οπτικοχωρικής κωδικοποίησης/ εκμάθησης (SPARTi) με την ενεργό μνήμη με ρυθμό παρουσίασης ψηφίων 3 δευτερόλεπτα (PASAT 3), διαφέρουν σημαντικά μεταξύ των δυο αξιολογήσεων (Fischer  $z=-1.741$ ,  $p<0.041$ ). Συγκεκριμένα, κατά την αρχική αξιολόγηση η οπτικοχωρική εκμάθηση παρουσιάζει σημαντική συσχέτιση με την ενεργό μνήμη με ρυθμό παρουσίασης ψηφίων 3 δευτερόλεπτα ( $r=0.431$ ,  $p=0,000$ ). Κατά την τελική αξιολόγηση οι δυο μεταβλητές δεν συσχετίζονται ( $r=0.151$ ,  $p=0.230$ ).
- Οι συσχετίσεις της οπτικοχωρικής κωδικοποίησης/ εκμάθησης (SPARTi) με την λεκτική κωδικοποίηση/εκμάθηση (SRT CLTR) κατά την αρχική και τελική αξιολόγηση, διαφέρουν επίσης σημαντικά (Fischer  $z=2.528$ ,  $p=0.006$ ). Συγκεκριμένα, κατά την αρχική αξιολόγηση η οπτικοχωρική εκμάθηση δεν συσχετίζεται σημαντικά με την λεκτική εκμάθηση (SRT CLTR)

( $r=0.10$ ,  $p=0.933$ ), ενώ κατά την τελική αξιολόγηση οι δυο μεταβλητές παρουσιάζουν σημαντική συσχέτιση ( $r=0.422$ ,  $p=0.000$ ).

### Γ.5.9. Μοντέλα παλινδρόμησης των προβλεπτικών παραγόντων των διεργασιών λεκτικής και οπτικοχωρικής μνήμης βάσει των σημαντικών συσχετίσεων

Οι στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των συσχετίσεων κατά την αρχική και τελική αξιολόγηση, αλλά και η παρουσία διαφορετικών σημαντικών συσχετίσεων μεταξύ των δυο μετρήσεων, πιθανόν υποδεικνύουν διαχρονική διαφοροποίηση μεταξύ των μοτίβων συσχετίσεων των διεργασιών λεκτικής και οπτικοχωρικής μνήμης. Οι νοητικές και κλινικές μεταβλητές που συσχετίζονται σημαντικά με τις διεργασίες μνήμης, διερευνώνται μέσω της πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης, για την ανάδειξη των σημαντικών προβλεπτικών παραγόντων των διεργασιών της λεκτικής και οπτικής μνήμης, διακριτά για την αρχική και τελική αξιολόγηση, και για την ομάδα ελέγχου (υγιών εθελοντών).

Χρησιμοποιούνται οι ακατέργαστες τιμές των νοητικών μεταβλητών. Για την κάθε διακριτή διεργασία μνήμης διαμορφώνεται ένα μοντέλο, με εξαρτημένη μεταβλητή την ίδια την μνημονική διεργασία, και ανεξάρτητες νοητικές μεταβλητές αυτές που παρουσίαζαν σημαντικές συσχετίσεις με την συγκεκριμένη μνημονική διεργασία. Ως ανεξάρτητη μεταβλητή στις διεργασίες μνήμης προστίθεται και ο κλινικός δείκτης σωματικής αναπηρίας (EDSS). Ως σταθεροί ανεξάρτητοι παράγοντες θεωρήθηκαν η ηλικία και η εκπαίδευση.

Οι τρεις ομάδες μετρήσεων (αρχική αξιολόγηση, τελική αξιολόγηση, και ομάδα ελέγχου) συγκρίνονται μεταξύ τους ως προς την κάθε ανεξάρτητη μεταβλητή που είναι πιθανός προβλεπτικός παράγοντας της κάθε εξαρτημένης μεταβλητής των προαναφερόμενων μοντέλων.

Η διαχρονική σύγκριση (αρχική και τελική αξιολόγηση) των υπό διερεύνηση προβλεπτικών παραγόντων των διεργασιών λεκτικής και οπτικοχωρικής μνήμης, έγινε με τη χρήση του γραμμικού μοντέλου μεικτών επιδράσεων (Linear Mixed Model) (R

package lme4; Bates et al., 2015a;b), λόγω των επαναλαμβανόμενων μετρήσεων: Υπολογίστηκε η αλληλεπίδραση των πιθανών προβλεπτικών παραγόντων της κάθε αξιολόγησης (αρχικής, τελικής) για την κάθε εξαρτημένη μεταβλητή, με έλεγχο της μεταβλητής ηλικία κατά την αρχική αξιολόγηση και εκπαίδευση.

Η σύγκριση, της ομάδας των υγιών μαρτύρων με την εκάστοτε αξιολόγηση (αρχική και τελική) της ομάδας των ασθενών, ως προς τους υπό διερεύνηση παράγοντες που προβλέπουν τις διεργασίες λεκτικής και οπτικής μνήμης, έγινε με την χρήση απλής γραμμικής παλινδρόμησης: Υπολογίστηκε η αλληλεπίδραση των προβλεπτικών παραγόντων της εκάστοτε ομάδας για την κάθε εξαρτημένη μεταβλητή, με έλεγχο της μεταβλητής ηλικία.

### Γ.5.9.1. Συγκρίσεις των προβλεπτικών παραγόντων των διεργασιών λεκτικής και οπτικοχωρικής μνήμης.

#### Γ.5.9.1.1. Σύγκριση αρχικής και τελικής αξιολόγησης (διαχρονική σύγκριση)

##### Λεκτική μνήμη

Σε ό,τι αφορά τη λεκτική μνήμη, δεν διαπιστώνεται καμία σημαντική αλληλεπίδραση, που σημαίνει ότι η συσχέτιση μεταξύ εξαρτημένης και ανεξάρτητης μεταβλητής δεν επηρεάζεται από το χρόνο. Δηλαδή, οι προβλεπτικές μεταβλητές των δεικτών (διεργασιών) μνήμης, δεν μεταβάλλονται συν τω χρόνω.

Η (σύνθετη) ταχύτητα επεξεργασίας /οπτικοκινητική συνεργία (SDMT) και το εύρος άμεσης λεκτικής μνήμης (first verbal trial) , συμβάλλουν σημαντικά στην λεκτική εκμάθηση/κωδικοποίηση (CLTR) κατά την αρχική αξιολόγηση, και κατά την τελική αξιολόγηση. Η οπτικοχωρική εκμάθηση/κωδικοποίηση (SPARTi) και ο δείκτης κλινικής αναπηρίας (EDSS), προσδιορίζουν την λεκτική εκμάθηση/κωδικοποίηση μόνο κατά την τελική αξιολόγηση. Βρέθηκε επίσης σημαντική συμβολή της (σύνθετης) ταχύτητα επεξεργασίας /οπτικοκινητικής συνεργίας και της λεκτικής εκμάθησης/κωδικοποίησης (CLTR), στην λεκτική ανάκληση (SRTd) και στις δυο αξιολογήσεις. Το εύρος άμεσης λεκτικής μνήμης (first verbal trial) , συμβάλλει στην λεκτική ανάκληση μόνο κατά την τελική αξιολόγηση. Σε ό,τι αφορά τη διατήρηση λεκτικών πληροφοριών (Verbal Retain), σημαντικοί προβλεπτικοί παράγοντες είναι η λεκτική μάθηση και η (σύνθετη) ταχύτητα επεξεργασίας /οπτικοκινητική συνεργία ) και για τις δυο αξιολογήσεις, ενώ προβλεπτικός

παράγοντας είναι και το εύρος άμεσης λεκτικής μνήμης, αλλά μόνο για την τελική αξιολόγηση. Το πιο ψηλό  $R^2$  αναφέρεται στο ποσοστό της λεκτικής κωδικοποίησης που ερμηνεύει την διακύμανση της λεκτικής ανάκλησης και στις δυο αξιολογήσεις (αρχική:  $R^2=0,61$  και τελική:  $R^2=0,54$ ). Γενικά όμως οι προβλεπτικές μεταβλητές ερμηνεύουν μικρό μέρος της διακύμανσης, με το  $R^2$  να μην ξεπερνάει το 0,1.

### **Οπτικοχωρική μνήμη**

Η επίδραση της ενεργού μνήμης (PASAT 3) και της λεκτικής εκμάθησης (CLTR) στην εκμάθηση οπτικοχωρικών πληροφοριών (SPARTi) και η επίδραση της λεκτικής εκμάθησης (CLTR) στην ανάκληση οπτικοχωρικών πληροφοριών (SPARTd) μεταβάλλονται σημαντικά στην τελική αξιολόγηση (στατιστική σημαντικότητα αλληλεπίδρασης  $p=0,04$  και  $p=0,03$  αντίστοιχα): Σημαντική για την οπτικοχωρική εκμάθηση /κωδικοποίηση είναι η επίδραση της ενεργού μνήμης μόνο για την αρχική αξιολόγηση (η συσχέτιση είναι θετική). Επίσης, η λεκτική εκμάθηση και η κλίμακα φυσικής αναπηρίας προβλέπουν την ανάκληση οπτικοχωρικών πληροφοριών (θετική και αρνητική συσχέτιση αντίστοιχα), μόνο κατά την τελική αξιολόγηση. Η οπτικοχωρική εκμάθηση (SPARTi) και η (σύνθετη) ταχύτητα επεξεργασίας /οπτικοκινητική συνεργία συμβάλλουν σημαντικά την ανάκληση οπτικοχωρικών πληροφοριών και στις δυο αξιολογήσεις (θετική συσχέτιση). Στην οπτικοχωρική εκμάθηση /κωδικοποίηση, συμβάλλει επίσης σημαντικά το εύρος άμεσης οπτικοχωρικής μνήμης, στην αρχική και τελική αξιολόγηση. Υπάρχουν δυο ψηλές τιμές  $R^2$ : Το  $R^2$  για το ποσοστό της μεταβλητής «εύρος άμεσης οπτικοχωρικής μνήμης» που ερμηνεύει την διακύμανση της εκμάθησης οπτικοχωρικών πληροφοριών στην αρχική αλλά και στην τελική αξιολόγηση (0,46% και 0,64% αντίστοιχα), και το  $R^2$  για το ποσοστό της μεταβλητής «εκμάθηση οπτικοχωρικών πληροφοριών» που ερμηνεύει την διακύμανση της ανάκλησης οπτικοχωρικών πληροφοριών, στην αρχική αλλά και στην τελική αξιολόγηση ( $R^2=0,54$  και  $R^2=0,59$  αντίστοιχα).

### Γ.5.9.1.2. Σύγκριση ομάδας ασθενών με ομάδα ελέγχου

#### Γ.5.9.1.2.1. Σύγκριση αρχικής αξιολόγησης ασθενών με ομάδα ελέγχου

##### Λεκτική μνήμη

Η επίδραση της οπτικοχωρικής εκμάθησης στην λεκτική εκμάθηση, και η επίδραση της λεκτικής εκμάθησης στην διατήρηση λεκτικών πληροφοριών, διαφοροποιείται σημαντικά μεταξύ των δυο ομάδων (αρχική αξιολόγηση και ομάδα ελέγχου) (στατιστική σημαντικότητα αλληλεπίδρασης  $p=0,003$  και  $p=0,001$ ). Ειδικά, η οπτικοχωρική εκμάθηση επιδρά στην λεκτική εκμάθηση (θετική συσχέτιση) μόνο για την ομάδα ελέγχου ( $p=0,004$ ) ενώ η λεκτική εκμάθηση επιδρά σημαντικά στην διατήρηση λεκτικών πληροφοριών μόνο για τους ασθενείς ( $p<0.0001$ ). Η (σύνθετη) ταχύτητα επεξεργασίας /οπτικοκινητική συνεργία, και το εύρος άμεσης λεκτικής μνήμης, επιδρούν στην εκμάθηση λεκτικών πληροφοριών (θετική συσχέτιση) και στις δυο ομάδες. Επίσης η εκμάθηση λεκτικών πληροφοριών και η (σύνθετη) ταχύτητα επεξεργασίας /οπτικοκινητική συνεργία επιδρούν στην ανάκληση λεκτικών πληροφοριών και στις δυο ομάδες. Ωστόσο, η διατήρηση και η ανάκληση λεκτικών πληροφοριών προσδιορίζονται από το εύρος άμεσης λεκτικής μνήμης μόνο στην ομάδα ελέγχου. Το πιο μεγάλο ποσοστό  $R^2$  αναφέρεται στο ποσοστό της μεταβλητής «λεκτική εκμάθηση» που ερμηνεύει την διακύμανση της λεκτικής ανάκλησης και στις δυο ομάδες ( $R^2=0.61$  για τους ασθενείς και  $R^2=0.46$  για την ομάδα ελέγχου).

##### Οπτικοχωρική μνήμη

Σε ό,τι αφορά τους οπτικοχωρικούς δείκτες, στην αρχική αξιολόγηση, η μόνη σημαντική αλληλεπίδραση αφορά την επίδραση της λεκτικής εκμάθησης στην οπτικοχωρική εκμάθηση ( $p$  αλληλεπίδρασης  $=0.025$ ), και ειδικά η επίδραση αυτή είναι σημαντική (με θετική συσχέτιση) μόνο για την ομάδα ελέγχου. Η ενεργός μνήμη επίσης προσδιορίζει την οπτικοχωρική εκμάθηση μόνο για τους ασθενείς, ενώ το εύρος της άμεσης οπτικοχωρικής μνήμης προσδιορίζει την οπτικοχωρική εκμάθηση και για τις δυο ομάδες. Η (σύνθετη) ταχύτητα επεξεργασίας /οπτικοκινητική συνεργία προσδιορίζει το εύρος άμεσης οπτικής μνήμης για την ομάδα ελέγχου,

την λεκτική εκμάθηση για την ομάδα ελέγχου, και την οπτικοχωρική ανάκληση και στις δυο ομάδες. Υπάρχουν δυο ψηλές τιμές  $R^2$  : Το  $R^2$  για το ποσοστό της μεταβλητής «εύρος της άμεσης οπτικής ανάκλησης» που ερμηνεύει την διακύμανση της οπτικοχωρικής εκμάθησης ( $R^2=0.46$  για τους ασθενείς και  $R^2 =0.66$  για την ομάδα ελέγχου), και το  $R^2$  για το ποσοστό της μεταβλητής «οπτικοχωρική εκμάθηση» που ερμηνεύει την οπτικοχωρική ανάκληση ( $R^2=0.54$  στους ασθενείς και  $R^2=0.46$  στην ομάδα ελέγχου).

#### Γ.5.9.1.2.2. Σύγκριση τελικής αξιολόγησης ασθενών με ομάδα ελέγχου

##### Λεκτική μνήμη

Κατά την τελική αξιολόγηση, η επίδραση της (σύνθετης) ταχύτητας επεξεργασίας /οπτικοκινητικής συνεργίας, και του εύρους της άμεσης λεκτικής μνήμης στην λεκτική εκμάθηση/κωδικοποίηση, και στην λεκτική ανάκληση διαφοροποιούνται στις δυο ομάδες. (αλληλεπίδραση  $p=0,01$ ,  $p=0,003$ , και  $p=0,035$ ,  $p=0,002$ , αντίστοιχα). Τα αποτελέσματα αυτά είναι παρόμοια με αυτά της σύγκρισης αρχικής αξιολόγησης με την ομάδα ελέγχου. Ωστόσο, διαπιστώνεται επίσης σημαντική διαφοροποίηση της επίδραση της (σύνθετης) ταχύτητας επεξεργασίας /οπτικοκινητικής συνεργίας, και του εύρους της άμεσης λεκτικής μνήμης στην λεκτική ανάκληση (αλληλεπίδραση  $p=0,035$ ,  $P=0,002$  αντίστοιχα). Η επίδραση των μεταβλητών αυτών στην λεκτική ανάκληση είναι σημαντική για την ομάδα των ασθενών, αλλά όχι για την ομάδα των υγιών μαρτύρων.

Το εύρος της άμεσης λεκτικής μνήμης προσδιορίζει την διατήρηση λεκτικών πληροφοριών και στις δυο ομάδες. Όπως και στην αρχική αξιολόγηση, το πιο ψηλό  $R^2$  αναφέρεται στο ποσοστό της μεταβλητής «λεκτική εκμάθηση» που ερμηνεύει την διακύμανση της λεκτικής ανάκλησης ( $R^2=0,612$  και  $R^2=0,458$  στην τελική αξιολόγηση των ασθενών και στην ομάδα των υγιών μαρτύρων αντίστοιχα).

##### Οπτικοχωρική μνήμη

Στην τελική αξιολόγηση, σημαντικές διαφορές μεταξύ των δυο ομάδων (αλληλεπιδράσεις) βρέθηκαν σε τρεις περιπτώσεις: Η μια είναι η επίδραση της ενεργού μνήμης στην οπτικοχωρική εκμάθηση (χωρίς όμως η επίδραση της ενεργού μνήμης στην οπτικοχωρική εκμάθηση να είναι στατιστικά σημαντική ειδικά σε καμία από τις δυο ομάδες). Η άλλη είναι η επίδραση της

(σύνθετης) ταχύτητας επεξεργασίας /οπτικοκινητικής συνεργίας στο εύρος άμεσης λεκτικής μνήμης, (αλληλεπίδραση  $p=0,048$ ), με την (σύνθετη) ταχύτητα επεξεργασίας /οπτικοκινητική συνεργία να προσδιορίζει το εύρος της άμεσης λεκτικής μνήμης μόνο για την ομάδα υγιών μαρτύρων. Τέλος, είναι η επίδραση της (σύνθετης) ταχύτητας επεξεργασίας /οπτικοκινητικής συνεργίας στην οπτικοχωρική ανάκληση (αλληλεπίδραση  $p=0,028$ ), με την (σύνθετη) ταχύτητα επεξεργασίας /οπτικοκινητική συνεργία, ωστόσο, να προσδιορίζει την οπτικοχωρική ανάκληση και στις δυο ομάδες. Η λεκτική εκμάθηση/κωδικοποίηση προσδιορίζει την οπτικοχωρική ανάκληση και στις δυο ομάδες. Όπως και στην αρχική αξιολόγηση, το πιο ψηλό  $R^2$  αναφέρεται στο ποσοστό της μεταβλητής «εύρος της άμεσης οπτικοχωρικής ανάκλησης» που ερμηνεύει την διακύμανση της οπτικοχωρικής εκμάθησης, και στο ποσοστό της μεταβλητής «οπτικοχωρική εκμάθηση» που ερμηνεύει την διακύμανση της οπτικοχωρικής ανάκλησης (και στις δυο ομάδες).

#### Γ.5.10. Πίνακες που αφορούν τις συγκρίσεις των προβλεπτικών μεταβλητών των διεργασιών μνήμης.

**Πίνακας 16.** Προβλεπτικοί παράγοντες διεργασιών λεκτικής μνήμης αρχικής και τελικής αξιολόγηση. Αλληλεπίδραση προβλεπτικών παραγόντων: Γραμμικό Μοντέλο Μεικτών Επιδράσεων -Linear Mixed Model (με έλεγχο ηλικία αρχικής αξιολόγησης και εκπαίδευση)

	Τιμή $\rho$ του $\beta$ αλληλεπ. <sup>1</sup>	Συντελεστής $\beta$ αλληλεπ.	Συντελεστής $\beta$ Τυπικό σφάλμα αρχικής αξιολογ. <sup>2</sup>	Συν τελε στή ς $\beta$	Τιμή $\rho$ του $\beta$ αρχικής αξιολογ.	Τιμή $\rho$ του $\beta$ τελικής αξιολογ.	$R^2$ αρχικής αξιολογ.	$R^2$ τελικής αξιολογ.
<b>ΕΞΑΡΤΗΜΕΝΗ ΜΕΤΑΒΛΗΤΗ CLTR</b>								
<b>Ανεξάρτητες μεταβλητές</b>								
SDMT	0,107	-0,250	0,787(0,19 9)	0,513(0,15 4)	<0,001	<0,001	0,266	0,237
First Verbal Trial	0,273	1,418	2,873(1,30 3)	4,287(0,87 2)	0,033	<0,001	0,181	0,351
SPARTi	0,104	0,596	0,156(0,34 5)	1,019(0,307)	0,652	<0,001	0,088	0,236
EDSS	0,109	-2,163	- 0,145(1,58 6)	3,322(0,85 6)	0,927	<0,001	0,120	0,265



<b>ΕΞΑΡΤΗΜΕΝΗ ΜΕΤΑΒΑΛΗΤΗ First Verbal Trial</b>								
<b>Ανεξάρτητες μεταβλητές</b>								
SDMT	0,859	-0,004	0,044(0,02 6)	0,030(0,02 0)	0,105	0,137	0,147	0,192
<b>ΕΞΑΡΤΗΜΕΝΗ ΜΕΤΑΒΑΛΗΤΗ SRTd</b>								
<b>Ανεξάρτητες μεταβλητές</b>								
CLTR	0,928	-0,002	0,152(0,01 6)	0,141(0,01 8)	< <b>0,001</b>	< <b>0,001</b>	0,612	0,544
SDMT	0,809	-0,006	0,156(0,03 8)	0,123(0,02 8)	< <b>0,001</b>	< <b>0,001</b>	0,217	0,297
First Verbal Trial	0,286	0,237	0,457(0,28 9)	0,786(0,17 1)	0,121	< <b>0,001</b>	0,077	0,314
<b>ΕΞΑΡΤΗΜΕΝΗ ΜΕΤΑΒΑΛΗΤΗ Verbal Retain</b>								
<b>Ανεξάρτητες μεταβλητές</b>								
CLTR	0,305	-0,003	0,010(0,00 2)	0,006(0,00 2)	< <b>0,001</b>	<b>0,006</b>	0,356	0,131
SDMT	0,523	0,002	0,012(0,00 4)	0,012(0,00 3)	<b>0,003</b>	< <b>0,001</b>	0,191	0,241
First Verbal Trial	0,961	-0,001	0,028(0,02 3)	0,046(0,01 8)	0,220	<b>0,014</b>	0,040	0,109

Linear Mixed Models ,  $p < 0,05$ , Τα έντονα γράμματα υποδηλώνουν στατιστικά σημαντική διαφορά

1:αλληλεπίδραση 2: αξιολόγηση. EDSS: Expanded Disability Status Scale; SDMT: Symbol Digit Modality Test; SRTd: Selective Reminding Test-delayed recall; CLTR: Continuous Long Term retrieval; SPARTi: Spatial Recall Test Immediate Total Recall

*Πίνακας 17. Προβλεπτικοί παράγοντες διεργασιών οπτικοχωρικής μνήμης αρχικής και τελικής αξιολόγησης: Αλληλεπίδραση προβλεπτικών παραγόντων: Γραμμικό Μοντέλο Μεικτών επιδράσεων -Linear Mixed Model (με έλεγχο ηλικία αρχικής αξιολόγησης και εκπαίδευση)*

Τιμή $p$ του $\beta$ αλληλεπ. <sup>1</sup>	Συντελεστής $\beta$ αλληλεπ.	Συντελεστής $\beta$ Τυπικό σφάλμα αρχικής αξιολογ. <sup>2</sup>	Συντελεστής $\beta$ Τυπικό σφάλμα τελικής αξιολογ.	Τιμή $p$ του $\beta$ αρχικής αξιολογ.	Τιμή $p$ του $\beta$ τελικής αξιολογ.	$R^2$ αρχικής αξιολογ.	$R^2$ τελικής αξιολογ.
--	---------------------------------	--	---	--	--	---------------------------	------------------------------

<b>ΕΞΑΡΤΗΜΕΝΗ ΜΕΤΑΒΛΗΤΗ SPARTi</b>								
<b>Ανεξάρτητες μεταβλητές</b>								
First VisSp Trial	p=0,901	0,042	1,961(0,34 )	2,072(0,20 )	<0,001	<0,001	0,456	0,644
PASAT3	<b>p = 0,04</b>	-0,133	0,200(0,05 )	0,052 (0,06)	<0,001	0,427	0,229	0,064
CLTR	<b>p = 0,01</b>	0,154	- 0,022(0,05 )	0,151(0,04 )	0,562	<0,001	0,049	0,204
EDSS	p= 0,52	-0,393	- 0,331(0,60 )	-0,601 (0,36)	0,581	0,099	0,052	0,101
<b>ΕΞΑΡΤΗΜΕΝΗ ΜΕΤΑΒΛΗΤΗ First Visual Trial</b>								
<b>Ανεξάρτητες μεταβλητές</b>								
SDMT	p=0,92	-0,003	0,06(0,03)	0,041 (0,02)	0,089	0,071	0,167	0,206
<b>ΕΞΑΡΤΗΜΕΝΗ ΜΕΤΑΒΛΗΤΗ SPARTd</b>								
<b>Ανεξάρτητες μεταβλητές</b>								
SPARTi	p=0,54	0,030	0,324(0,04 )	0,344(0,04 )	<0,001	<0,001	0,541	0,590
SDMT	p= 0,13	-0,048	0,145(0,03 )	0,062(0,03 )	<0,001	<b>0,026</b>	0,264	0,122
CLTR	<b>p= 0,03</b>	0,054	0,015(0,02 )	0,061(0,02 )	0,773	<b>0,002</b>	0,027	0,186
EDSS	p=0,78	0,074	-0,491(0,25)	-0,372 (0,16)	<b>0,056</b>	<b>0,022</b>	0,106	0,140

Linear Mixed Models,  $p < 0,05$ , Τα έντονα γράμματα υποδηλώνουν στατιστικά σημαντική διαφορά

1:αλληλεπίδραση 2:αξιολόγηση. EDSS: Expanded Disability Status Scale; SDMT: Symbol Digit Modality Test; CLTR: Continuous Long Term retrieval SPARTi: SPART Immediate Total Recall; Spatial Recall Test; PASAT: Paced Auditory Serial Addition Test; First VisSp Trial:First Visuospatial Trial

**Πίνακας 18.** Προβλεπτικοί παράγοντες διεργασιών λεκτικής μνήμης αρχικής αξιολόγησης και ομάδας υγιών μαρτύρων, και αλληλεπίδραση προβλεπτικών παραγόντων των δυο ομάδων: Μοντέλο Πολλαπλής Γραμμικής Παλινδρόμησης, Multiple Linear Regression Model (με έλεγχο ηλικία και εκπαίδευση).

	Τιμή p του β αλληλεπ. <sup>1</sup>	Συντελεστής β αλληλεπ.	Συντελεστής β Τυπικό σφάλμα αρχικής αξιολογ. <sup>2</sup>	Συντελεστής β Τυπικό σφάλμα ομάδας υγιών μαρτύρων	Τιμή p του β αρχικής αξιολογ.	Τιμή p του β αξιολογ. υγιών μαρτύρων	R <sup>2</sup> αρχική αξιολογ.	R <sup>2</sup> ομάδα υγιών μαρτύρων
<b>ΕΞΑΡΤΗΜΕΝΗ ΜΕΤΑΒΛΗΤΗ CLTR</b>								
<b>Ανεξάρτητες Μεταβλητές</b>								
SDMT	0,145	0,325(0,221)	0,787 (0,199)	0,341(0,167)	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,045</b>	0,266	0,246
First Verbal Trial	0,279	1,629(1,496)	2,72 (1,302)	4,016(0,927)	<b>0,033</b>	<b>0,000</b>	0,180	0,376
SPARTi	<b>0,031</b>	0,954(0,438)	0,156(0,345)	0,838(0,279)	0,650	<b>0,004</b>	0,120	0,292
<b>ΕΞΑΡΤΗΜΕΝΗ ΜΕΤΑΒΛΗΤΗ First Verbal Trial</b>								
<b>Ανεξάρτητες μεταβλητές</b>								
SDMT	0,635	0,014(0,029)	0,044(0,026)	0,031(0,020)	0,105	0,133	0,147	0,121
<b>ΕΞΑΡΤΗΜΕΝΗ ΜΕΤΑΒΛΗΤΗ SRTd</b>								
<b>Ανεξάρτητες μεταβλητές</b>								
CLTR	0,137	0,035(0,023)	0,152 (0,016)	0,114(0,018)	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,000</b>	0,612	0,458

SDMT	0,494	0,030(0,044)	0,156(0,038)	0,075(0,030)	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,015</b>	0,217	0,346
First Verbal Trial	0,215	0,394(0,315)	0,457 (0,289)	0,737(0,169)	0,121	<b>0,000</b>	0,077	0,223
<b>ΕΞΑΡΤΗΜΕΝΗ ΜΕΤΑΒΑΗΤΗ</b>								
<b>Verbal retain</b>								
<b>Ανεξάρτητες μεταβλητές</b>								
CLTR	<b>0,013</b>	0,007(0,003)	0,010 (0,002)	0,032(0,02)	<b>&lt;0,001</b>	0,126	0,356	0,076
SDMT	0,484	0,030(0,04)	0,012(0,004)	0,014(0,013)	<b>0,003</b>	0,741	0,191	0,164
First Verbal Trial	0,535	-0,162(0,26)	0,028( 0,023)	0,047(0,016)	0,220	<b>0,004</b>	0,040	0,041

Πολλαπλή Γραμμική Παλινδρόμηση-Αλληλεπίδραση προβλεπτικών παραγόντων,  $p < 0,05$ , Τα έντονα γράμματα υποδηλώνουν στατιστικά σημαντική διαφορά 1: αλληλεπίδραση 2:αξιολόγηση. SDMT: Symbol Digit Modality Test; SRTd: Selective Reminding Test-delayed recall; CLTR: Continuous Long Term retrieval; SPARTi: Spatial Recall Test Immediate Total Recall

**Πίνακας 19.** Προβλεπτικοί Παράγοντες διεργασιών οπτικοχωρικής μνήμης αρχικής αξιολόγησης και ομάδας υγιών μαρτύρων και αλληλεπίδραση προβλεπτικών παραγόντων: Μοντέλο Πολλαπλής Γραμμικής Παλινδρόμησης -Multiple Linear Regression Model

(Με έλεγχο ηλικία και εκπαίδευση)

	Τιμή ρ του β αλληλεπ. <sup>1</sup>	Συντελεστής β αλληλεπ.	Συντελεστής β Τυπικό σφάλμα αρχικής αξιολογ. <sup>2</sup>	Συντελεστής β Τυπικό σφάλμα ομάδας υγιών μαρτύρων	Τιμή ρ του β αρχικής αξιολογ.	Τιμή ρ του β αξιολογ. υγιών μαρτύρων	R <sup>2</sup> αρχικ ή αξιολ ογ.	R <sup>2</sup> ομάδα υγιών μαρτύρων
<b>ΕΞΑΡΤΗΜΕΝΗ ΜΕΤΑΒΛΗΤΗ SPARTi</b>								
<b>Ανεξάρτητες μεταβλητές</b>								
First VisSp Trial	0,437	-0,289(0,370)	1,963(0,34)	2,036(0,195)	<0,001	<b>0,000</b>	0,456	0,659
PASAT3	0,496	0,055(0,081)	0,200(0,05)	0,123(0,065)	<0,001	0,062	0,229	0,120
CLTR	<b>0,025</b>	-0,150(0,066)	-0,022(0,05)	0,150(0,050)	0,652	<b>0,004</b>	0,049	0,186
<b>ΕΞΑΡΤΗΜΕΝΗ ΜΕΤΑΒΛΗΤΗ First Visual Trial</b>								
<b>Ανεξάρτητες μεταβλητές</b>								
SDMT	0,765	0,012(0,039)	0,064(0,03)	0,075(0,027)	0,089	<b>0,007</b>	0,167	0,163
<b>ΕΞΑΡΤΗΜΕΝΗ ΜΕΤΑΒΛΗΤΗ SPARTd</b>								
<b>Ανεξάρτητες μεταβλητές</b>								
SPARTi	0,565	0,030(0,052)	0,32(0,04)	0,257(0,037)	<0,001	<b>0,000</b>	0,541	0,457
SDMT	0,633	0,017(0,035)	0,14(0,03)	0,770(0,027)	<0,001	<b>0,006</b>	0,264	0,158
CLTR	0,193	0,035(0,026)	0,01(0,02)	0,050(0,020)	0,773	<b>0,015</b>	0,027	0,134

Πολλαπλή Γραμμική Παλινδρόμηση-Αλληλεπίδραση προβλεπτικών παραγόντων μεταξύ διαφορετικών ομάδων,  $p < 0,05$ , Τα έντονα γράμματα υποδηλώνουν στατιστικά σημαντική διαφορά .1: αλληλεπίδραση 2: αξιολόγηση. SDMT: Symbol Digit Modality Test; SPARTi: Spatial Recall Test Immediate Total Recall; SPARTd: Spatial Recall Test delayed recall; CLTR: Continuous Long Termretrieval, PASAT: Paced Auditory Serial Addition Test First VisSp Trial:First Visuospatial Trial

**Πίνακας 20.** Προβλεπτικοί παράγοντες διεργασιών λεκτικής μνήμης τελικής αξιολόγησης και ομάδας υγιών μαρτύρων και αλληλεπίδραση προβλεπτικών παραγόντων: Μοντέλο Πολλαπλής Γραμμικής Παλινδρόμησης-Multiple Linear Regression Model (Με έλεγχο ηλικία και εκπαίδευση).

	Τιμή p του β αλληλεπ. <sup>1</sup>	Συντελεστής β αλληλεπ.	Συντελεστής β Τυπικό σφάλμα τελικής αξιολογ. <sup>2</sup>	Συντελεστής β Τυπικό σφάλμα ομάδας υγιών μαρτύρων.	Τιμή p του β τελικής αξιολογ.	Τιμή p του β αξιολογ υγιών μαρτύρων	R <sup>2</sup> τελική αξιολογ.	R <sup>2</sup> ομάδα υγιών μαρτύρων
<b>ΕΞΑΡΤΗΜΕΝΗ ΜΕΤΑΒΛΗΤΗ CLTR</b>								
<b>Ανεξάρτητες μεταβλητές</b>								
SDMT	<b>0,013</b>	0,142(0,156)	0,513 (0,154)	0,341(0,167)	<b>0,001</b>	<b>0,045</b>	0,237	0,246
First Verbal Trial	<b>0,003</b>	1,272(0,413)	4,287(0,872)	4,016(0,927)	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,000</b>	0,351	0,376
SPARTi	0,837	-0,086(0,416)	1,019(0,307)	0,838(0,279)	<b>0,015</b>	<b>0,004</b>	0,337	0,292
<b>ΕΞΑΡΤΗΜΕΝΗ ΜΕΤΑΒΛΗΤΗ First Verbal Trial</b>								
<b>Ανεξάρτητες μεταβλητές</b>								
SDMT	0,062	0,013(0,007)	0,030 (0,020)	0,031(0,020)	0,136	0,133	0,192	0,121

<b>ΕΞΑΡΤΗΜΕΝΗ ΜΕΤΑΒΛΗΤΗ SRTd</b>								
<b>Ανεξάρτητες μεταβλητές</b>								
CLTR	0,309	0,012(0,014)	0,141(0,018)	0,114(0,018)	< <b>0,001</b>	<b>0,000</b>	0,612	0,458
SDMT	<b>0,035</b>	0,221(0,10)	0,123(0,028)	0,075(0,030)	< <b>0,001</b>	<b>0,015</b>	0,217	0,346
First Verbal Trial	<b>0,002</b>	0,255(0,80)	0,786(0,171)	0,737(0,169)	< <b>0,001</b>	<b>0,000</b>	0,077	0,223
<b>ΕΞΑΡΤΗΜΕΝΗ ΜΕΤΑΒΛΗΤΗ Verbal Retain</b>								
<b>Ανεξάρτητες μεταβλητές</b>								
CLTR	0,532	0,001(0,001)	0,006(0,002)	0,032(0,02)	<b>0,006</b>	0,126	0,356	0,076
SDMT	0,568	0,001(0,001)	0,011(0,003)	0,011(0,013)	< <b>0,001</b>	0,741	0,191	0,164
First Verbal Trial	0,648	0,090(0,19)	0,046(0,018)	0,047(0,016)	<b>0,014</b>	<b>0,004</b>	0,040	0,041

Πολλαπλή Γραμμική Παλινδρόμηση-Αλληλεπίδραση προβλεπτικών παραγόντων,  $p < 0,05$ , Τα έντονα γράμματα υποδηλώνουν στατιστικά σημαντική διαφορά  
 1: αλληλεπίδραση 2:αξιολόγησης. SDMT: Symbol Digit Modality Test; SRTd: Selective Reminding Test-delayed recall; CLTR: Continuous Long Term retrieval  
 SPARTi: Spatial Recall Test  
 Immediate Total Recall

*Πίνακας 21. Προβλεπτικοί παράγοντες διεργασιών οπτικοχωρικής μνήμης τελικής αξιολόγησης και ομάδας υγιών μαρτύρων και*



αλληλεπίδραση προβλεπτικών παραγόντων: Μοντέλο Πολλαπλής Γραμμικής Παλινδρόμησης *Multiple Linear Regression Model*  
(Με έλεγχο ηλικία και εκπαίδευση)

	Τιμή p του β αλληλεπ. <sup>1</sup>	Συντελεστής β αλληλεπ.	Συντελεστής β Τυπικό σφάλμα τελικής αξιολογ. <sup>2</sup>	Συντελεστής β Τυπικό σφάλμα ομάδας υγιών μαρτύρων.	Τιμή p του β τελικής αξιολογ.	Τιμή p του β αξιολογ. Υγιών μαρτύρων.	R <sup>2</sup> Τελική αξιολογ.	R <sup>2</sup> ομάδα υγιών μαρτύρων
<b>ΕΞΑΡΤΗΜΕΝΗ ΜΕΤΑΒΛΗΤΗ SPARTi</b>								
<b>Ανεξάρτητες μεταβλητές</b>								
First VisSp Trial	0,052	0,229(0,116)	<b>2,072 (0,201)</b>	2,036(0,195)	<b>&lt;0,0001</b>	<b>0,000</b>	0,644	0,659
PASAT3	<b>0,000</b>	0,096(0,025)	0,053 (0,061)	0,123(0,065)	0,427	0,062	0,064	0,120
CLTR	0,919	0,007(0,66)	0,152(0,044)	0,150(0,050)	<b>0,002</b>	<b>0,004</b>	0,204	0,186
<b>ΕΞΑΡΤΗΜΕΝΗ ΜΕΤΑΒΛΗΤΗ First Visual Trial</b>								
<b>Ανεξάρτητες μεταβλητές</b>								
SDMT	<b>0,048</b>	0,018(0,009)	0,043 (0,02)	0,075(0,027)	0,071	<b>0,007</b>	0,206	0,163
<b>ΕΞΑΡΤΗΜΕΝΗ ΜΕΤΑΒΛΗΤΗ SPARTd</b>								
<b>Ανεξάρτητες μεταβλητές</b>								
SPARTi	0,350	0,016(0,017)	0,341(0,04)	0,257(0,037)	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,000</b>	0,589	0,457
SDMT	<b>0,028</b>	0,012(0,009)	0,061(0,03)	0,774(0,027)	<b>0,026</b>	<b>0,006</b>	0,122	0,158
CLTR	0,092	0,025(0,015)	0,062(0,02)	0,050(0,020)	<b>0,002</b>	<b>0,015</b>	0,186	0,134

Πολλαπλή Γραμμική Παλινδρόμηση-Αλληλεπίδραση προβλεπτικών παραγόντων μεταξύ διαφορετικών ομάδων,  $p < 0,05$ , Τα έντονα γράμματα υποδηλώνουν στατιστικά σημαντική διαφορά 1: αλληλεπίδραση 2: αξιολόγηση SDMT: Symbol Digit Modality Test; SPARTi: Spatial Recall Test Immediate Total Recall; SPARTd: Spatial Recall Test delayed recall; CLTR: Continuous Long Term retrieval, PASAT: Paced Auditory Serial Addition Test; First VisSp Trial: First Visuospatial Trial

### Γ.5.11. Συνοπτικά αποτελέσματα δευτερεύοντος σκοπού μελέτης

Τα αποτελέσματα της διαχρονικής σύγκρισης των προβλεπτικών παραγόντων των διεργασιών της λεκτικής μνήμης δεν παρουσιάζουν σημαντικές μεταβολές. Η διαχρονική σύγκριση των προβλεπτικών παραγόντων των διεργασιών της οπτικοχωρικής μνήμης, υποδεικνύει σημαντική μεταβολή: Η ενεργός μνήμη προβλέπει την οπτικοχωρική κωδικοποίηση μόνο στην αρχική αξιολόγηση, και η αλληλεπίδραση μεταξύ των δυο αξιολογήσεων ως προς την προβλεπτική μεταβλητή ενεργός μνήμη για την εξαρτημένη μεταβλητή οπτικοχωρική κωδικοποίηση, είναι σημαντική. Επίσης, η λεκτική κωδικοποίηση προβλέπει την οπτικοχωρική κωδικοποίηση και ανάκληση μόνο στην τελική αξιολόγηση. Η αλληλεπίδραση της προβλεπτικής μεταβλητής λεκτική κωδικοποίηση της αρχικής και τελικής αξιολόγησης, για τις εξαρτημένες μεταβλητές οπτικοχωρική κωδικοποίηση και ανάκληση, είναι σημαντική.

Σε ό,τι αφορά την σύγκριση με την ομάδα ελέγχου παρατηρείται ένα συγκεκριμένο μοτίβο: Στην αρχική αξιολόγηση οι σημαντικοί προβλεπτικοί παράγοντες που προσδιορίζουν τις διακριτές διεργασίες μνήμης είναι, σε αρκετές περιπτώσεις,

διαφορετικοί για την κάθε διεργασία μνήμης στην ομάδα των ασθενών και στην ομάδα των υγιών μαρτύρων. Εν τούτοις, συγκρίνοντας όλες τις προβλεπτικές μεταβλητές της κάθε διεργασίας μνήμης των δυο ομάδων, διαπιστώνονται σημαντικές διαφορές ως προς την προβλεπτική ισχύ μικρού αριθμού προβλεπτικών παραγόντων: Μεταξύ αρχικής αξιολόγησης και ομάδας υγιών μαρτύρων υπήρχε συνολικά *μια* στατιστικά σημαντική διαφορά για τα μοντέλα λεκτικής μνήμης και *δυο* διαφορές για τα μοντέλα οπτικοχωρικής μνήμης. Το αντίθετο συμβαίνει στην τελική αξιολόγηση: Οι προβλεπτικοί παράγοντες που ορίζουν τις διεργασίες μνήμης είναι όμοιοι στην ομάδα των ασθενών και στην ομάδα των υγιών μαρτύρων, με εξαίρεση τον δείκτη διατήρησης για τη λεκτική μνήμη και το εύρος της βραχυπρόθεσμης μνήμης για την οπτικοχωρική μνήμη. Ωστόσο, συγκρίνοντας όλες τις προβλεπτικές μεταβλητές της κάθε διεργασίας μνήμης στην τελική αξιολόγηση με αυτές της ομάδας των υγιών μαρτύρων, διαπιστώνονται σημαντικές διαφορές ως προς την προβλεπτική ισχύ μεγαλύτερου αριθμού προβλεπτικών παραγόντων από ό,τι στην αρχική αξιολόγηση. Συγκεκριμένα διαπιστώνονται συνολικά *τέσσερις* στατιστικά σημαντικές διαφορές για τα μοντέλα λεκτικής μνήμης και *τρεις* στατιστικά σημαντικές διαφορές για τα μοντέλα οπτικοχωρικής μνήμης.

## Δ. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

### Δ.1. Συγχρονικές μετρήσεις – τελική αξιολόγηση

Το σύνολο των συμμετεχόντων της παρούσας μελέτης περιλαμβάνει 57 ασθενείς με υποτροπιάζουσα διαλείπουσα μορφή, 5 ασθενείς με κλινικά μεμονωμένο σύνδρομο και 7 ασθενείς με δευτεροπαθώς προϊούσα μορφή. Η διάρκεια ασθένειας είναι κατά μέσον όρο 15 έτη. Οι περισσότερες νοητικές δοκιμασίες παρουσιάζουν σημαντικά χαμηλότερη επίδοση συγκριτικά με την εξισωμένη ομάδα των υγιών μαρτύρων. Φυσιολογική παραμένει η ικανότητα αναστολής της αυθόρμητης απόκρισης (SNST), φυσιολογικό το εύρος της άμεσης λεκτικής μνήμης (First verbal trial) και η ενεργός μνήμη με ρυθμό παράθεσης αριθμών 3 δευτερόλεπτα (PASAT3).

Με βάση την ανασκόπηση των Denney & Lynch (2009), τα αποτελέσματα της επίδοσης ασθενών με ΣκΠ στις διαφορετικές δοκιμασίες Stroop είναι αντικρουόμενα. Σε ό,τι αφορά όμως ειδικά την ικανότητα αναστολής της αυθόρμητης απόκρισης, οι 6 μελέτες (Bodling et al., 2008; Denney et al.; 2005; Jennekens-Schinkel et al., 1990; Pujol et al., 2001; Steiger et al., 2008; van Dijk et al., 1992) από τις 11 (Bodling et al., 2008; Denney et al., 2004; Denney et al.; 2005; Jennekens-Schinkel et al., 1990; Kujala et al., 1995; Macniven et al., 2008; Pujol et al., 2001; Rao et al., 1991; Steiger et al., 2008; van Dijk et al., 1992; Vitkovitch et al., 2002) που περιλαμβάνονται στην ανασκόπηση διαπιστώνουν φυσιολογική επίδοση των ασθενών.

Το εύρος της βραχυπρόθεσμης λεκτικής μνήμης, όπως ορίζεται από την πρώτη άμεση ανάκληση της λίστας λέξεων, έχει βρεθεί στην παρούσα, αλλά και σε πρόσφατη μελέτη να παρουσιάζει φυσιολογική επίδοση σε ασθενείς με κλινικά χαρακτηριστικά παρόμοια με του παρόντος δείγματος (Sandry et al., 2019). Αντίθετα στην μελέτη των Kouvatso et al., (2022) διαπιστώνεται μη φυσιολογική επίδοση στην λεκτική βραχυπρόθεσμη μνήμη.

Στο παρόν δείγμα, σε αντίθεση με το εύρος της βραχυπρόθεσμης λεκτικής μνήμης που ελέγχεται με τη δοκιμασία first verbal trial, το εύρος βραχυπρόθεσμης μνήμης αριθμών, που ελέγχεται με τη δοκιμασία Digit span forward, παρουσιάζει σημαντικά χαμηλότερη επίδοση από την αντίστοιχη του δείγματος των υγιών μαρτύρων.

Οι αναλύσεις συσχετίσεων που έγιναν στη μελέτη μας προς διερεύνηση του φαινομένου αυτού υποδεικνύουν πως η δοκιμασία Digit span forward, συσχετίζεται σημαντικά με δοκιμασίες που ελέγχουν ενεργό μνήμη και επιτελικές ικανότητες (PASAT) και όχι με δοκιμασίες λεκτικής μνήμης ή ειδικά την βραχυπρόθεσμη λεκτική μνήμη (first verbal trial). Η συσχέτιση της δοκιμασίας Digit span forward κυρίως με επιτελικές δοκιμασίες έχει αναφερθεί ξανά στη βιβλιογραφία (Bowden et al., 2013). Στην παρούσα μελέτη, στο δείγμα των ασθενών, το εύρος της άμεσης οπτικοχωρικής μνήμης (first visual trial), παρουσιάζει ελλειμματική τιμή στην τελική αξιολόγηση σε αντίθεση με το εύρος της άμεσης λεκτικής μνήμης, με μέσο όρο στο πλαίσιο του αναμενόμενου/φυσιολογικού .

Ελλειμματική ελέγχεται η άμεση οπτική μνήμη και στις μελέτες των οι Amato et al., 2001 και Schultz et al., 2006, σε συγχρονικές μελέτες τόσο στα αρχικά όσο και στα μετέπειτα στάδια της νόσου, ωστόσο είναι λίγες οι μελέτες που ασχολούνται με την οπτικοχωρική μνήμη στην ΣκΠ.

#### Δ.2. Δείγμα με υποτροπιάζουσα διαλείπουσα μορφή και μεμονωμένο κλινικό επεισόδιο στην αρχική αξιολόγηση: νοητικές μεταβολές μετά από 10 -15 έτη

Το σύνολο των ασθενών του δείγματος μετά από 10-15 έτη παρουσιάζει στατιστικά σημαντική επιδείνωση αποκλειστικά στη λεκτική μνήμη και συγκεκριμένα, στη ανάκληση νέου λεκτικού μνημονικού υλικού. Επίσης, κατά την επανεκτίμηση διαπιστώνεται 16% αύξηση των ασθενών με μη φυσιολογική επίδοση ( $z \leq -1,5$ ) σε 2 ή/και περισσότερες νοητικές λειτουργίες. Από τους 55 ασθενείς με υποτροπιάζουσα διαλείπουσα μορφή μόνο οι 7 εξελίχθηκαν σε δευτεροπαθώς προϊούσα μορφή και από τους 14 ασθενείς με κλινικά μεμονωμένο σύνδρομο οι 9 εξελίχθηκαν σε υποτροπιάζουσα διαλείπουσα μορφή.

Η λεκτική, η οπτικοχωρική και η ενεργός μνήμη ορίζονται στην παρούσα μελέτη ως 3 διακριτές νοητικές λειτουργίες. Η κάθε νοητική λειτουργία (z τιμή) υπολογίζεται από τον μέσο όρο των z τιμών δύο δοκιμασιών (μάθηση και ανάκληση για τη λεκτική και οπτική μνήμη και PASAT2, PASAT3 για την ενεργό μνήμη). Η δοκιμασία WLGsc και η δοκιμασία SDMT είναι μεμονωμένες νοητικές μεταβλητές, ωστόσο αντιπροσωπεύουν τις νοητικές λειτουργίες «νοητική ευελιξία/ σημασιακή λεκτική ροή» και «(σύνθετη) ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών/οπτικοκινητική συνεργία» αντίστοιχα. Αυτό συμβαίνει γιατί η κάθε μια από αυτές

φορτίζει κάτω από την καθορισμένη κρίσιμη τιμή στις παραγοντικές αναλύσεις της αρχικής και τελικής αξιολόγησης και, έτσι, δεν ομαδοποιούνται στους παράγοντες οι οποίοι διαμορφώνονται από τις άλλες νοητικές δοκιμασίες.

Επισημαίνεται ξανά πως σε ό,τι αφορά την ερμηνεία της επίδοσης,(βλ. μεθοδολογία), «ελλειμματική» εδώ ορίζεται η επίδοση όταν ισοδυναμεί με  $Zscore \leq -1,5$ , όπως υπολογίζεται με βάση τις κανονικοποιημένες τιμές που διαμορφώθηκαν για τη συστοιχία BRBN στον γενικό πληθυσμό (Mantzavinou, 2015). Είναι σημαντικό να αναφερθεί πως οι ακριβείς όροι για την περιγραφή της νοητικής επίδοσης, είναι «εξασθένιση» για  $-2 < Zscore \leq -1,5$ , και ελλειμματική, για  $Z \leq -2$ . Στις περισσότερες μελέτες που αφορούν την ΣκΠ, καθώς και στην παρούσα μελέτη, για λόγους συγκρισιμότητας των αποτελεσμάτων, περιλαμβάνονται στις τιμές που ορίζονται ως «μη φυσιολογικές=ελλειμματικές» όλες οι τιμές που είναι ίσες ή μικρότερες του  $Zscore = -1,5$ . Αναμένεται σε μελλοντικές ερευνητικές προσπάθειες να γίνει ακριβής διάκριση/κατηγοριοποίηση των επιδόσεων, με σκοπό την διαφοροποίηση της νοητικής έκπτωσης και της νοητικής εξασθένισης, και συνεπώς τον ακριβή ορισμό των κριτηρίων της νευρονοητικής διαταραχής στην ΣκΠ( βλ μεθοδολογία).

Ο ορισμός των ασθενών «με ελλειμματική επίδοση σε τουλάχιστον 3 από τις 9 δοκιμασίες της BRBN» (Basso et al., 1996, Potagas et al., 2008), που χρησιμοποιείται συχνά και ο ορισμός των ασθενών με ελλειμματική επίδοση σε 2 ή/και περισσότερες νοητικές λειτουργίες (σύνθετες βαθμολογίες της BRBN) που χρησιμοποιείται εδώ, ταυτίζεται (εφόσον στην παρούσα μελέτη υπήρχε μόνο ένας συμμετέχων που ορίζεται «με ελλειμματική επίδοση» βάσει της ταχύτητας επεξεργασίας πληροφοριών και της νοητικής ευελιξίας συγκεκριμένα, αντιστοιχώντας έτσι σε 2 και όχι σε 3 ελλειμματικές δοκιμασίες στη συστοιχία BRBN ).

Ωστόσο, στο πλαίσιο αυτό, η κατηγοριοποίηση του πληθυσμού με βάση τον συνήθη ορισμό του «νοητικά ελλειμματικού» ασθενούς στη συστοιχία BRBN είναι παραπλανητική για την ανάδειξη της νοητικής πορείας ασθενών με ΣκΠ: η φύση της υποτροπιάζουσας διαλείπουσας μορφής της ΣκΠ διαφέρει από νευροεκφυλιστικές διαδικασίες με γραμμική, μη αναστρέψιμη πορεία, όπου η εκδήλωση νοητικής διαταραχής σε συγκεκριμένη διάσταση της νόησης σημαίνει αδυναμία επιστροφής σε καλύτερη επίδοση. Αντίθετα, στην υποτροπιάζουσα διαλείπουσα μορφή της ΣκΠ οι δοκιμασίες που στην αρχική αξιολόγηση παρουσιάζουν μειωμένη επίδοση είναι πιθανόν να επανέρχονται σε φυσιολογικό επίπεδο κατά την επανεκτίμηση. Ο ασθενής παρουσιάζεται μεν

πιθανώς σταθερά «ελλειμματικός», ως προς τον ορισμό με βάση τον *αριθμό* των δοκιμασιών με επίδοση κάτω από την κρίσιμη τιμή, αλλά στην πραγματικότητα έχει μειωμένη επίδοση σε *διαφορετικές* πλέον δοκιμασίες.

Η διάχυτη και σχετικά απρόβλεπτη εντόπιση των βλαβών που σχετίζονται με νοητικές διαταραχές (Charil et al., 2003; Rocca, 2015) και η ερευνητική διαπίστωση της ύπαρξης νοητικών ώσεων (Pardini et al., 2014) οι οποίες είναι πιθανόν να είναι ενεργείς κατά την αρχική ή/και την τελική αξιολόγηση, υποστηρίζουν μια τέτοια μορφή νοητικής πορείας.

Διαφορετική είναι η εικόνα στην περίπτωση της δευτεροπαθούς προϊούσας μορφής, όπου παρατηρείται σταθεροποίηση σε ένα επίπεδο ελλειμματικής επίδοσης στο 70 % των ασθενών (Brochet et al., 2019; Doshi, et al., 2016), με την επέκταση των προϋπαρχουσών βλαβών στη λευκή ουσία, την υποφλοιϊκή φαιά ουσία, τον φλοιό αλλά και τη συνακόλουθη μεταβολή των νευρωνικών δικτύων (Huiskamp et al., 2021; Kingwell et al., 2012). Ωστόσο, δεν αναφέρεται στη βιβλιογραφία διαχρονική μελέτη που να αφορά τη νοητική εξέλιξη ασθενών με δευτεροπαθώς προϊούσα μορφή μετά από χρονικό διάστημα μεγαλύτερο των 5 ετών, κυρίως λόγω πρακτικών δυσκολιών: η ηλικία, αλλά και οι κινητικές δυσκολίες των ασθενών με διάγνωση δευτεροπαθώς προϊούσας μορφής δεν επιτρέπει εύκολα τη συμμετοχή σε ερευνητικές διαδικασίες. Υπάρχει μόνο μια πρόσφατη διαχρονική μελέτη που περιλαμβάνει όλους τους υπότυπους και διαπιστώνει σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών προϊούσας μορφής (πρωτοπαθούς και δευτεροπαθούς μαζί) από ό,τι υποτροπιάζουσας διαλείπουσας μορφής στην υποομάδα των ασθενών που εμφάνισε σημαντική νοητική επιδείνωση κατά την επανεκτίμηση (Eijlers et al., 2018). Μια σχετική μελέτη ανασκόπησης διαπιστώνει συσχέτιση του εύρους και της συχνότητας των νοητικών διαταραχών με την διάρκεια νόσου σε ασθενείς με δευτεροπαθώς προϊούσα μορφή (Brochet et al, 2022).

Αν και τα δεδομένα καθιστούν μη αναμενόμενη τη γραμμική νοητική πορεία των ασθενών με υποτροπιάζουσα διαλείπουσα μορφή, οι περισσότερες μελέτες που ερευνούν τη νοητική εξέλιξη των ασθενών του συγκεκριμένου υποτύπου (αλλά και του μεμονωμένου κλινικού συνδρόμου) υπολογίζουν το ποσοστό της διαχρονικής νοητικής μεταβολής χρησιμοποιώντας ορισμούς που δεν αποσαφηνίζουν διακριτά την πορεία της κάθε νοητικής μεταβλητής του συνόλου των συμμετεχόντων. Δηλαδή, οι ορισμοί που χρησιμοποιούνται συνήθως δεν αναφέρονται στην ταυτοποίηση της πορείας της κάθε νοητικής λειτουργίας στην κάθε χρονική

στιγμή αλλά εστιάζουν στον αριθμό των δοκιμασιών όπου ο εκάστοτε συμμετέχων παρουσίαζε φυσιολογική ή μη φυσιολογική επίδοση στην αρχική και την τελική αξιολόγηση. Παρόμοια είναι η μεθοδολογία που χρησιμοποιείται και σε 2 πολύ πρόσφατες σχετικές μελέτες (Damasceno et al., 2020; Huiskamp et al., 2021).

Περιγραφικά, η εξέλιξη του πληθυσμού στην παρούσα μελέτη έχει ως εξής (βλέπε μεθοδολογία, σχήματα 3, 4 και 5): από τους 19 ασθενείς με φυσιολογική επίδοση σε όλες τις νοητικές λειτουργίες κατά την αρχική αξιολόγηση, οι 9 δεν παρουσίασαν μεταβολή στην επανεκτίμηση και από τους υπόλοιπους 10, οι 6 είχαν πλέον ελλειμματική επίδοση σε 2 νοητικές λειτουργίες και ο 1 σε τρεις. Από τους 21 ασθενείς με ελλειμματική επίδοση σε 1 νοητική λειτουργία κατά την αρχική αξιολόγηση οι 9 δεν παρουσίασαν μεταβολή. Από αυτούς τους 9 οι 5 παρέμειναν ελλειμματικοί σε μια νοητική λειτουργία. Από τους 29 ασθενείς με ελλειμματική επίδοση σε 2 ή/και περισσότερες νοητικές λειτουργίες κατά την αρχική αξιολόγηση, οι 13 παρέμειναν ελλειμματικοί σε τουλάχιστον μια από αυτές τις νοητικές λειτουργίες κατά την επανεκτίμηση. Γενικά, παρατηρείται πως περίπου οι μισοί συμμετέχοντες εμφανίζουν κατά την επανεκτίμηση φυσιολογική επίδοση σε μια τουλάχιστον νοητική λειτουργία η οποία κατά την αρχική αξιολόγηση ήταν ελλειμματική.

Από τα ίδια σχήματα φαίνεται επίσης πως στις περισσότερες περιπτώσεις οι νοητικές λειτουργίες με ελλειμματική επίδοση αυξάνονται ή μειώνονται κατά 2 σε αριθμό.

Συνοπτικά, από την παραπάνω περιγραφή των μεταβολών όπως απεικονίζονται στα σχήματα 4 και 5, διακρίνει κανείς αρκετές περιπτώσεις όπου σημειώνεται φυσιολογική επίδοση σε περισσότερες νοητικές λειτουργίες στην επανεκτίμηση από ό,τι στην αρχική αξιολόγηση. Δηλαδή, παρατηρείται συχνά διαταραχή επίδοσης σε διαφορετικές ικανότητες στις δυο χρονικές στιγμές. Αυτή η διαπίστωση υποδεικνύει μια ρευστή εξελικτική εικόνα για την πορεία της νοητικής κατάστασης των ασθενών.

Για τους λόγους αυτούς και με στόχο την ανάδειξη ενός σαφέστερου και πιο λειτουργικού μοντέλου κατανόησης των νοητικών διαταραχών, η μεταβολή του ποσοστού της επίδοσης από φυσιολογική σε μη φυσιολογική και αντίστροφα υπολογίζεται στην παρούσα μελέτη ανά νοητική λειτουργία στο σύνολο του πληθυσμού, και όχι ανά συμμετέχοντα. Με τη μέθοδο αυτή



διαπιστώνεται ότι σημαντική αύξηση του ποσοστού ελλειμματικής επίδοσης στην τελική αξιολόγηση στο παρόν δείγμα παρατηρείται μόνο στη δοκιμασία της λεκτικής ανάκλησης.

Στο σημείο αυτό, πρέπει να διαφοροποιηθεί η μεταστροφή συν τω χρόνω της νοητικής επίδοσης σε φυσιολογική ή ελλειμματική από την πιθανή συν τω χρόνω στατιστικά σημαντική μεταβολή της επίδοσης, ασχέτως αν η μεταβολή αυτή μετακινεί την επίδοση πάνω ή κάτω από την κρίσιμη τιμή που οι τυποποιημένες/κανονικοποιημένες τιμές ορίζουν ως φυσιολογική ή ελλειμματική: είναι δυνατόν ο μέσος όρος της επίδοσης σε έναν νοητικό τομέα να διαφέρει σημαντικά στην τελική αξιολόγηση συγκριτικά με την αρχική αλλά δεν είναι απαραίτητο, σε αυτή την περίπτωση, η διαφορά αυτή να υποδεικνύει μεταστροφή σε φυσιολογική ή ελλειμματική επίδοση.

Όπως προαναφέρθηκε, το σύνολο του πληθυσμού των ασθενών μετά από 10-15 έτη παρουσιάζει στατιστικά σημαντική επιδείνωση αποκλειστικά στη λεκτική ανάκληση. Ωστόσο, τα αποτελέσματα, όπως προκύπτουν από το σύνολο του πληθυσμού της μελέτης, αποκρύπτουν ένα ενδιαφέρον φαινόμενο το οποίο αναδεικνύεται μόνο εάν οι ασθενείς διακριθούν με βάση τη νοητική τους επίδοση κατά την αρχική αξιολόγηση. Συγκεκριμένα, οι ασθενείς κατηγοριοποιούνται σε δυο ομάδες: μία ομάδα με φυσιολογική αρχική νοητική επίδοση και μία ομάδα με ελλειμματική αρχική νοητική επίδοση, διακριτά για τον κάθε νοητικό τομέα. *Με τον τρόπο αυτό διαπιστώνεται ότι οι συμμετέχοντες με αρχική ελλειμματική επίδοση παρουσιάζουν βελτίωση στην επανεκτίμηση ενώ οι συμμετέχοντες με αρχική φυσιολογική επίδοση παρουσιάζουν επιδείνωση στην επανεκτίμηση.* Οι μεταβολές αυτές είναι στατιστικά σημαντικές στις περισσότερες νοητικές λειτουργίες και, κυρίως, στη μνήμη.

Ειδικότερα, οι ασθενείς με φυσιολογική επίδοση κατά την αρχική αξιολόγηση στην ενεργό μνήμη, λεκτική μνήμη και οπτικοχωρική μνήμη παρουσιάζουν σημαντική επιδείνωση κατά την τελική αξιολόγηση, παραμένοντας ωστόσο εντός φυσιολογικών ορίων.

Οι ασθενείς με ελλειμματική επίδοση κατά την αρχική αξιολόγηση στη δοκιμασία σημασιακής λεκτικής ροής/νοητικής ευελιξίας και στην ενεργό μνήμη και οπτικοχωρική μνήμη εμφανίζουν σημαντική βελτίωση κατά την τελική αξιολόγηση. Στην

σημασιακή λεκτική ροή/νοητική ευελιξία και στην ενεργό μνήμη, η τιμή του μέσου όρου στην επανεκτίμηση ισοδυναμεί πλέον με φυσιολογική επίδοση. Η τιμή του μέσου όρου στην οπτικοχωρική μνήμη, παρά τη σημαντική βελτίωση, παραμένει ελλειμματική.

Η ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών/οπτικοκινητική συνεργία δεν μεταβάλλεται, ούτε για την ομάδα των ασθενών με φυσιολογική αρχική επίδοση, ούτε για την ομάδα των ασθενών με ελλειμματική αρχική επίδοση

Η διαχρονική μελέτη των Pinter et al., (2021), που χρησιμοποιεί πληθυσμό με πανομοιότυπη σύνθεση και κλινικά χαρακτηριστικά με την παρούσα μελέτη, αναφέρει σταθερή νοητική επίδοση του συνόλου των ασθενών, σε όλες τις νοητικές δοκιμασίες, μετά από δέκα έτη. Στην μελέτη αυτή, η επίδοση στη δοκιμασία SDMT συγκεντρώνει το μεγαλύτερο ποσοστό νοητικών ελλειμμάτων, στην αρχική αλλά και στην τελική εκτίμηση. Επίσης μια ακόμα πρόσφατη μελέτη (Fuglestad ,2022), δεν διαπιστώνει επιδείνωση έξι έτη μετά, σε αρχικό δείγμα ασθενείς με διαλείπουσα μορφή.

Η μεθοδολογία που χρησιμοποιήσαμε, της διάκρισης των ασθενών σε ομάδες με βάση την αρχική νοητική τους επίδοση θέτει εκ νέου υπό κρίση ένα ζήτημα που έχει απασχολήσει την ερευνητική βιβλιογραφία της ΣκΠ, με αποκλίνοντα αποτελέσματα: έχει βρεθεί πως ο αριθμός των νοητικών λειτουργιών με ελλειμματική επίδοση κατά την αρχική αξιολόγηση προβλέπει σημαντικά τη νοητική επιδείνωση κατά την επανεκτίμηση και πως οι ασθενείς με αρχική ήπια νοητική εξασθένηση παρουσιάζουν νοητική επιδείνωση στην πορεία του χρόνου (Damasceno et al., 2019; Kujala et al., 1997), χωρίς ωστόσο να γίνεται διαχωρισμός ανά νοητική λειτουργία.

Παρόμοια, η διαχρονική μελέτη των Moccia et al. (2016) διαπιστώνει πως οι ασθενείς με χαμηλότερη επίδοση στις δοκιμασίες λεκτικής ανάκλησης (SRTd) και ταχύτητας επεξεργασίας πληροφοριών/οπτικοκινητικής συνεργία (SDMT) κατά την αρχική εκτίμηση, αλλά και οι ασθενείς με μεγαλύτερο αριθμό δοκιμασιών με ελλειμματική επίδοση κατά την αρχική αξιολόγηση, παρουσιάζουν μεγαλύτερο ποσοστό μετατροπής σε δευτεροπαθώς προϊούσα μορφή κατά την τελική αξιολόγηση. Σε άλλες περιπτώσεις αναφέρεται επίσης, πως δεν υπάρχει συσχέτιση ανάμεσα στην αρχική επίδοση και την επίδοση κατά την επανεκτίμηση (Eijlers et al., 2018). Σε καμία όμως από αυτές τις μελέτες δεν έχει γίνει ανάλυση της νοητικής πορείας των ασθενών βάσει διάκρισης της αρχικής επίδοσης σε φυσιολογική και μη φυσιολογική.

Πιθανώς, στη συσχέτιση της νοητικής επίδοσης μεταξύ αρχικής και τελικής αξιολόγησης να εμπλέκεται η διάρκεια νόσου. Ωστόσο, η πορεία της νοητικής εξέλιξης ενός ασθενούς ξεκινάει τη διαδρομή της από την έναρξη της νόσου, και όχι από το σημείο της αρχικής αξιολόγησης της κάθε μελέτης. Αν λοιπόν η διάρκεια ασθένειας είναι διαφορετική σε κάθε ασθενή στην αρχική αξιολόγηση της εκάστοτε διαχρονικής μελέτης, τότε τα αποτελέσματα των νοητικών επιδόσεων που βρίσκονται, αφορούν κάποιο άλλο σημείο της καμπύλης της πορείας της νοητικής εξέλιξης, διαφοροποιώντας έτσι την οπτική σε κάθε περίπτωση.

Στη συγχρονική μελέτη των Achiron et al. (2013), με έναν πληθυσμό 1500 ασθενών ποικίλων υποτύπων και ετών ασθένειας, τα αποτελέσματα υποδεικνύουν πως η εκδήλωση των νοητικών διαταραχών αρχίζει να γίνεται εμφανής και να παίρνει τη μορφή (ήπιας) επιδείνωσης κατά μέσο όρο από το πέμπτο έτος από την έναρξη της νόσου και μετά. Συγκεκριμένα, κατά το 5 έτος από την έναρξη της νόσου 20% των ασθενών φαίνεται να παρουσιάζει επίδοση κατά 1 τυπική απόκλιση κάτω από το αναμενόμενο φυσιολογικό σε έναν σύνθετο νοητικό δείκτη. Το ποσοστό αυτό γίνεται 29% 10 έτη μετά. Η επίδοση που ισοδυναμεί με δυο τυπικές αποκλίσεις κάτω από το αναμενόμενο αφορά το 6% και το 9% αντίστοιχα, για τα ίδια χρονικά διαστήματα. Ωστόσο, υπάρχουν και μελέτες που περιγράφουν νοητικά ελλείμματα αρκετά νωρίτερα, από την έναρξη ήδη της νόσου ή /και δυο έτη μετά (Reuter et al., 2016; Uher et al., 2014). Οι διαφορές αυτές πιθανώς να σχετίζονται και με θέματα μεθοδολογίας, όπως η χρήση διακριτών δοκιμασιών ή συνολικού δείκτη για τη συσχέτιση με τη διάρκεια ασθένειας.

Στον παρόντα πληθυσμό ο μέσος όρος διάρκειας νόσου κατά την αρχική αξιολόγηση είναι 4,79 έτη, με αρκετά μεγάλη διακύμανση ( $SD=5,193$ ), σε σχέση με τον μέσο όρο. Ειδικά, από τα 69 άτομα στην αρχική αξιολόγηση, οι 19 είχαν διάρκεια νόσου 7-25 έτη. Για να διερευνηθεί η επίδραση της διάρκειας νόσου στη νοητική πορεία αυτοί οι συμμετέχοντες (ακραίες τιμές) αφαιρέθηκαν από την ανάλυση και οι στατιστικές αναλύσεις επαναλήφθηκαν, περιλαμβάνοντας μόνο τους συμμετέχοντες με διάρκεια ασθένειας 1-6 έτη κατά την αρχική αξιολόγηση. Με βάση αυτές τις αναλύσεις βρέθηκε να επαναλαμβάνεται με συνεπή τρόπο το πρότυπο της νοητικής επιδείνωσης των ασθενών με αρχική φυσιολογική επίδοση και νοητική βελτίωση των ασθενών με αρχική ελλειμματική νοητική επίδοση. Αξιοσημείωτο είναι πως στη μοναδική διαχρονική μελέτη με επανεκτίμηση μετά από 18 έτη, οι Strober et al. (2014), περιγράφουν το ίδιο φαινόμενο (επίδειξη της αρχικής φυσιολογικής επίδοσης, και βελτίωση της

αρχικής ελλειμματικής επίδοσης), εστιασμένο όμως μόνο στη δοκιμασία SDMT. Σχετικά με αυτό το εύρημα, οι Schwid et al. (2007), στη μελέτη με επανεκτίμηση μετά από 10 έτη, αναφέρουν πως στον πληθυσμό της μελέτης τους η νοητική επιδείνωση είναι μεγαλύτερη στους ασθενείς με καλύτερη νοητική επίδοση κατά την αρχική εκτίμηση, στις δοκιμασίες της BRBN που χρησιμοποιούν, χωρίς ωστόσο να γίνεται διαχωρισμός σε επίπεδο φυσιολογικής και μη φυσιολογικής επίδοσης.

Ειδικά η δοκιμασία SDMT έχει χαρακτηριστεί ως κεντρικής σημασίας για τη διάγνωση των νοητικών ελλειμμάτων στην ΣκΠ (Benedict et al., 2017). Στις δυο από τις πέντε μεγάλες διαχρονικές μελέτες (Amato et al., 2001; Schwid et al., 2007) περιγράφεται επιδείνωση της επίδοσης στη δοκιμασία αυτή. Η διαφορά με τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης, όπου δεν διαπιστώνεται καμία μεταβολή, πιθανόν να σχετίζεται με το γεγονός πως στον πληθυσμό μας ένα πολύ μικρό ποσοστό ασθενών έχει περάσει στην δευτεροπαθώς προϊούσα ΣκΠ, κατά την οποία οι ασθενείς παρουσιάζουν συχνά σημαντικά βραδύ ρυθμό επεξεργασίας νέων πληροφοριών (Hidgberg et al., 2006; Potagas et al., 2008).

Η μελέτη των Amato et al. (2001), παρουσιάζει αποτελέσματα που περιγράφουν επιδείνωση σε όλους τους νοητικούς τομείς. Αντίθετα, οι άλλες 2 μεγάλες διαχρονικές μελέτες περιγράφουν επιδείνωση σε συγκεκριμένους νοητικούς τομείς: ταχύτητα επεξεργασίας και σύνθετη προσοχή (Schwid et al) και λεκτική μάθηση/μνήμη, ενεργό μνήμη, ταχύτητα επεξεργασίας και οπτικοχωρικές/κατασκευαστικές ικανότητες (Strober et al.)

Οι μελέτες με μικρότερο διάστημα επανεκτίμησης δίνουν αντικρουόμενα αποτελέσματα που δεν υποδεικνύουν σαφή κατεύθυνση της νοητικής πορείας ούτε συγκλίνοντες μεταβαλλόμενους νοητικούς τομείς (Amato et al., 1995; Amato et al., 2007; Bergendal et al., 2007; Damasceno et al., 2019; Edgar et al., 2011; Eijlers et al., 2018; Haase et al., 2004; Huijbregts et al., 2006; Huiskamp et al., 2021; Jönsson, et al., 2006; Glanz et al., 2012; Kujala et al., 1997; Loitfelder et al., 2013; Patti et al., 1998; Piras et al., 2003; Ruet et al., 2013; Zivadinov et al., 2001).

Το ποσοστό αύξησης των ασθενών με ελλειμματική επίδοση στην παρούσα μελέτη διαφέρει από τα αποτελέσματα των δυο από τις τρεις προηγούμενες διαχρονικές μελέτες με μεγάλο χρονικό διάστημα (10-20 έτη) μεταξύ αρχικής και τελικής εξέτασης (Amato et al., 2001; Schwid et al., 2007; Strober, 2014). Συγκεκριμένα, οι Amato et al. (2001), αναφέρουν αύξηση του ποσοστού

των ασθενών με ελλειμματική επίδοση κατά 50%. Αντίθετα, οι Schwid et al. (2007) αναφέρουν 5% αύξηση και οι Strober et al. (2014) αναφέρουν 18% αύξηση. Το ποσοστό των Strober et al., βρίσκεται πιο κοντά στα ευρήματα της παρούσας μελέτης (16%).

Οι μελέτες αυτές, πέραν των μεθοδολογικών διαφορών (ορισμός ελλειμματικής  $\approx$  μη φυσιολογικής επίδοσης, νευροψυχολογικές δοκιμασίες), διαφέρουν αρκετά και στη διάρκεια της ασθένειας κατά την αρχική εκτίμηση: Είναι 1.5 κατά την αρχική εκτίμηση στη μελέτη των Amato et al., και περίπου 7 έτη στις δυο άλλες διαχρονικές μελέτες. Στη μελέτη των Achiron et al. (2013) αναφέρεται πως η παρουσία των νοητικών διαταραχών γίνεται εμφανέστερη μετά το πέμπτο περίπου έτος της ασθένειας. Σε συμφωνία με αυτό αρκετές διαχρονικές μελέτες που ξεκινούν με την έναρξη της νόσου, και με διάστημα επανεξέτασης 2-4 έτη, δεν δείχνουν σημαντική νοητική επιδείνωση (Johnson et al., 2006; Loitfelder et al., 2014; Marianni et al., 1991; Patti et al., 1998; Uher et al., 2014). Σε αυτό το πλαίσιο, η μεγάλη αύξηση των ασθενών με νοητικές διαταραχές αλλά και η σημαντική επιδείνωση όλων των νοητικών λειτουργιών, πέραν των γλωσσικών, μέσα στη διάρκεια των 10 ετών, στη μελέτη των Amato et al. (2001), με διάρκεια ασθένειας 1,5 έτη κατά την αρχική αξιολόγηση, πιθανόν αναδεικνύεται ως αποτέλεσμα νοητικής επιδείνωσης που εκδηλώνεται μετά τα 5 έτη από την έναρξη της ασθένειας.

Υπάρχουν 10 διαχρονικές μελέτες για τη διερεύνηση της νοητικής πορείας των ασθενών με διαλείπουσα μορφή με μικρότερο των 10 ετών χρονικό διάστημα πριν την επανεκτίμηση. Το χρονικό διάστημα επανεκτίμησης σε αυτές τις μελέτες κυμαίνεται από 2 έως 8,5 έτη και τα αποτελέσματα δεν συγκλίνουν σε μεταβολή συγκεκριμένων νοητικών λειτουργιών. Οι περισσότερες από αυτές έχουν διάστημα επανεκτίμησης  $\leq 5$  ετών (Amato et al., 1995; Amato et al., 2007; Edgar et al., 2011; Glanz et al., 2012; Huijbregts et al., 2006; Jønsson, et al., 2006; Kujala et al., 1997; Loitfelder et al., 2013; Patti et al., 1998; Zivadinov et al., 2001).

Σε κάποιες από τις μελέτες με επανεκτίμηση μετά από 2 μόνο έτη έχει βρεθεί επιδείνωση στις διεργασίες που υποστηρίζουν την ικανότητα αναστολής της αυθόρμητης απόκρισης, την ενεργό μνήμη και τη λεκτική μνήμη-μάθηση (Edgar et al., 2011; Zivadinov et al., 2001). Άλλες έχουν λίγο μεγαλύτερο μεσοδιάστημα μεταξύ των δυο αξιολογήσεων (6-8 έτη) (Damasceno et al., 2019; Bergendal et al., 2007; Edgar et al., 2011; Eijlers et al., 2018; Haase et al., 2004; Piras et al., 2003; Ruet et al., 2013). Ενδεικτικά, οι Ruet et al. (2013) βρήκαν επιδείνωση της μνήμης και βραδύτερο ρυθμό επεξεργασίας πληροφοριών μετά από 7 έτη,

ενώ οι Piras et al. (2003) βρήκαν επιδείνωση της μνήμης, ελάττωση της ταχύτητας επεξεργασίας πληροφοριών και εξασθένηση των επιτελικών λειτουργιών. Ωστόσο, οι Bergendal et al. (2007) αναφέρουν ότι, μετά από 8 έτη δεν διαπίστωσαν μεταβολή της νοητικής επίδοσης.

Οι διαφορές στις μελέτες αυτές πιθανόν επηρεάζονται και από παράγοντες όπως η διάρκεια ασθένειας στην αρχική εκτίμηση, το χρονικό διάστημα επανεκτίμησης, το μέγεθος του δείγματος, τον ορισμό των νοητικών διαταραχών και τον αριθμό των ασθενών που δεν συμμετείχαν στην επανεκτίμηση (drop outs). Ωστόσο, σε αρκετές από τις μελέτες με χρονικό διάστημα επανεκτίμησης μικρότερο των 10 ετών, αναφέρεται επιδείνωση της επίδοσης στη δοκιμασία SDMT που ελέγχει την ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών. Τα συχνά επίσης αποτελέσματα που αφορούν επιδείνωση της λεκτικής μνήμης (μάθησης ή/και ανάκλησης) συμφωνούν με τα αντίστοιχα της παρούσας μελέτης.

Πιο πρόσφατα, οι Heled et al. (2019) χώρισαν το δείγμα σε διαστήματα επανεκτίμησης 2 ετών, 4-5 ετών και 6-8 ετών και διαπιστώνουν ότι δεν υπάρχει νοητική μεταβολή 2 έτη μετά, ενώ στις δυο άλλες ομάδες διαπιστώνεται σημαντική επιδείνωση των νοητικών ικανοτήτων στις δοκιμασίες που ελέγχουν την ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών, την προσοχή και τις επιτελικές λειτουργίες.

Ως ερμηνεία των παραπάνω ασυμφωνιών, θα μπορούσε να θεωρηθεί επίσης ότι οι διαφορετικοί νοητικοί τομείς παρουσιάζουν διαφορετικά πρότυπα μεταβολής που εκδηλώνονται σε διαφορετικό χρόνο (Achiron et al., 2005) και με διαφορετικό ρυθμό. Συνεπώς μια τέτοια υπόθεση θα μπορούσε να διερευνηθεί ευκολότερα σε επίπεδο μεταανάλυσης. Η μηδενική υπόθεση σε μια τέτοια μελέτη θα ήταν πως δεν υπάρχει συγκεκριμένο μοτίβο ή σειρά μεταβολής των νοητικών τομέων, αλλά ότι οι νοητικές μεταβολές εκδηλώνονται με τυχαίο τρόπο, ανάλογα με τις βλάβες ή/και τις αλλαγές στη συνδεσιμότητα στο ΚΝΣ. Η αποσαφήνιση αυτή απαιτεί περαιτέρω διερεύνηση. Είναι γεγονός πάντως πως, έως τώρα, οι περισσότερες έρευνες που αφορούν την εμφάνιση και εξέλιξη των βλαβών δεν αναφέρονται σε συγκεκριμένη χωροχρονική πορεία αναφορικά με το θέμα της ακριβούς περιοχής εμφάνισής τους (είτε για τις συνήθεις εστίες της T1 ακολουθίας, είτε για τις μικρές βλάβες στην φυσιολογικώς εμφανιζόμενη λευκή

και φαιά ουσία). Σε ό,τι αφορά τις μεταβολές στη συνδεσιμότητα, υπάρχουν ενδείξεις για τη διαφοροποίησή της συν τω χρόνω αλλά αυτό θα παρουσιαστεί εκτενέστερα σε επόμενο μέρος της συζήτησης.

### Δ.3. Παράγοντες που σχετίζονται με τη νόσηση στην ΣκΠ

#### Δ.3.1. Δείκτης κλινικής αναπηρίας–EDSS και νοητικές μεταβλητές: διαχρονικές συσχετίσεις

Στην παρούσα μελέτη, για τη διερεύνηση της φύσης της διαχρονικής συσχέτισης σωματικών συμπτωμάτων και νοητικής πορείας επιλέγεται κυρίως η συσχέτιση της μεταβολής του δείκτη σωματικής αναπηρίας με την μεταβολή των νοητικών λειτουργιών, όπως διαμορφώνεται με βάση τις δυο διαφορετικές χρονικά αξιολογήσεις. Η χρήση της μεταβολής των μετρήσεων, για την διερεύνηση των διαχρονικών συσχετίσεων, είναι πιο σαφής και ενδεικτική των διαχρονικών συμμεταβολών. Αντίθετα οι συσχετίσεις των αρχικών και τελικών νοητικών και κλινικών μετρήσεων, είναι πιο πιθανόν να εμπλέκουν την παρουσία άλλων συγχυτικών μεταβλητών.

Στην παρούσα μελέτη, διαπιστώνεται σημαντική συσχέτιση της μεταβολής της ενεργού μνήμης με ρυθμό παράθεσης των αριθμών 3 δευτερόλεπτα, με την μεταβολή του δείκτη σωματικής αναπηρίας. Συγκεκριμένα όμως στην υποομάδα των ασθενών που εμφανίζουν ελλειμματική νοητική επίδοση σε περισσότερες από δυο δοκιμασίες κατά την τελική αξιολόγηση, η μεταβολή της επίδοσης στην δοκιμασία ταχύτητας επεξεργασίας πληροφοριών/οπτικοκινητική συνεργία(SDMT) είναι αυτή που συσχετίζεται με την μεταβολή της κλίμακας σωματικής αναπηρίας. Το αποτέλεσμα αυτό αναδεικνύει την ευαισθησία της δοκιμασίας αυτής σε ότι αφορά την ΣκΠ και την νόσηση, αφού συσχετίζεται με την κλινική πορεία της νόσου στους ασθενείς που εμφάνισαν ελλειμματική νοητική επίδοση στη τελική αξιολόγηση.

Οι Moccia et al. (2016) διαπιστώνουν επίσης σημαντική συσχέτιση της κλίμακας EDSS και της μεταβολής της επίδοσης στη δοκιμασία SDMT, στο σύνολο όμως του δείγματος. Επίσης η δοκιμασία PASAT έχει βρεθεί να παρουσιάζει υψηλή προβλεπτική δυνατότητα για την διαχρονική μεταβολή του δείκτη σωματικής αναπηρίας (Hechenberger et al., 2022). Σημαντική συσχέτιση μεταξύ της μεταβολής του δείκτη σωματικής αναπηρίας και της μεταβολής των δοκιμασιών PASAT 3, 2 SDMT, WLG, CITR και LTS διαπιστώνεται και στην διαχρονική μελέτη των Scwhid et al., (2007), που χρησιμοποιούν μεγάλο αρχικό δείγμα ασθενών (251

συμμετέχοντες) με υποτροπιάζουσα διαλείπουσα μορφή. Σχετικά πάντως με την συσχέτιση μεταξύ σωματικής αναπηρίας και της δοκιμασίας ταχύτητας επεξεργασίας πληροφοριών/οπτικοκινητικής συνεργίας, έχει βρεθεί επίσης σε διαχρονική μελέτη πως η μεταβολή της επίδοσης στην δοκιμασία SDMT κατά την διάρκεια ώσεων, και ο βαθμός της κόπωσης (FSS), ήταν σημαντικοί προβλεπτικοί δείκτες για την τελικό δείκτη σωματικής αναπηρίας (EDSS) (Morrow et al., 2021). Σε μελέτες με μικρότερο διάστημα μεταξύ αρχικής και τελικής αξιολόγησης, (Zivadínov et al., 2001) δεν διαπιστώνεται σημαντική συσχέτιση μεταξύ της μεταβολής του δείκτη σωματικής αναπηρίας και νοητικών μεταβλητών στην αρχική ή τελική αξιολόγηση.

Στο παρόν δείγμα, ο δείκτης σωματικής αναπηρίας κατά την αρχική αξιολόγηση δεν συσχετίζεται με τον αριθμό των δοκιμασιών με ελλειμματική επίδοση κατά την τελική αξιολόγηση. Εντούτοις, η συγκεκριμένη συσχέτιση στη μελέτη των Amato et al. (2001) είναι στατιστικά σημαντική. Πιθανώς αυτό να οφείλεται στις διαφορές των δυο μελετών κατά την αρχική αξιολόγηση, καθώς στην παρούσα μελέτη ο αρχικός πληθυσμός αποτελείται από ασθενείς με μεμονωμένο κλινικό σύνδρομο και υποτροπιάζουσα διαλείπουσα μορφή, με αποτέλεσμα ο μέσος όρος του δείκτη αναπηρίας να είναι αρκετά χαμηλός. Στη μελέτη των Amato et al., που περιλαμβάνονται ασθενείς με ένα μόνο χρόνο διάρκεια νόσου κατά την αρχική αξιολόγηση, οι συμμετέχοντες είναι όλοι ασθενείς με υποτροπιάζουσα διαλείπουσα μορφή.

Η διερεύνηση των συσχετίσεων των αρχικών και τελικών νοητικών και κλινικών μετρήσεων είναι συχνότερη από τις συσχετίσεις των διαχρονικών μεταβολών τους, στην υπάρχουσα βιβλιογραφία των διαχρονικών μελετών. Παραθέτονται τα σχετικά αποτελέσματα:

Οι Deloire et al. (2010) διαπιστώνουν αντίστοιχη αρνητική συσχέτιση με τον δείκτη EDSS της τελικής αξιολόγησης για τις δοκιμασίες SDMT και SRT-LTS της αρχική αξιολόγησης. Αντίστροφα, στη μελέτη των Heled et al. (2019) ο δείκτης EDSS κατά την αρχική αξιολόγηση σχετίζεται αρνητικά με την ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών και την οπτικοχωρική μνήμη κατά την επανεκτίμηση μετά από 4-5 έτη.

Αναφέρονται επίσης διαχρονικές μελέτες (Amato et al., 2010; Piras et al., 2013; Zivadínov et al., 2001), με μικρότερο διάστημα επανεκτίμησης (2, 3 και 8 έτη αντίστοιχα), όπου δεν παρατηρείται σημαντική συσχέτιση μεταξύ του δείκτη αναπηρίας



κατά την αρχική αξιολόγηση και των νευροψυχολογικών μετρήσεων στην τελική αξιολόγηση. Οι διαφορές στο διάστημα επανεκτίμησης αλλά και η μεθοδολογία που χρησιμοποιείται (συστοιχίες που χρησιμοποιούνται, αριθμός συμμετεχόντων, στατιστικές μέθοδοι), οι συναφείς κλινικοί παράγοντες (συχνότητα ώσεων, φαρμακευτική αγωγή) και ο δημογραφικός παράγοντας, φύλο είναι συνήθεις πιθανές αιτίες για αντικρουόμενα αποτελέσματα.

Ειδικά, σχετικά με το θέμα του φύλου και την επίδρασή του στη νόσηση στην ΣκΠ, δεν υπάρχει εκτενής βιβλιογραφία. Είναι γνωστό πως μεταξύ των φύλων οι γυναίκες εμφανίζουν συχνότερα τη νόσο (Golden & Voskuhl, 2017) και εκδηλώνουν κλινική επιδείνωση σε μεγαλύτερη ηλικία από ό,τι οι άνδρες (Confavreux & Vukusic, 2006; Leray et al., 2010; Tremlett et al., 2008). Σε ό,τι αφορά την επίδραση του φύλου στη νόσηση, από το 2002 έως τώρα υπάρχουν λίγες μελέτες και εξ αυτών τα αποτελέσματα μπορούν να συνοψιστούν στα εξής: με έλεγχο των δημογραφικών και των κλινικών παραγόντων, όπως ηλικία, κλίμακα αναπηρίας, βλάβες του ΚΝΣ και υπότυπος της ΣκΠ, προκύπτει πως οι άντρες παρουσιάζουν περισσότερες νοητικές διαταραχές ως αποτέλεσμα της νόσου από ό,τι οι γυναίκες, ειδικά σε θέματα ανάκλησης (οπτικής και λεκτικής, σε σύνθετο βαθμό) και κατασκευαστικών ικανοτήτων (Beatty & Aupperle, 2002). Αντίθετα, στη μεταανάλυση των Prakash et al. (2008), για τη διαλείπουσα μορφή αναφέρεται πως οι μελέτες που χρησιμοποίησαν στο δείγμα τους μόνο γυναίκες βρίσκουν περισσότερα νοητικές διαταραχές από τις μελέτες που χρησιμοποιούν μικτό πληθυσμό, υποδεικνύοντας τη διαφορική επίδραση του φύλου.

Επίσης, στη διαχρονική μελέτη των Heled et al. (2019) διερευνάται η συσχέτιση της κλίμακας αναπηρίας κατά την αρχική αξιολόγηση με τη νοητική επίδοση στην τελική αξιολόγηση, βάσει της διάκρισης των συμμετεχόντων ανά φύλο και ηλικιακή ομάδα. Στα αποτελέσματά τους αναφέρουν σημαντική συσχέτιση μεταξύ της κλίμακας EDSS κατά την αρχική αξιολόγηση και ενός σύνθετου συνολικού δείκτη νοητικής επίδοσης κατά την τελική αξιολόγηση, μόνο για τους άντρες που ήταν κάτω των 29 ετών κατά την αρχική αξιολόγηση και για τις γυναίκες που ήταν κάτω των 39 ετών κατά την αρχική αξιολόγηση. Εξ αυτών συνάγεται πως η συσχέτιση αυτή έχει κεντρική σημασία για νεότερες ηλικίες και αυτό το γεγονός διαρκεί για περισσότερο χρονικό διάστημα στις γυναίκες. Συνεπώς, είναι πιθανόν οι αντιθέσεις των ευρημάτων μεταξύ των διαφόρων μελετών, σχετικά με το θέμα των

συγχρονικών και διαχρονικών συσχετίσεων της κλίμακας EDSS με τη νόσηση, να οφείλονται και στον παράγοντα φύλο σε σχέση με τον παράγοντα ηλικία και τη διαφορετική σύνθεση των δειγμάτων ως προς τους παράγοντες αυτούς.

Στην παρούσα μελέτη δεν κρίθηκε λειτουργική η επεξεργασία των νοητικών μεταβλητών με βάση το φύλο, λόγω του περιορισμένου αριθμού συμμετεχόντων (N=69). Ο παράγοντας ηλικία έχει ελεγχθεί είτε με τη χρήση z τιμών είτε με τον έλεγχο μερικών συσχετίσεων.

### Δείκτης κλινικής αναπηρίας–EDSS συγχρονικές συσχετίσεις

Στο συγχρονικό πλέον μέρος της παρούσας μελέτης, στην τελική αξιολόγηση, διαπιστώνεται σημαντική συσχέτιση του δείκτη σωματικής αναπηρίας με την επίδοση στη δοκιμασία ταχύτητας επεξεργασίας πληροφοριών/οπτικοκινητικής συνεργίας (SDMT), τη δοκιμασία οπτικοκινητικής ανίχνευσης /προσοχής (TMTA), τη δοκιμασία ενεργού μνήμης με ρυθμό παράθεσης αριθμών 3 δευτερόλεπτα (PASAT 3), ταχύτητας λεκτικής ροής με σημασιολογική υπόδειξη (WLGsc), τη δοκιμασία αναστολής αυθόρμητων αποκρίσεων (SNST), και της δοκιμασίας λεκτικής μάθησης (εισαγωγή στη βραχυπρόθεσμη μνήμη SRT-LTS και λεκτική εκμάθηση/κωδικοποίηση SRT-CLTR) .Παρατηρείται δηλαδή συσχέτιση του δείκτη σωματικής αναπηρίας με επιτελικές λειτουργίες και λειτουργίες μάθησης λεκτικών πληροφοριών.

Η δοκιμασία PASAT έχει βρεθεί να συσχετίζεται με την κλίμακα σωματικής αναπηρίας, χωρίς όμως να είναι σημαντικός προβλεπτικός παράγοντας για αυτήν σε σχετική συγχρονική μελέτη (Hoogervorst et al.,2002), σε αντίθεση με την συγχρονική επίσης μελέτη των Leach et al., (2022). Σημαντική συσχέτιση της λεκτικής μάθησης και ανάκλησης με την κλίμακα σωματικής αναπηρίας παρατηρείται επίσης στην συγχρονική μελέτη των Nabavi et al.,( 2016).

Πριν από 20 χρόνια, μια συστηματική ανασκόπηση κατέληξε πως η κλίμακα EDSS επιδρά σημαντικά σε όλα σχεδόν τα αποτελέσματα των νευροψυχολογικών δοκιμασιών (Lynch et al., 2005). Σε πιο πρόσφατη βιβλιογραφία, αναφέρονται αρκετές μελέτες που υποστηρίζουν τη συσχέτιση αυτή (Amato et al., 2019; Bsteh et al., 2016; de Caneda & Vecino, 2016; Dekker et al., 2019; Drew et al., 2008; Patti et al., 2009; Potagas et al 2008 ;Sadigh-Eteghad et al., 2021). Σε τρεις από αυτές τις μελέτες (Amato 2019; Patti 2009; Sadigh, 2021) αναφέρεται επίσης υψηλότερη τιμή του μέσου όρου της κλίμακας σωματικής αναπηρίας ειδικά για τους ασθενείς με

νοητικές διαταραχές, είτε αυτό διερευνάται με συσχετίσεις, είτε με συγκρίσεις μέσω των όρων μεταξύ των ομάδων των συμμετεχόντων βάσει της νοητικής τους επίδοσης.

Πάντως, με βάση τα σχετικά αποτελέσματα των Bsteh et al. (2016) φαίνεται πως η συσχέτιση μεταξύ νοητικής επίδοσης και EDSS είναι σημαντική συστηματικότερα, στην περίπτωση υψηλών βαθμολογιών της κλίμακας, δηλαδή στην περίπτωση σοβαρής σωματικής αναπηρίας. Τα συμπεράσματα αυτά αποκτούν μεγάλη ισχύ καθώς συγκεντρώθηκε πληθυσμός 793 ασθενών που διακρίθηκαν σε κατηγορίες ανάλογα με τη βαθμολόγησή τους στην κλίμακα EDSS.

### Δ.3.2. Διάρκεια Νόσου-συσχετίσεις

Οι συγχρονικές συσχετίσεις της διάρκειας νόσου με τους νοητικούς τομείς (z τιμές για τον έλεγχο της ηλικίας), δεν είναι σημαντικές στη μελέτη μας. Όμοια είναι και τα αποτελέσματα των Beatty, Goodkin, Etsgaard, D., & Monson, N. (1990), των Heled et al. (2019) και των Prakash et al. (2008). Πιο πρόσφατα, οι Alexandra et al. (2020) εστιάζουν ειδικά στη συσχέτιση της ηλικίας και της διάρκειας της νόσου με τη νοητική επίδοση σε ασθενείς με ΣκΠ, με έλεγχο όλων των παρεμβαλλόμενων παραγόντων (διάθεση, κόπωση, υπότυπος). Τα αποτελέσματα υποδεικνύουν μικρή συσχέτιση της διάρκειας νόσου με την ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών/οπτικοκινητική συνεργία και την ενεργό μνήμη (Symbol Digit Modalities Test -SDMT, Paced Auditory Serial Addition Test -PASAT-3). Αντίθετα, η ηλικία συσχετίζεται σημαντικά με όλες τις νοητικές λειτουργίες.

Η διερεύνηση της συσχέτισης της διάρκειας νόσου με τις νοητικές λειτουργίες αναδεικνύεται σαφέστερα με τις διαχρονικές μελέτες που παρεμβάλλουν μεγάλο διάστημα μεταξύ των αξιολογήσεων. Όπως προαναφέρθηκε, οι περισσότερες, συμπεριλαμβάνοντας και τα δεδομένα από την παρούσα μελέτη, βρίσκουν σχετικά αργό ρυθμό ήπιας διαχρονικής επιδείνωσης ή/και καμία επιδείνωση. Οι συγκεκριμένες λειτουργίες που επηρεάζονται σημαντικά από το χρόνο, είναι η ταχύτητα επεξεργασίας/οπτικοκινητική συνεργία και η ενεργός μνήμη για τους Scwhid et al., η λεκτική μάθηση/μνήμη, ενεργός μνήμη, ταχύτητα επεξεργασίας/οπτικοκινητική συνεργία και οπτικοχωρικές/κατασκευαστικές ικανότητες για τους Strober et al. και, μεμονωμένα, η λεκτική ανάκληση για την παρούσα μελέτη (Katsari et al., 2020). Η μελέτη των Amato et al., (2001) βρίσκει σημαντική επιδείνωση σε όλες τις νοητικές λειτουργίες. Η επιδείνωση της επίδοσης σε δοκιμασίες που ελέγχουν την ταχύτητα

επεξεργασίας και τις επιτελικές λειτουργίες, που εμφανίζεται ως κοινό χαρακτηριστικό σε τρεις από τις τέσσερις αυτές διαχρονικές μελέτες, συμφωνεί με τα αποτελέσματα για τη συσχέτιση της διάρκειας νόσου με τις συγκεκριμένες νοητικές λειτουργίες στις προαναφερθείσες συγχρονικές μελέτες.

Επίσης, οι τρεις από τις διαχρονικές μελέτες με διάστημα επανεκτίμησης πάνω από 10 έτη, συγκλίνουν ως προς τη διαφορική πορεία συν τω χρόνω των ασθενών βάσει της αρχικής τους επίδοσης, έστω και σε περιορισμένο αριθμό δοκιμασιών: Οι ασθενείς με καλύτερη νοητική επίδοση κατά την αρχική αξιολόγηση παρουσιάζουν μεγαλύτερη επιδείνωση.

Αυτό υποδεικνύει μια πιθανή, μη γραμμική διαχρονική πορεία, των νοητικών επιδόσεων, σε σχέση με τη διάρκεια της νόσου, γεγονός που πιθανώς ερμηνεύει τις διαφορές στα αποτελέσματα των προηγούμενων μελετών για τη συσχέτιση της διάρκειας νόσου και των νοητικών μεταβλητών. Συνεπώς, προτείνεται ο έλεγχος παρεμβαλλόμενων παραγόντων, (όπως η νοητική επίδοση κατά την έναρξη νόσου, ο πιθανός διαφορετικός ρυθμός μεταβολής των διαφορετικών νοητικών λειτουργιών, το φύλο), για την καλύτερη διερεύνηση της συσχέτισης.

### Δ.3.3. Ηλικία έναρξης της νόσου-συσχετίσεις

Γνωρίζουμε πως η έναρξη της ΣκΠ τοποθετείται στις ηλικίες μεταξύ 20-40 ετών (Bermel, Rae-Grant & Fox, 2010), χωρίς όμως οι αποκλίσεις να είναι εξαιρετικά σπάνιες. Σε ό,τι αφορά την κλινική εξέλιξη της νόσου (χωρίς σε αυτήν να περιλαμβάνεται η νοητική κατάσταση), έχει βρεθεί ότι ασχέτως υποτύπου, υπάρχει θετική συσχέτιση ανάμεσα στην ηλικία έναρξης της νόσου και την κλινική επιδείνωση (Confavreux and Vukusic, 2006). Δηλαδή, όσο μικρότερη είναι η ηλικία έναρξης της νόσου, τόσο μικρότερη είναι η ηλικία όπου ο ασθενής πληροί τα κριτήρια για κλινικό ορόσημο αναπηρίας. Δυο άλλες μελέτες επίσης (Scalfari et al, 2011; Tremlett et al., 2008) διαπιστώνουν πως ειδικά για την υποτροπιάζουσα διαλείπουσα μορφή, η συχνότητα εμφάνισης ώσεων ήταν μεγαλύτερη για αυτούς που νόσησαν σε μεγαλύτερη ηλικία. Αντίθετα, οι Cierny et al., (2017) αναφέρουν πως η κλινική επιδείνωση είναι ταχύτερη, όσο μεγαλύτερη είναι η ηλικία έναρξης. Σε ό,τι αφορά τη νόσηση, η συγχρονική μελέτη των Amato et al. (2019) για τους παράγοντες κινδύνου σχετικά με την εκδήλωση νοητικών διαταραχών στην ΣκΠ υποστηρίζει πως η ηλικία έναρξης είναι σημαντικά μεγαλύτερη στην ομάδα των ασθενών με νοητικά ελλείμματα.

Στην παρούσα μελέτη, τα αποτελέσματα είναι αντίθετα με αυτά των Amato et al.,(2019): Συγκεκριμένα στην παρούσα μελέτη διαπιστώνεται σημαντική θετική συσχέτιση της ηλικίας έναρξης νόσου με την διαχρονική μεταβολή της λεκτικής ανάκλησης. Η συσχέτιση είναι θετική: Όσο μεγαλύτερη είναι η ηλικία έναρξης, τόσο μεγαλύτερη (θετικό πρόσημο) αριθμητική τιμή λαμβάνει στην μεταβλητή «νοητική μεταβολή». Λόγω ορισμού της μεταβολής (τύπος της αφαίρεσης), αρνητικό πρόσημο υποδεικνύει επιδείνωση. Αυτό σημαίνει πως όσο μεγαλύτερη είναι η ηλικία έναρξης τόσο πιο πιθανή είναι η θετική τιμή στη μεταβλητή μεταβολή λεκτικής ανάκλησης, και όσο πιο μικρή είναι η ηλικία έναρξης τόσο πιο μικρή (αρνητική) θα είναι η τιμή στη μεταβλητή μεταβολή λεκτικής ανάκλησης κατά την τελική αξιολόγηση, υποδεικνύοντας επιδείνωση. Η διαφορά με την μελέτη των Amato et al, πιθανώς έχει να κάνει με διαφορές στη σύσταση του δείγματος (στη μελέτη τα Amato et al., αποτελείται από ασθενείς με υποτροπιάζουσα διαλείπουσα μορφή, και με προϊούσα μορφή της νόσου).

Τα αποτελέσματά μας ερμηνεύονται καλύτερα από τα αντίστοιχα αποτελέσματα των Smestad et al., (2010), που συγκεντρώνουν δεδομένα 121 ασθενών από 30 έτη, και διαπιστώνουν ότι η νεότερη ηλικία έναρξης συσχετίζεται με την παρουσία νοητικών ελλειμμάτων.

Οι Bogdanova et al. (2020) βρήκαν πως η ηλικία έναρξης της νόσου είχε μεγαλύτερη συσχέτιση με ελλειμματική επίδοση στις γλωσσικές και επιτελικές ικανότητες στην ομάδα έναρξης νόσου κατά την παιδική ηλικία (5-8 ετών), από την ομάδα έναρξης νόσου κατά την εφηβική ηλικία. Βέβαια, η έναρξη της νόσου κατά την παιδική ή/και εφηβική ηλικία πιθανώς δρα με αρκετά διαφορετικό τρόπο, ώστε οι παρατηρήσεις σχετικά με τη νοητική συμπεριφορά να μην επιτρέπουν τη γενίκευση του υπό παρατήρηση φαινομένου σε ενήλικες: στην περίπτωση της έναρξης της νόσου κατά την παιδική ηλικία, η παρουσία των κρίσιμων περιόδων για την ανάπτυξη συγκεκριμένων λειτουργιών κάνει τη διαδικασία πιο σύνθετη, αφού οι βλάβες τροποποιούν την προκαθορισμένη αναπτυξιακή διαδικασία του ΚΝΣ.

Τέλος, για μια πιο αποτελεσματική διερεύνηση της επίδρασης της ηλικίας έναρξης της νόσου στη νόηση είναι σημαντικό να διερευνηθούν παρεμβαλλόμενοι παράγοντες όπως η συχνότητα των ώσεων καθ' όλη τη διάρκεια της νόσου, και πιθανώς το φύλο, στο πλαίσιο της προαναφερθείσας διαφοροποιητικής συσχέτισής του με την κλίμακα σωματικής αναπηρίας.

#### Δ.3.4. Κόπωση-συγχρονικές συσχετίσεις

Η εννοιολογική δομή της κόπωσης μπορεί να διακριθεί σε κινητική, ψυχοκοινωνική και νοητική (Fisk et al., 1994). Η νοητική κόπωση δυσχεραίνει την καθημερινότητα όπως και η κινητική κόπωση. Αναφέρονται ποικίλες κλίμακες αξιολόγησης της υποκειμενικής κόπωσης, όπως η Fatigue Severity Scale (FSS) (Krup et al., 1989), η Fatigue Impact Scale (FIS) (Fisk et al., 1994), η Modified Fatigue Impact Scale (MFIS) (Haselkorn et al., 2005), και η Fatigue Scale for Motor and Cognitive Functions (FSMC) (Penner et al., 2009). Οι κλίμακες είναι πολυπαραγοντικές και αξιολογούν τις διαφορετικές διαστάσεις της κόπωσης, βάσει της υποκειμενικής εμπειρίας του εξεταζόμενου. Ωστόσο, η υποκειμενική αξιολόγηση (χρήση κλίμακας αυτοαναφοράς Likert) προκύπτει από αναδρομικές δηλώσεις και έτσι είναι ευαίσθητη στην επίδραση της τρέχουσας κατά την αξιολόγηση διάθεσης και επιρρεπής σε ψυχομετρικά λάθη, όπως η παλινδρόμηση στον μέσο όρο (Fienne et al., 2018).

Για πιο ολοκληρωμένη κλινική διάγνωση της νοητικής κόπωσης είναι σημαντική μια αντικειμενικά μετρήσιμη επίδραση της κόπωσης στη λειτουργικότητα των εξεταζόμενων: όπως αναφέρεται και στην εισαγωγή, ειδικά η αντικειμενική νοητική κόπωση, μπορεί να αξιολογηθεί ως «αδυναμία διατήρησης επαρκούς νοητικής επίδοσης σε υπό εκτέλεση έργο, ως αποτέλεσμα προηγούμενης σημαντικής και παρατεταμένης νοητικής προσπάθειας, για την ολοκλήρωση ενός αμέσως προηγούμενου δύσκολου νοητικού έργου. Αυτή η παρατεταμένη νοητική προσπάθεια έχει ως συνέπεια η επίδοση στην υπό εκτέλεση νοητική δραστηριότητα να είναι χαμηλότερη και πιο ευμετάβλητη από την πραγματική βέλτιστη ικανότητα του εξεταζόμενου» (Holtzer et al., 2010). Δηλαδή, με βάση αυτή την περιγραφή, η νοητική κόπωση μπορεί να οριστεί λειτουργικά ως «η καταμέτρηση της επιδείνωσης της επίδοσης σε αντικειμενική νοητική μέτρηση μετά την εκτέλεση παρατεταμένου και απαιτητικού νοητικού έργου». Συνεπώς, η λειτουργική εφαρμογή αυτού του ορισμού απαιτεί την καταμέτρηση της επίδοσης σε ένα αντικειμενικό νοητικό έργο σε δυο χρονικές στιγμές (πριν και μετά την εκτέλεση παρατεταμένου και απαιτητικού νοητικού έργου).

Στην παρούσα μελέτη χορηγήθηκε η κλίμακα υποκειμενικής αξιολόγησης της κόπωσης MFIS που συνήθως χρησιμοποιείται στην κλινική καθημερινότητα, η οποία περιλαμβάνει τη διακριτή διάσταση της νοητικής κόπωσης. Ωστόσο, ο μικρός αριθμός συμμετεχόντων που αξιολογήθηκε με την κλίμακα MFIS (48 από τους 69 συμμετέχοντες) δεν επιτρέπει την ομαδοποίηση των συμμετεχόντων βάσει επιπλέον διαστάσεων της κόπωσης. Συνεπώς οι συσχετίσεις των νευροψυχολογικών δοκιμασιών έγιναν με τον συνολικό δείκτη κόπωσης της κλίμακας MFIS, όπως έχει σταθμιστεί στον ελληνικό πληθυσμό (Bakalidou et al., 2014).

Στην παρούσα μελέτη, η μεταβλητή «κόπωση» ως συνολικός βαθμός της κλίμακας φαίνεται να συσχετίζεται σημαντικά με όλες σχεδόν τις νοητικές λειτουργίες. Ο μέσος όρος της κλίμακας κόπωσης, υποδεικνύει μέτριο βαθμό κόπωσης (M.O.=32,24).

Οι περισσότερες μελέτες συσχετίζουν την κόπωση με την ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών: Οι Andreasen et al. (2015), των Diamond, et al. (2008), και των Yigit, et al. (2020) που περιγράφουν σημαντική συσχέτιση των μετρήσεων της υποκειμενικής κόπωσης (ως συνολική διάσταση) με δοκιμασίες επεξεργασίας πληροφοριών. Οι συσχετίσεις είναι αρνητικές: δηλαδή όσο αυξάνεται η κόπωση μειώνεται η νοητική επίδοση, και αφορούν μόνο την τελική αξιολόγηση. Η καταγραφή μόνο συγχρονικών συσχετίσεων στην παρούσα μελέτη οφείλεται στην απουσία της μέτρησης κόπωσης από το πρωτόκολλο της αρχικής αξιολόγησης.

Ειδικά για τη συσχέτιση των επιτελικών λειτουργιών με την κόπωση, πρόσφατη μελέτη σχεδίασε ένα έργο διπλής δραστηριότητας (dual task paradigm): χρησιμοποίησε ένα έργο καθυστερημένης αναγνώρισης αντικειμένου (computerized Delayed Item Recognition task), όπου παρεμβάλλονταν ένα έργο αξιολόγησης εύρους άμεσης μνήμης αριθμών (digit span) ως προφορικό ερέθισμα. Κάθε δοκιμή του έργου καθυστερημένης αναγνώρισης αποτελούνταν από μια σειρά δοκιμών παρουσίασης των νέων ερεθισμάτων, ένα χρονικό διάστημα διατήρησης των ερεθισμάτων και μια σειρά παρουσίασης των υπό αναγνώριση ερεθισμάτων. Τα ερεθίσματα αποτελούνταν από 450 διαφορετικά καμπυλοειδή σχήματα και το κάθε σχήμα παρουσιαζόταν μόνο μια φορά στον κάθε συμμετέχοντα. Υπήρχαν 4 πειραματικά μέρη, το καθένα από τα οποία αποτελούνταν από 10 δοκιμές, με 5 σωστά και 5 λάθος παρουσιαζόμενα ερεθίσματα. Το σύνολο των δοκιμών ήταν 40 για τον κάθε συμμετέχοντα, ο οποίος έπρεπε να αποφασίσει αν το ερέθισμα που παρουσιαζόταν στην κάθε δοκιμή περιλαμβανόταν στην αρχική παρουσίαση (προ του παρεμβαλλόμενου χρονικού

διαστήματος). Ανάλογα με την απόφαση πατούσε διαφορετικό κουμπί, όσο πιο γρήγορα ήταν δυνατόν. Το έργο παρεμβολής αποτελούνταν από την προφορική παρουσίαση και τη λεκτική ανάκληση διαφορετικών σειρών από αριθμούς (auditory digit span). Οι συμμετέχοντες έπρεπε να επαναλαμβάνουν τους αριθμούς ακριβώς με τη σειρά που είχαν παρουσιαστεί. Η χρονική στιγμή που γινόταν η προφορική παρουσίαση της κάθε σειράς από αριθμούς ελεγχόταν από το σχετικό πρόγραμμα στον υπολογιστή και λάμβανε χώρα τόσο κατά τη διάρκεια της αρχικής παρουσίας των οπτικών ερεθισμάτων του έργου, όσο και κατά τη διάρκεια διατήρησης αλλά και αναγνώρισής τους. Το έργο διπλής δραστηριότητας σχεδιάστηκε για την αξιολόγηση των επιτελικών λειτουργιών, και διαπιστώθηκε πως οι ασθενείς με ΣκΠ παρουσίασαν μεγαλύτερο χρόνο αντίδρασης και λιγότερο ακριβείς αποκρίσεις από την ομάδα των υγιών. Επίσης, σύμφωνα με τα αποτελέσματα, η κόπωση (όπως καταγράφεται ως συνολική βαθμολόγηση σε σχετική κλίμακα υποκειμενικής αξιολόγησης) ήταν σημαντικός παράγοντας πρόβλεψης της επίδοσης σε αυτό το έργο μόνο για τους ασθενείς με ΣκΠ. Στην ομάδα των υγιών δεν παρουσιαζόταν αυτή η συσχέτιση. Εντούτοις, αναφέρονται και μελέτες με δείγμα από ασθενείς όλων των υποτύπων, που τα αποτελέσματά τους δεν περιγράφουν σημαντική συσχέτιση μεταξύ (υποκειμενικής καταγραφής) κόπωσης και νόησης, για κανένα νοητικό τομέα (Golan et al., 2017). Επίσης, σε ασθενείς με μεμονωμένο κλινικό σύνδρομο δεν διαπιστώνεται σημαντική συσχέτιση μεταξύ των υποκειμενικών μετρήσεων κόπωσης και των νευροψυχολογικών δοκιμασιών (Baysal et al., 2014).

#### Δ.3.5. Κατάθλιψη-συγχρονικές συσχετίσεις

Η συννοσηρότητα ψυχιατρικών και νοητικών διαταραχών με την εκδήλωση της ΣκΠ έχει αναφερθεί από την πρώτη περιγραφή της νόσου τον 19<sup>ο</sup> αιώνα (Charcot, 1868, in Marie et al., 2015). Υπάρχουν δυο διαφορετικές οπτικές για να προσεγγίσει κανείς τα ψυχιατρικά συμπτώματα στην ΣκΠ: ως συμπτώματα της ίδιας της νόσου ή ως συνυπάρχουσα ψυχιατρική διαταραχή (εφόσον πληρείται ο αριθμός και ο συνδυασμός συγκεκριμένων συμπτωμάτων). Οι πιο συνήθεις ψυχιατρικές διαγνώσεις στους ασθενείς με ΣκΠ είναι η κατάθλιψη, οι αγχώδεις διαταραχές και οι διαταραχές ύπνου (Bamer et al., 2008; Marie et al., 2015), οι οποίες επηρεάζουν και την ποιότητα ζωής (Fruehwald et al., 2001) περισσότερο από ό,τι η ίδια η σωματική αναπηρία (Janssens et al., 2003). Μάλιστα, βρέθηκε σημαντική συσχέτιση μεταξύ ήπιας κατάθλιψης και ανεργίας ακόμα και σε δείγμα με καλοήθη ΣκΠ



(benign MS) (Glad et al., 2012). Βέβαια, πρέπει να λαμβάνονται υπόψιν κάποια μεθοδολογικά ζητήματα (Marie et al., 2015): συνήθως ο πληθυσμός της εκάστοτε μελέτης για ασθενείς με ΣκΠ αφορά ασθενείς από κλινικές ενώ οι ασθενείς από τον γενικό πληθυσμό που δεν χρειάζεται να επισκέπτονται νοσοκομεία υπό εκπροσωπούνται. Επίσης, η αξιολόγηση της καταθλιπτικής διάθεσης γίνεται με διαφορετικές μεθόδους (διαφορετικές κλίμακες και ερωτηματολόγια) και έτσι το ποσοστό που προκύπτει από την κάθε μελέτη καταγράφει λίγο διαφορετική συμπτωματολογία (π.χ. οι κλίμακες που περιγράφουν αρκετά σωματικά συμπτώματα, όπως το αίσθημα της κόπωσης, πιθανόν να μεγεθύνουν το βαθμό της κόπωσης και της καταθλιπτικόμορφης διάθεσης στους ασθενείς με ΣκΠ ).

Η κατάθλιψη φαίνεται να είναι συνηθέστερη στα αρχικά στάδια της νόσου (Zabat et al., 2005) και σχετίζεται με τις ώσεις (Moore et al., 2012). Επίσης, υπάρχει αλληλοεπικάλυψη ανάμεσα στην καταθλιπτικόμορφη συμπτωματολογία και τα συμπτώματα που είναι άμεσα συσχετιζόμενα με την ΣκΠ, κυρίως την κόπωση και τις διαταραχές ύπνου. Το φαινόμενο αυτής της αλληλοεπικάλυψης δημιουργεί προβληματισμό σχετικά με θέματα εγκυρότητας της διάγνωσης των συνδρόμων αυτών και δυσκολίες στον ορισμό της συννοσηρότητας (Feinstein et al., 2014).

Η πιο επικίνδυνη συνέπεια της κατάθλιψης είναι η αυτοκτονία: η πιθανότητα ο ασθενής με ΣκΠ να διαπράξει αυτοκτονία είναι μεγαλύτερη 5 έτη μετά τη διάγνωση της νόσου (Brenner et al., 2016). Πάνω από το 50% των αυτοκτονιών διαπράττονται σε αυτό το χρονικό διάστημα. Ο αυτοκτονικός ιδεασμός στην ΣκΠ σχετίζεται με τη βαρύτητα της νόσου, την ποιότητα ζωής, το φύλο (είναι υψηλότερος στους άνδρες) και την οικογενειακή κατάσταση (είναι υψηλότερος στους άγαμους) (Dickstein et al., 2015).

Το ερωτηματολόγιο BDI και η κλίμακα HADS έχουν ελεγχθεί ως προς τη διαγνωστική τους εγκυρότητα και χρησιμοποιούνται για τη βαρύτητα των καταθλιπτικόμορφων συμπτωμάτων σε ασθενείς με ΣκΠ (Fischer et al., 2015; Patten et al., 2015).

#### Δ.3.5.1. Κατάθλιψη και βλάβες ΚΝΣ

Το ερώτημα αν η κατάθλιψη σχετίζεται με συγκεκριμένες βλάβες στο ΚΝΣ στην ΣκΠ είναι σημαντικό για την κατανόηση και αντιμετώπισή της στο πλαίσιο της νόσου. Αρχικά, σε ένα μικρό δείγμα 37 ασθενών βρέθηκε πως όσοι από αυτούς είχαν βλάβες πέραν του νωτιαίου μυελού παρουσίαζαν καταθλιπτικόμορφα συμπτώματα (Rabins et al., 1986). Συνοπτικά πάντως, οι παλιότερες

απεικονιστικές μελέτες φαίνεται να συγκλίνουν ως προς τη συσχέτιση καταθλιπτικών εκδηλώσεων με βλάβες στην άνω κροταφοβρεγματική περιοχή του αριστερού ημισφαιρίου (Feinstein et al., 2004; Pujol et al., 1997; Ron et al., 1989; Zorzon et al., 2001).

Σε πιο πρόσφατες μελέτες, η εκδήλωση της κατάθλιψης σχετίζεται με σημαντικά μικρότερο όγκο του ιππόκαμπου στην ΣκΠ (Kiy et al., 2011). Πρόσφατες τεχνικές που χρησιμοποιούν τη μέθοδο Απεικόνισης Τανυστή Διάχυσης (DTI) βρίσκουν ότι οι ασθενείς με κατάθλιψη και ΣκΠ παρουσιάζουν βλάβες στην φυσιολογικώς εμφανιζόμενη λευκή και φαιά ουσία (Feinstein et al., 2010) και ειδικά στο προσαγωγείο, την αγκιστροειδή δεσμίδα και την ψαλίδα (Hassan et al., 2019). Επίσης, με τεχνικές λειτουργικής απεικόνισης, αναφέρονται πρότυπα διαφοροποιημένης ενεργοποίησης και λειτουργικής συνδεσιμότητας στις μεταιχμιακές περιοχές σε ασθενείς με κατάθλιψη και ΣκΠ (Ricelli et al., 2016).

Πάντως, παρά την πιθανή συμβολή της νευροπαθολογίας στην εκδήλωση διαταραχών διάθεσης στην ΣκΠ, είναι σημαντική η συμβολή των ψυχοκοινωνικών παραγόντων. Δηλαδή η διάθεση επηρεάζεται σημαντικά όταν διαταράσσεται η καθημερινή σωματική λειτουργία και η αυτονομία του πάσχοντος (Dennis et al., 1993), όταν δεν υπάρχει ψυχοκοινωνικό πλαίσιο στήριξης και όταν η έδρα ελέγχου(βλ εισαγωγή) αποδίδεται σε εξωτερικούς παράγοντες(Arnett et al., 1999; 2008).

#### Δ.3.5.2 Αγχώδης και καταθλιπτική συμπτωματολογία

Η συνήθης υψηλή συννοσηρότητα αγχωδών εκδηλώσεων και κατάθλιψης θα μπορούσε να είναι γεγονός και στην περίπτωση της ΣκΠ. Ωστόσο, η συνύπαρξή τους στο πλαίσιο αυτό δεν έχει μελετηθεί εκτενώς. Σε σχετική μελέτη (Smith et al., 2000), βρέθηκε ότι το 34% του δείγματος των 88 ασθενών εκδήλωναν υψηλές τιμές άγχους. Όμοια είναι τα ποσοστά και στη μελέτη των Janssens et al. (2003). Υψηλές τιμές άγχους (μ.όρος 18 στην κλίμακα HADS, που έχει ως cut off το 10) αναφέρονται και στη μελέτη των Zorzon et al. (2001) για τη διερεύνηση των συναφειών στην κατάθλιψη και το άγχος σε ασθενείς με ΣκΠ.

Ένας μικρός αριθμός μελετών αναδεικνύει την πιθανότητα η αγχώδης συμπτωματολογία να παρουσιάζεται με μεγαλύτερη συχνότητα από αυτήν της κατάθλιψης (Feinstein et al., 1999; Korostil et al., 2007). Σχετικά με τις ειδικές αγχώδεις διαταραχές, ο

ισόβιος επιπολασμός της διαταραχής πανικού, της ιδεοψυχαναγκαστικής διαταραχής, και της γενικευμένης αγχώδους διαταραχής βρέθηκε να είναι τρεις φορές μεγαλύτερος από αυτόν του γενικού πληθυσμού (Korostil et al., 2007).

Μεθοδολογικό μειονέκτημα των προσπαθειών αυτών είναι πως, όπως και στην αξιολόγηση των καταθλιπτικόμορφων συμπτωμάτων, ελέγχονται ασθενείς που προέρχονται μεμονωμένα από κλινικές, αγνοώντας έτσι τη σχετική αξιολόγηση των ασθενών από το γενικό πληθυσμό. Επίσης, σε ό,τι αφορά τη διάσταση του άγχους, συνήθως δεν γίνεται κάποια κατηγοριοποίηση σε αγχώδεις διαταραχές αλλά απλή καταμέτρηση συμπτωμάτων άγχους. Αντίθετα, σε ό,τι αφορά τη διάσταση της διάθεσης, πέραν της καταμέτρησης της καταθλιπτικόμορφης συμπτωματολογίας με τις ειδικές κλίμακες, η διαδικασία παροχής ολοκληρωμένης διάγνωσης πιθανής κατάθλιψης στο πλαίσιο της ΣκΠ είναι πιο συχνή και στην κλινική και στην ερευνητική πρακτική.

#### Δ.3.5.3. Κατάθλιψη και νοητικές διαταραχές

Όπως συμβαίνει και με την κόπωση, η σχέση της κατάθλιψης με τη νοητική κατάσταση είναι ασαφής, με τις παλιότερες μελέτες να αναφέρουν πιο συστηματικά ευρήματα που στηρίζουν την έλλειψη συσχέτισης της κατάθλιψης με τη νοητική επίδοση στην ΣκΠ. Συγκεκριμένα, ο Rao, το 1995, τόνισε πως από τις έως τότε μελέτες συνάγεται ότι τα καταθλιπτικόμορφα συμπτώματα δεν συσχετίζονται με τη νοητική επίδοση στη ΣκΠ και δεν αποτελούν αιτιακό παράγοντα για την εκδήλωση νοητικών ελλειμμάτων (Rao, 1995). Στο ίδιο συμπέρασμα καταλήγουν στην ανασκόπησή τους και οι Brassington & Martch (1998).

Γνωρίζοντας από τη βιβλιογραφία τη σημαντική συσχέτιση της κατάθλιψης με τη νοητική επίδοση σε πληθυσμούς με διάγνωση κατάθλιψης φαίνεται δύσκολο να ερμηνευθεί η έλλειψη συσχέτισης μεταξύ της κατάθλιψης και της νοητικής επίδοσης στην ΣκΠ, (Elliot 1998; Shenal et al., 2003). Αφού όσοι πάσχουν από κατάθλιψη, (χωρίς συνοδό πρόσθετη διάγνωση βλάβης του ΚΝΣ), εκδηλώνουν νοητικές δυσκολίες που σχετίζονται με την κατάθλιψη, γιατί αυτό να μην ισχύει και για τους ασθενείς με ΣκΠ; Οι Damaree & De Luca (2003) υποστηρίζουν ότι η συσχέτιση μεταξύ της νόησης και της διαταραχής της διάθεσης στην ΣκΠ εκδηλώνεται με σημαντικής βαρύτητας κατάθλιψη και εκδηλώνεται κυρίως σε δοκιμασίες που ελέγχουν σύνθετο και απαιτητικό έργο, όπως είναι οι διεργασίες που υποστηρίζουν την ενεργό μνήμη, τη σύνθετη προσοχή και την ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών. Όμοια, οι Arnet et al. (1999, 2001, 2002) βρίσκουν επίσης πως στην ΣκΠ οι λειτουργίες που απαιτούν περισσότερους

νοητικούς πόρους (προσοχή, επιτελικές λειτουργίες, ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών) είναι αυτές που επηρεάζονται από τη διάθεση και όχι οι αυτοματοποιημένες δραστηριότητες ρουτίνας.

Σε μερικές μελέτες, ακόμα και μετά το 2000, δεν διαπιστώνεται συσχέτιση μεταξύ διάθεσης και νοητικών λειτουργιών (Mohr et al., 2001; Moller et al., 2004, Potagas et al., 2008). Ωστόσο, σε πιο πρόσφατες μελέτες διαπιστώνεται σημαντική αντίστροφη συσχέτιση της καταθλιπτικής διάθεσης με την ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών καθώς επίσης και του άγχους κυρίως με τη λεκτική μάθηση και δευτερευόντως με την ενεργό μνήμη και την ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών (Leavitt, et al., 2020; Yigit, et al., 2020; Whitehouse et al., 2019).

Στην παρούσα μελέτη δεν διαπιστώνεται σημαντική συσχέτιση μεταξύ συμπτωμάτων κατάθλιψης (όπως περιγράφονται στην κλίμακα BDI) και της νοητικής επίδοσης. Τα αποτελέσματα αυτά φαίνεται να συμφωνούν με το ερμηνευτικό πλαίσιο των θέσεων των Damaree & De Luca (2003): Η συγκεκριμένη μελέτη διαπιστώνει σημαντικές συσχετίσεις μόνο μεταξύ υψηλότερου δείκτη κατάθλιψης ( $BDI > 16$ ) με την δοκιμασία PASAT και SRT. Οι περισσότεροι συμμετέχοντες στην μελέτη μας δεν έχουν καταθλιπτικά συμπτώματα υψηλής βαρύτητας (μ.Ο.  $BDI = 10.9$ ). Συγκεκριμένα, ο μέσος όρος της κλίμακας, που προκύπτει από το παρόν δείγμα δεν υποδεικνύει παρουσία κατάθλιψης. Επίσης, αν και στην συστοιχία υπάρχουν δοκιμασίες που καταμετρούν κοπιώδες νοητικό έργο (PASAT, SRTd), εντούτοις αρκετοί από τους ασθενείς δεν παρουσίασαν εκτεταμένες νοητικές διαταραχές, συνεπώς είναι πιθανόν οι δοκιμασίες αυτές να μην απαιτούν συστηματική επιστράτευση νοητικών πόρων σε μεγάλο μέρος του συγκεκριμένου δείγματος και έτσι να μην επηρεάζονται από τη διάθεση (Hartlage et al., 1993).

Σε ό,τι αφορά την κατάθλιψη στις διαχρονικές μελέτες με μεγάλο διάστημα επανεκτίμησης, δεν αναφέρονται σχετικά ευρήματα, εκτός από τη μελέτη των Amato et al. (2001) όπου διαπιστώνεται αύξηση της καταθλιπτικής συμπτωματολογίας συν τω χρόνω. Στην παρούσα διαχρονική μελέτη δεν πραγματοποιείται σχετική σύγκριση, καθώς δεν υπάρχει επαρκής αριθμός ασθενών που συμμετείχαν στην επανεκτίμηση οι οποίοι να έχουν καταγεγραμμένη αξιολόγηση της κατάθλιψης κατά την αρχική αξιολόγηση.

## Δ.4. Πρότυπα συσχετίσεων – μνήμη

### Δ.4.1. Λεκτική μνήμη

Η λεκτική μνήμη και, συγκεκριμένα, η λεκτική ανάκληση είναι η μόνη λειτουργία που παρουσίασε σημαντική επιδείνωση στο σύνολο του δείγματος κατά την τελική αξιολόγηση. Το εύρημα αυτό καθιστά σημαντική την περαιτέρω διερεύνηση της δομής της λειτουργίας αυτής: ποιες είναι οι νοητικές διεργασίες που «συνθέτουν» και υποστηρίζουν τη λειτουργία της λεκτικής μνήμης; Το ερώτημα αυτό έχει τεθεί αρκετά συχνά στη βιβλιογραφία (DeLuca et al., 1994). Στην παρούσα μελέτη έγινε προσπάθεια να διερευνηθούν αρχικά οι σημαντικές συσχετίσεις κάθε διεργασίας μνήμης με συγκεκριμένες νευροψυχολογικές δοκιμασίες της συστοιχίας BRBN. Βάσει των συσχετίσεων αυτών διερευνήθηκαν οι νοητικές μεταβλητές που υποστηρίζουν κάθε διεργασία μνήμης διακριτά για την αρχική και την τελική αξιολόγηση. Στη συνέχεια, ελέγχθηκε η πιθανή διαχρονική μεταβολή των νοητικών μεταβλητών που υποστηρίζουν τις διεργασίες μνήμης, ξεχωριστά για τη λεκτική και για την οπτικοχωρική μνήμη.

#### Δ.4.1.1. Προβλεπτικοί παράγοντες λεκτικής μνήμης, διαχρονική σύγκριση

Στην παρούσα μελέτη οι προβλεπτικοί παράγοντες που προσδιορίζουν τις διεργασίες λεκτικής μάθησης/μνήμης διερευνώνται με τη μέθοδο της πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης. Οι προβλεπτικοί παράγοντες που διερευνώνται προέρχονται από τις δοκιμασίες της συστοιχίας BRBN. Οι διεργασίες λεκτικής μνήμης που ορίζονται ως εξαρτημένες μεταβλητές (υπό πρόβλεψη) είναι η λεκτική κωδικοποίηση/εκμάθηση (CLTR), η λεκτική ανάκληση (SRTd), η διατήρηση λεκτικών πληροφοριών (Verbal retain) και το εύρος της βραχυπρόθεσμης λεκτικής μνήμης (first verbal trial). Ο ορισμός των προβλεπτικών παραγόντων γίνεται διακριτά για την αρχική και την τελική αξιολόγηση.

Η μέθοδος αυτή χρησιμοποιήθηκε σε δυο νευροψυχολογικές μελέτες:

- Στην διαχρονική μελέτη των Ferreira et al., (2017), για την πιθανή ανάδειξη διαφορετικών υποτύπων άνοιας τύπου Alzheimer, βάσει διακριτών συστηματικών μοτίβων ατροφίας του φλοιού σε σχέση με διακριτά μοτίβα διαταραχής μνήμης. Η προσπάθεια εντοπισμού και ορισμού των προτύπων διαταραχής της μνήμης έγινε μέσω μοντέλων γραμμικής

παλινδρόμησης με εξαρτημένες μεταβλητές διαφορετικές διεργασίες μνήμης, και ανεξάρτητες μεταβλητές κυρίως επιτελικές και γλωσσικές νοητικές ικανότητες, καθώς και κλινικές παραμέτρους.

- Στην διαχρονική μελέτη των Fuglestad, M. R. (2022), όπου διερευνήθηκε με τη μέθοδο του Γραμμικού Μοντέλου μεικτών επιδράσεων (Mixed Linear Model) η πιθανή συμβολή της ταχύτητας επεξεργασίας πληροφοριών κατά την αρχική αξιολόγηση, στην τελική νοητική επίδοση (συνολικός νοητικός δείκτης), και στην ελλειμματική τελική επίδοση (συνολικός νοητικός δείκτης) , 10 έτη μετά.

Στην παρούσα μελέτη, οι πιθανοί (νοητικοί και κλινικοί) προβλεπτικοί παράγοντες των διεργασιών λεκτικής μνήμης κατά την αρχική και τελική αξιολόγηση συγκρίνονται ακολούθως με τη μέθοδο του Γραμμικού Μοντέλου μεικτών επιδράσεων (Mixed Linear Model) λόγω των επαναλαμβανόμενων μετρήσεων, όπου ελέγχεται η αλληλεπίδραση αυτών. Ο σκοπός είναι να διερευνηθεί η πιθανή διαχρονική μεταβολή της συμβολής των νοητικών διεργασιών στις διακριτές διεργασίες μνήμης.

Η σύγκριση των διαχρονικών μεταβολών της συμβολής των νοητικών διεργασιών που προβλέπουν τις διεργασίες μνήμης μέσω των μεικτών γραμμικών μοντέλων είναι δυνατόν να γίνει με απλό έλεγχο της «ηλικίας κατά την αρχική αξιολόγηση», καθώς έχει βρεθεί πως με την αύξηση της ηλικίας οι συσχετίσεις των νοητικών λειτουργιών μεταξύ τους δεν μεταβάλλονται (Ferrer et al., 2005).

Οι διαφορές που προκύπτουν μεταξύ των δυο αξιολογήσεων σε ό,τι αφορά τους υπό διερεύνηση προβλεπτικούς παράγοντες που ορίζουν τις διεργασίες λεκτικής μνήμης στις δυο αξιολογήσεις δεν είναι στατιστικά σημαντικές, σύμφωνα με το μοντέλο: Συγκεκριμένα, η λεκτική κωδικοποίηση στην αρχική αξιολόγηση προβλέπεται από το εύρος της βραχυπρόθεσμης λεκτικής μνήμης και την (σύνθετη) ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών (SDMT) ενώ στην τελική αξιολόγηση προβλέπεται και από την οπτικοχωρική κωδικοποίηση/εκμάθηση και τον δείκτη σωματικής αναπηρίας (EDSS). Η λεκτική ανάκληση στην αρχική αξιολόγηση προβλέπεται από τη λεκτική κωδικοποίηση και την (σύνθετη) ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών (SDMT) ενώ στην τελική αξιολόγηση προστίθεται ως προβλεπτικός παράγοντας και το εύρος της άμεσης λεκτικής μνήμης. Η διατήρηση λεκτικών πληροφοριών στην αρχική αξιολόγηση προβλέπεται επίσης από τη λεκτική κωδικοποίηση και την (σύνθετη) ταχύτητα επεξεργασίας

πληροφοριών (SDMT) ενώ στην τελική αξιολόγηση προστίθεται ως προβλεπτικός παράγοντας και το εύρος της βραχυπρόθεσμης λεκτικής μνήμης. Οι διαφορές αυτές ωστόσο δεν είναι στατιστικά σημαντικές, σε ότι αφορά το βαθμό συμβολής της κάθε ανεξάρτητης μεταβλητής στην εξαρτημένη (διακριτές διεργασίες μνήμης) στην αρχική και τελική αξιολόγηση.

Η σύγκριση των ευρημάτων μας με αυτά των Sandry et al. (2019), ερμηνεύεται πιο αποτελεσματικά στο πλαίσιο της τελικής αξιολόγησης, όπου η διάρκεια της νόσου είναι σχετικά όμοια και στις δυο μελέτες. Επίσης, κοινό χαρακτηριστικό είναι ο μικρός αριθμός συμμετεχόντων με δευτεροπαθώς προιούσα μορφή (κατά την τελική αξιολόγηση), αν και στον πληθυσμό μας υπάρχει και ένας μικρός αριθμός ασθενών με μεμονωμένο κλινικό σύνδρομο, που δεν υπάρχουν στον πληθυσμό των Sandry et al. Οι Sandry et al. βρίσκουν πως σε ασθενείς με ΣκΠ που παρουσιάζουν διαταραχή λεκτικής μνήμης, η δυσχερής ικανότητα επεξεργασίας πληροφοριών συμβάλλει στη διαταραχή μνήμης και όχι το εύρος της βραχυπρόθεσμης μνήμης. Στον δικό μας πληθυσμό, στην ομάδα των ασθενών στην τελική αξιολόγηση, και το εύρος της βραχυπρόθεσμης μνήμης, και η σύνθετη ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών, και η εκμάθηση της λεκτικής πληροφορίας είναι σημαντικοί προβλεπτικοί παράγοντες της λεκτικής ανάκλησης. Ειδικά, το εύρος της βραχυπρόθεσμης λεκτικής μνήμης ερμηνεύει ένα ικανό μέρος της διακύμανσης των διεργασιών μνήμης των ασθενών κατά την τελική αξιολόγηση, και περισσότερο της ανάκλησης.

Στατιστικά σημαντική είναι η συμβολή της λεκτικής εκμάθησης/κωδικοποίησης και της (σύνθετης)ταχύτητας επεξεργασίας στην διατήρηση και την ανάκληση και για τις δυο αξιολογήσεις. Επομένως υποδεικνύεται ότι οι νοητικές λειτουργίες επεξεργασίας και κωδικοποίησης /εκμάθησης πληροφοριών παρουσιάζουν βραδύ ρυθμό στην τελική αξιολόγηση, επηρεάζοντας έτσι την ακόλουθη διαδικασία διατήρησης. Το εύρος της βραχυπρόθεσμης μνήμης (σε αντίθεση με την λεκτική εκμάθηση και την σύνθετη ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών) είναι εντός φυσιολογικού εύρους στην τελική αξιολόγηση και επομένως διαδραματίζει υποστηρικτικό ρόλο στη λεκτική μνήμη.

Τα ευρήματα αυτά από τη μελέτη μας δεν αφορούν ειδικά την ομάδα των ασθενών με διαταραχές λεκτικής μνήμης, όπως στη μελέτη των Sandry et al. (2019), αλλά την επίδοση λεκτικής μνήμης του συνόλου των συμμετεχόντων. Η ομαδοποίηση αυτή θα ήταν επισφαλής αφού θα περιόριζε το μέγεθος του δείγματος και, συνεπώς, τον αριθμό των συγκρίσεων που θα ήταν λειτουργικό να

γίνονται. Στο παρόν δείγμα οι 19 από τους 69 ασθενείς έχουν ελλειμματική επίδοση στον τομέα λεκτικής μνήμης κατά την τελική αξιολόγηση.

#### Δ.4.1.2. Προβλεπτικοί παράγοντες λεκτικής μνήμης-σύγκριση με την ομάδα υγιών μαρτύρων

Με σκοπό την πιο ολοκληρωμένη κατανόηση των προτύπων συσχετίσεων των δεικτών λεκτικής μνήμης, γίνεται σύγκριση και των πιθανών προβλεπτικών παραγόντων των διεργασιών λεκτικής μνήμης της εκάστοτε χρονικής στιγμής (αρχική και τελική αξιολόγηση) με τους πιθανούς προβλεπτικούς παράγοντες των αντίστοιχων διεργασιών λεκτικής μνήμης από την ομάδα υγιών μαρτύρων. Η σύγκριση, της ομάδας των υγιών μαρτύρων με την εκάστοτε αξιολόγηση (αρχική και τελική) της ομάδας των ασθενών, ως προς τους υπό διερεύνηση προβλεπτικούς παράγοντες των διεργασιών λεκτικής και οπτικοχωρικής μνήμης, έγινε με την χρήση μοντέλων πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης. Για το σκοπό της σύγκρισης υπολογίστηκε η αλληλεπίδραση των υπό διερεύνηση προβλεπτικών παραγόντων της εκάστοτε ομάδας για την κάθε εξαρτημένη μεταβλητή (διεργασία μνήμης).

Μια ενδιαφέρουσα παρατήρηση είναι πως τόσο στην ομάδα των υγιών μαρτύρων όσο και στην ομάδα των ασθενών, κατά την τελική αξιολόγηση, η ικανότητα οπτικοχωρικής εκμάθησης/κωδικοποίησης φαίνεται να προβλέπει την ικανότητα λεκτικής εκμάθησης/κωδικοποίησης, χωρίς να διαπιστώνεται σημαντική διαφορά μεταξύ των προβλεπτικών παραγόντων των δυο ομάδων ως προς την προβλεπτική ισχύ τους. Μάλιστα, το ποσοστό της διακύμανσης της λεκτικής εκμάθησης που ερμηνεύεται από την οπτικοχωρική εκμάθηση είναι σχετικά μεγάλο, και για τις δυο ομάδες. Τα αποτελέσματα αυτά, θα μπορούσαν να υποδεικνύουν την πιθανή ενεργοποίηση κοινών οδών για τις διεργασίες εκμάθησης πληροφοριών, με κοινό υπόβαθρο δίκτυα που υποστηρίζουν λειτουργίες προσοχής για την επεξεργασία των υπό πρόσληψη πληροφοριών. Επίσης, στην ομάδα των υγιών μαρτύρων και στην ομάδα των ασθενών σημαντικός προβλεπτικός παράγοντας για την ικανότητα λεκτικής εκμάθησης/κωδικοποίησης είναι η ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών/οπτικοκινητική συνεργία, όπως αυτή αξιολογείται με τη δοκιμασία SDMT. Η δοκιμασία PASAT, που αξιολογεί κυρίως ενεργό μνήμη και καταγράφει διεργασίες που αφορούν πιο πολύπλοκες επιτελικές λειτουργίες δεν βρέθηκε να συσχετίζεται με τις διεργασίες λεκτικής μνήμης στην ομάδα των ασθενών.



Τα αποτελέσματα της μελέτης των Majerus et al. (2009), με σχετικό πειραματικό σχεδιασμό σε λειτουργική μαγνητική απεικόνιση, φαίνεται να στηρίζουν το εύρημά μας περί των συσχετίσεων της οπτικοχωρικής και της λεκτικής μάθησης: οι Majerus et al. παρουσιάζουν στους συμμετέχοντες σειρές από ψευδολέξεις και πρόσωπα (μη οικεία), με οδηγία να τα συγκρατήσουν και να τα αναγνωρίσουν, καθώς επίσης να συγκρατήσουν και να αναγνωρίσουν και τη σειρά με την οποία παρουσιάζονται. Για τις διεργασίες αυτές (συγκράτησης, αναγνώρισης) τα αποτελέσματα αναδεικνύουν την ενεργοποίηση ενός κοινού μετωποβρεγματικού δικτύου που αφορά τις διεργασίες προσοχής και το οποίο περιλαμβάνει την αριστερή ενδοβρεγματική αύλακα (intraparietal), τον πλαγιοραχιαίο προμετωπιαίο φλοιό αμφίπλευρα και την παρεγκεφαλίδα αμφίπλευρα, ανεξάρτητα από η φύση της πληροφορίας (λεκτική ή οπτική). Το δίκτυο αυτό συνδέεται με περιοχές στην άνω κροταφική περιοχή και με τη μέση ατρακτοειδή έλικα, για την πρόσληψη των λεκτικών πληροφοριών, καθώς και με τον ιππόκαμπο και την περιοχή 37 της ατρακτοειδούς έλικας, για την πρόσληψη των οπτικών πληροφοριών (προσώπων). Οι περιοχές αυτές, που αφορούσαν τον αισθητηριακό τρόπο/μορφή της πληροφορίας (λέξεις, πρόσωπα) ενεργοποιούνταν μόνο κατά την πρόσληψη και διατήρηση της πληροφορίας, και όχι κατά την αναγνώρισή της.

Στην ομάδα των υγιών μαρτύρων της παρούσας μελέτης το εύρος της βραχυπρόθεσμης λεκτικής μνήμης συμβάλλει σημαντικά στην κωδικοποίηση/εκμάθηση και στην ανάκληση. Ακολούθως, η κωδικοποίηση /εκμάθηση και η (σύνθετη) ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών/οπτικοκινητική συνεργία ερμηνεύουν και οι δυο ικανό μέρος της διακύμανσης της ανάκλησης. Ωστόσο, η συμβολή τους στη διατήρηση δεν είναι σημαντική και ο μόνος σημαντικός προβλεπτικός παράγοντας είναι το εύρος της βραχυπρόθεσμης λεκτικής μνήμης.

Είναι πιθανόν αυτό να σημαίνει πως η χωρητικότητα της βραχυπρόθεσμης μνήμης καθορίζει το εύρος των πληροφοριών που μπορούν να τεθούν υπό επεξεργασία ώστε τελικά να κωδικοποιηθούν και να παγιωθούν όταν όλες οι παραπάνω λειτουργίες (χωρητικότητα της βραχυπρόθεσμης μνήμης, επεξεργασία/ προσοχή, κωδικοποίηση) είναι άθικτες, εφόσον αναφερόμαστε στην ομάδα των υγιών μαρτύρων. Αυτό το εύρημα χρήζει περαιτέρω διερεύνησης και συσχέτισης με θεωρητικά μοντέλα που αφορούν την πρότυπη λειτουργία των νοητικών διεργασιών μάθησης /μνήμης σε δείγμα υγιών ενηλίκων.

Εν περιλήψει, στην ομάδα των ασθενών (και στις δυο αξιολογήσεις) σημαντικοί προβλεπτικοί παράγοντες για την διατήρηση είναι η (σύνθετη) ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών/οπτικοκινητική συνεργία και η κωδικοποίηση/εκμάθηση, ενώ κατά την τελική αξιολόγηση προστίθεται και το (άθικτο) εύρος της βραχυπρόθεσμης λεκτικής μνήμης. Στην ομάδα των υγιών μαρτύρων προβλεπτικός παράγων είναι μόνο το εύρος της βραχυπρόθεσμης λεκτικής μνήμης. Σημειώνεται πως η ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών/οπτικοκινητική συνεργία, η λεκτική εκμάθηση/κωδικοποίηση και η διατήρηση λεκτικών πληροφοριών παρουσιάζουν σημαντικά χαμηλότερη επίδοση στην ομάδα των ασθενών, τουλάχιστον στην τελική αξιολόγηση, συγκριτικά με την ομάδα των υγιών μαρτύρων. Αντίθετα, το εύρος της λεκτικής βραχυπρόθεσμης μνήμης παρουσιάζει φυσιολογική επίδοση, γεγονός που φαίνεται να επαναλαμβάνει τα ευρήματα των Sandry et al. (2019). Φαίνεται πως οι διαταραχές επεξεργασίας πληροφοριών και, ακολούθως, της κωδικοποίησής τους, οδηγούν σε ανεπαρκή διατήρηση των νεοεισερχόμενων πληροφοριών στο δείγμα των ασθενών, ειδικά στην τελική αξιολόγηση.

Αναφέρεται εδώ, πως ο όρος διατήρηση στην δική μας μελέτη είναι το αποτέλεσμα της παγίωσης της πληροφορίας σε κυτταρικό επίπεδο, που όπως προαναφέρθηκε διαρκεί λίγες ώρες, και θεωρείται πως σχετίζεται σημαντικά με την ενεργοποίηση του υπόκαμπου (Dewar, Cowan, & Della Salla 2010; Genzel & Wixted, 2017; McGaugh 2000; Wixted and Cai, 2013). Μετά από χρονικό διάστημα λίγων ωρών οι μνημονικές αναπαραστάσεις γίνονται ανθεκτικές σε παρεμβολές που θα μπορούσαν να διακόψουν τη μορφοποίηση της μακρόχρονης αναπαράστασης (Dudai et al., 2015). Η παγίωση σε επίπεδο συστημάτων είναι μια πιο μακρόχρονη διαδικασία που διαρκεί μέρες ή και εβδομάδες και αφορά την σταθεροποίηση πλέον των μνημονικών αναπαραστάσεων στις συνειρμικές περιοχές του φλοιού (Dewar, Cowan, et al., 2010; Frankland & Bontempi, 2005; Genzel & Wixted, 2017; McGaugh, 2000; Wang & Morris, 2010; Wixted & Cai, 2013).

Αναφέρεται ξανά πως σημαντικό ρόλο ως προβλεπτικός παράγοντας της λεκτικής μνήμης, για όλες σχεδόν τις διεργασίες λεκτικής μνήμης φαίνεται, στην παρούσα μελέτη, να διαδραματίζει η (σύνθετη) ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών/οπτικοκινητική συνεργία, όπως αυτή αξιολογείται με τη δοκιμασία SDMT. Τόσο στην αρχική όσο και στην τελική αξιολόγηση των ασθενών, αλλά και στην ομάδα των υγιών μαρτύρων βρέθηκε να ερμηνεύει ένα ικανό ποσοστό της διακύμανσης

των περισσότερων διεργασιών λεκτικής μνήμης. Η ενεργός μνήμη όπως αξιολογείται με την δοκιμασία PASAT δεν φαίνεται να έχει σημαντική συσχέτιση με τη λεκτική μάθηση στην παρούσα μελέτη, αλλά τα αποτελέσματά μας, παρουσιάζουν σημαντική συσχέτιση της δοκιμασίας αυτής με τους δείκτες οπτικοχωρικής μάθησης.

Η ταχύτητα επεξεργασίας ως καταμέτρηση του απλού χρόνου αντίδρασης σε δεδομένες πειραματικές συνθήκες (Reaction Time) δεν συσχετίζεται με την λεκτική μνήμη σε όσες μελέτες έχει διερευνηθεί (Berrigan et al., 2013; Chiaravalloti et al., 2003; Sandry et al., 2019). Αντίθετα, οι σύνθετες δοκιμασίες ταχύτητας επεξεργασίας όπως η δοκιμασία Symbol Digit Modality Test (SDMT) συσχετίζονται σημαντικά με την επίδοση σε δοκιμασίες μάθησης/μνήμης (Berrigan et al., 2013; Chiaravalloti, et al., 2003; Drew et al., 2008; Sandry et al., 2019).

Η δοκιμασία SDMT αξιολογεί στην πραγματικότητα πολλές λειτουργίες ταυτόχρονα και δεν βασίζεται μόνο στην ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών ή μόνο στον προσανατολισμό προσοχής. Στη μελέτη των Joy et al. (2003) βρέθηκε ότι η μη συνειδητή μάθηση (κατά τη διαδικασία αντιστοίχισης των συμβόλων με τους αριθμούς) ερμηνεύει το 4% της επίδοσης της δοκιμασίας Digit Symbol Test, η ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών ερμηνεύει το 35% της επίδοσης ενώ η οπτική σάρωση ερμηνεύει το 34% της επίδοσης. Η διακύμανση της οπτικής σάρωσης ήταν μερικώς ανεξάρτητη από τη λειτουργία της οπτικής αντίληψης αλλά αφορούσε κυρίως το κινητικό μέρος της σάρωσης, υποδεικνύοντας τον κεντρικό ρόλο των οφθαλμικών σακκαδικών κινήσεων στη συγκεκριμένη διαδικασία (Pascoe et al., 2018). Οι Pavisian et al., (2019) βρήκαν επίσης αποτελέσματα που υποδεικνύουν τον σημαντικό ρόλο του οπτικοκινητικού παράγοντα για την τελική επίδοση στη δοκιμασία SDMT: ο αριθμός των περιπτώσεων (visits) όπου ο εξεταζόμενος στρέφει την οπτική προσοχή στον τυπωμένο πίνακα /πρότυπο με τα 9 σύμβολα και αριθμούς και ο αριθμός περιπτώσεων προσήλωσης (fixation) της οπτικής προσοχής στο τυπωμένο μέρος της δοκιμασίας όπου πραγματώνεται η νοητική διεργασία (το μέρος της δοκιμασίας με τις σειρές συμβόλων που πρέπει να αντιστοιχηθούν με τον σωστό αριθμό βάσει του πίνακα) είναι οι πιο ισχυροί προβλεπτικοί παράγοντες της επίδοσης στη δοκιμασία. Σε μια άλλη πιο πρόσφατη μελέτη που αφορά τη δομή της δοκιμασίας SDMT, η επίδοση στη δοκιμασία σχετίστηκε σημαντικά επίσης με τη μη συνειδητή/μη εμπρόθετη (διαδικαστική) μνήμη, η οποία συνέβαλε περίπου στο 10% της διακύμανσης (Pater, Walke & Feinstein, 2017).

Συνεπώς, η σημαντική συσχέτιση της δοκιμασίας SDMT με τους δείκτες λεκτικής μάθησης και μνήμης στον πληθυσμό της μελέτης μας είναι πιθανό να επηρεάζεται σημαντικά από την παράμετρο αυτή της μη συνειδητής οπτικής μνήμης. Οι επιπλέον επιτελικές διεργασίες που ελέγχει, οι οποίες φαίνεται να επηρεάζουν τη λεκτική μάθηση, αφορούν κυρίως την εναλλαγή του οπτικοχωρικού προσανατολισμού στο πλαίσιο της οπτικοκινητικής σάρωσης και την ταχύτητα με την οποία η οπτικοκινητική σάρωση διεκπεραιώνεται, ώστε να είναι δυνατή η επεξεργασία της νεοεισερχόμενης πληροφορίας.

#### Δ.4.2. Οπτικοχωρική μνήμη

Η διεργασία της οπτικοχωρικής μάθησης/μνήμης δεν έχει μελετηθεί ευρέως σε ασθενείς με ΣκΠ. Στις διαχρονικές μελέτες των Feinstein (1992) και Amato (2001), και στη συγχρονική μελέτη των Potagas et al. (2008) διαπιστώθηκε πως η οπτικοχωρική μνήμη είναι από τους πρώτους νοητικούς τομείς που εμφανίζεται δυσκολία. Μάλιστα, τα αποτελέσματα των Feinstein (1992) και των Potagas et al. (2008) υποδεικνύουν πως οι ασθενείς με πρόσφατα διαγνωσμένο κλινικά μεμονωμένο σύνδρομο παρουσιάζουν διαταραχές οπτικοχωρικής μνήμης αλλά όχι διαταραχές λεκτικής μνήμης. Υπάρχουν επίσης λίγες μελέτες που αναφέρουν συρρίκνωση του εύρους της άμεσης οπτικοχωρικής μνήμης (visuospatial span), και διαταραχές ανάκλησης οπτικού μνημονικού υλικού τόσο στα αρχικά όσο και στα μετέπειτα στάδια της νόσου (Amato et al., 2001; Schultz et al., 2006).

##### Δ.4.2.1. Προβλεπτικοί παράγοντες οπτικοχωρικής μνήμης, διαχρονική σύγκριση

Στα αποτελέσματά μας, οι συσχετίσεις μεταξύ της οπτικοχωρικής εκμάθησης (SPARTi) με την ενεργό μνήμη με ρυθμό παρουσίασης ψηφίων ανά 3 δευτερόλεπτα (PASAT 3) διαφέρουν σημαντικά μεταξύ των δυο αξιολογήσεων των ασθενών (Fischer  $z=-1.741$ ,  $p<0.041$ ). Συγκεκριμένα, κατά την αρχική αξιολόγηση η οπτικοχωρική εκμάθηση παρουσιάζει σημαντική συσχέτιση με την ενεργό μνήμη με ρυθμό παρουσίασης ψηφίων 3 δευτερόλεπτα ( $r=0.431$ ,  $p=0,000$ ). Όμως κατά την τελική αξιολόγηση οι δυο μεταβλητές δεν συσχετίζονται ( $r=0.151$ ,  $p=0.230$ ). Τα αποτελέσματα αυτά συμπίπτουν με τα αντίστοιχα αποτελέσματα της μελέτης που αφορούσε το Α μέρος της παρούσας διαχρονικής έρευνας (Ερασμία Γιογκαράκη, Διατριβή, 2008) στην οποία αξιολογήθηκε ο νοητικός φαινότυπος (βλ μεθοδολογία) 232 ασθενών με ΣκΠ όλων των υποτύπων και με μεμονωμένο κλινικό σύνδρομο (κριτήρια

McDonalds, 2001). Στη μελέτη αυτή, διαπιστώθηκε ότι η δοκιμασία PASAT 2 και 3 και η δοκιμασία οπτικοχωρικής μνήμης (SPARTi, SPARTd) φορτίζουν σε έναν κοινό παράγοντα, υποδεικνύοντας υψηλές συσχετίσεις.

Οι στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των συσχετίσεων κατά την αρχική και την τελική αξιολόγηση αφορούν πιθανές μεταβολές μεταξύ των προτύπων συσχετίσεων των διεργασιών οπτικοχωρικής μνήμης στις δυο χρονικές στιγμές. Προχωρήσαμε επομένως σε διαχρονική σύγκριση των πιθανών προβλεπτικών παραγόντων των διεργασιών οπτικοχωρικής μνήμης. Οι προβλεπτικοί παράγοντες που διερευνώνται προέρχονται από τις δοκιμασίες της συστοιχίας BRBN. Οι διεργασίες οπτικοχωρικής μάθησης που ορίζονται ως εξαρτημένες (υπό πρόβλεψη) μεταβλητές είναι η οπτικοχωρική κωδικοποίηση/εκμάθηση (SPARTi), η οπτικοχωρική ανάκληση (SPARTd) και το εύρος της βραχυπρόθεσμης οπτικοχωρικής μνήμης (first visuospatial trial). Η διερεύνηση των προβλεπτικών παραγόντων γίνεται διακριτά για την αρχική και την τελική αξιολόγηση.

Η στατιστική επεξεργασία είναι η ίδια με αυτήν που ακολουθείται στο τμήμα που αναφέρθηκε παραπάνω σχετικά με τη λεκτική μνήμη. Δηλαδή, οι πιθανοί προβλεπτικοί παράγοντες των διεργασιών οπτικοχωρικής μνήμης κατά την αρχική και τελική αξιολόγηση συγκρίνονται με τη μέθοδο του Γραμμικού Μοντέλου μεικτών επιδράσεων (Mixed Linear Model) λόγω των επαναλαμβανόμενων μετρήσεων, και ελέγχεται η αλληλεπίδρασή τους. Ο σκοπός είναι να αναδυθεί πιθανή μεταβολή της δομικής φύσης των διακριτών διεργασιών οπτικοχωρικής μνήμης με την πάροδο του χρόνου.

Το εύρος της βραχυπρόθεσμης οπτικοχωρικής μνήμης (first visuospatial trial) συμβάλλει σημαντικά στην οπτικοχωρική εκμάθηση/κωδικοποίηση και στις δυο αξιολογήσεις, με αρκετά μεγάλο ποσοστό ερμηνείας της διακύμανσης, κοντά στο 50%, και για τις δυο αξιολογήσεις. Σημαντική είναι η συμβολή της δοκιμασίας PASAT3 στην οπτικοχωρική εκμάθηση/κωδικοποίηση μόνο για την αρχική αξιολόγηση. Επίσης, η λεκτική εκμάθηση/κωδικοποίηση (CLTR) συμβάλλει σημαντικά στην οπτικοχωρική κωδικοποίηση και οπτικοχωρική ανάκληση μόνο σε ό,τι αφορά την τελική αξιολόγηση. Για τις δυο αυτές ανεξάρτητες μεταβλητές (προβλεπτικούς παράγοντες), διαπιστώνεται διαχρονικά και στατιστικά σημαντική διαφορά σε ό,τι αφορά την προβλεπτική ισχύ τους. Το εύρημα των συσχετίσεων εκμάθησης οπτικοχωρικών και λεκτικών πληροφοριών στην τελική αξιολόγηση επαναλαμβάνεται βέβαια και στα αποτελέσματα που αφορούν τα μοντέλα λεκτικής μνήμης

Η λεκτική εκμάθηση/κωδικοποίηση (CLTR) συμβάλλει σημαντικά στην οπτικοχωρική κωδικοποίηση και οπτικοχωρική ανάκληση και στην ομάδα υγιών μαρτύρων. Τέλος, η ανάκληση οπτικοχωρικών πληροφοριών προβλέπεται σημαντικά, όπως αναμένεται, από την οπτικοχωρική εκμάθηση/κωδικοποίηση και στις δυο αξιολογήσεις, καθώς και από την (σύνθετη) ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών/οπτικοκινητική συνεργία (SDMT), επίσης και στις δυο αξιολογήσεις. Παρόμοια, ο δείκτης σωματικής αναπηρίας (EDSS) συμβάλλει σημαντικά στην ανάκληση οπτικοχωρικών πληροφοριών και στις δυο αξιολογήσεις, αν και με μικρό σχετικά ποσοστό ερμηνείας της διακύμανσης. Μελέτες όπου παρατηρούνται σημαντικές συσχετίσεις της κλίμακας σωματικής αναπηρίας EDSS με νοητικές λειτουργίες έχουν προαναφερθεί στην εισαγωγή της παρούσας εργασίας. Ειδικά, συσχέτιση της κλίμακας σωματικής αναπηρίας με την λεκτική κυρίως μνήμη έχει διαπιστωθεί στην μελέτη των de Caneda et al. (2016).

Αναφέρεται πάντως πως και στις δυο χρονικές στιγμές ο μέσος όρος των z τιμών της ομάδας των ασθενών στη δοκιμασία PASAT3 παραμένει στο όριο του φυσιολογικού. Επίσης ο μέσος όρος των αδρών τιμών της δοκιμασίας PASAT 3 στην τελική αξιολόγηση δεν διαφέρει από την αντίστοιχη επίδοση των υγιών μαρτύρων. Όμως μόνο στην αρχική αξιολόγηση η δοκιμασία αυτή συμβάλλει στην ικανότητα οπτικοχωρικής μνήμης στην μελέτη μας.

Αντίθετα με τη δοκιμασία PASAT3, που παρουσιάζει φυσιολογική επίδοση, ο μέσος όρος των αδρών τιμών της δοκιμασίας PASAT 2 στην τελική αξιολόγηση είναι σημαντικά χαμηλότερος από την αντίστοιχη επίδοση των υγιών μαρτύρων. Η δυσκολία στη δοκιμασία PASAT 2 οφείλεται πιθανότατα στην αύξηση των απαιτήσεων σε ταχύτητα απόκρισης. Η δοκιμασία PASAT 2 δεν συσχετίζεται σημαντικά με την κωδικοποίηση οπτικοχωρικών πληροφοριών, και επομένως δεν αποτελεί προβλεπτικό παράγοντα για την κωδικοποίηση οπτικοχωρικών πληροφοριών στην αρχική αξιολόγηση. Μια πιθανή ερμηνεία για αυτό προκύπτει από το εύρημα των Fisk & Archibald, (2001) σχετικά με την δοκιμασία αυτή, πως με την αύξηση του ρυθμού ακουστικής παρουσίασης των αριθμών, το υπό αξιολόγηση νοητικό έργο εμπλέκει πλέον περισσότερο την ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών υποβιβάζοντας την συμβολή της ενεργού μνήμης στην εκτέλεση της δοκιμασίας.

Αδρά, η δοκιμασία PASAT αξιολογεί την ενεργό μνήμη και την ταχύτητα επεξεργασίας (Tombaugh et al., 2006) αλλά απαιτεί πιο περίπλοκο επιτελικό νοητικό έργο από το αντίστοιχο της δοκιμασίας SDMT: Αξιολογεί τον σχεδιασμό και την εκτέλεση

της συνεχούς πρόσθεσης των αριθμών και της παρακολούθησής τους ώστε να επιλέγεται και να απομονώνεται ο τελευταίος μιας αλληλουχίας αριθμών, έχοντας ταυτόχρονα εποπτεία για τον ακόλουθο αριθμό της αλληλουχίας, για να γίνει σε αυτόν η πρόσθεση. Δηλαδή η δοκιμασία αυτή βασίζεται στην εναλλαγή της ακουστικής προσοχής, την υπολογιστική ικανότητα και την ικανότητα εστίασης της προσοχής και καταστολής των διασπαστικών ερεθισμάτων (Diehr et al., 1998; Lockwood et al., 2004). Η διεργασία αυτή σχετίζεται και με άλλες δοκιμασίες εναλλαγής προσοχής, ενεργού μνήμης, και σχεδιασμού έργου όπως οι δοκιμασίες Digit Span Backwards, Digit Symbol, και TMT B. Οι συσχετίσεις με τη δοκιμασία TMT B είναι μεγαλύτερες από ό,τι με την TMT A (Bate et al., 2001; Larrabee & Curtiss, 1995; Robertson et al., 1996).

Το εύρημα της σημαντικής συμβολής της δοκιμασίας PASAT (μόνο για ρυθμό παρουσίασης 3 ψηφία ανα δευτερόλεπτο) στην ικανότητα της οπτικοχωρικής κωδικοποίησης κατά την αρχική αξιολόγηση υποδεικνύει έναν κεντρικό ρόλο της ενεργού μνήμης για την οπτικοχωρική μάθηση σε ασθενείς με ΣκΠ με μικρή έως μέτρια διάρκεια νόσου. Ενδιαφέρον είναι πως η δοκιμασία PASAT χρησιμοποιεί την ακουστική αισθητηριακή οδό, επομένως η επίδρασή της οφείλεται εξ ολοκλήρου στην ποιότητα της σύνθετης επεξεργασίας της πληροφορίας και δεν υπάρχει επίδραση του αισθητηριακού τρόπου. Ωστόσο, η επεξεργασία των αριθμών σχετίζεται με βρεγματικές περιοχές, όπως και η επεξεργασία οπτικοχωρικών ερεθισμάτων (Dehaene et al., 2003).

Το σύνολο των παραπάνω αποτελεσμάτων προτείνει ένα πλαίσιο ερμηνείας των διαταραχών της οπτικοχωρικής μάθησης στην ΣκΠ που βασίζεται στη διαμόρφωση μη επαρκών οπτικοχωρικών αναπαραστάσεων στο έδαφος διαταραχών ενεργού μνήμης, κυρίως για ασθενείς με μικρή έως μέτρια διάρκεια νόσου. Οι διαταραχές ενεργού μνήμης στη μελέτη των Gmedl et al., (2012) εμφανίζονται ως αποτέλεσμα σημαντικής επιβράδυνσης του ρυθμού εναλλαγής της εκούσιας οπτικής προσοχής. Στο σημείο αυτό τονίζεται η προ αναφερθείσα συσχέτιση των διαταραχών των σακκαδικών κινήσεων που χαρακτηρίζουν τη ΣκΠ, με το μετωποβρεγματικό κύκλωμα των επιτελικών λειτουργιών (Funahashi et al., 1991; Pascoe et al., 2018; Pavisian et al., 2019).

#### Δ.4.2.2. Προβλεπτικοί παράγοντες οπτικοχωρικής μνήμης, σύγκριση με την ομάδα των υγιών μαρτύρων

Με σκοπό την πιο ολοκληρωμένη κατανόηση των προτύπων συσχετίσεων των διεργασιών οπτικοχωρικής μνήμης γίνεται σύγκριση των πιθανών προβλεπτικών παραγόντων των διεργασιών οπτικοχωρικής μνήμης της αρχικής και της τελικής αξιολόγησης, με τους πιθανούς προβλεπτικούς παράγοντες των αντίστοιχων διεργασιών μνήμης στην ομάδα υγιών μαρτύρων.

Στην περίπτωση αυτή, χρησιμοποιούνται μοντέλα πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης, όπου η διερεύνηση των σημαντικών διαφορών των πιθανών προβλεπτικών παραγόντων της ομάδας των υγιών μαρτύρων και της ομάδας των ασθενών (διακριτά για την αρχική και τελική αξιολόγηση) γίνεται βάσει της διερεύνησης της αλληλεπίδρασής τους.

Η δοκιμασία PASAT3 δεν συμβάλλει σημαντικά στην οπτικοχωρική εκμάθηση /κωδικοποίηση ούτε στην τελική αξιολόγηση των ασθενών, ούτε στην ομάδα υγιών μαρτύρων. Ωστόσο, η αλληλεπίδραση μεταξύ των δυο αυτών παραγόντων στο μοντέλο παλινδρόμησης είναι σημαντική, δηλαδή, οι δυο ομάδες προκύπτει ότι διαφοροποιούνται σημαντικά ως προς τη συμβολή της ενεργού μνήμης στην ικανότητα κωδικοποίησης οπτικοχωρικών πληροφοριών. Αντίστροφα, στην αρχική αξιολόγηση των ασθενών η δοκιμασία PASAT3 προβλέπει την οπτικοχωρική εκμάθηση /κωδικοποίηση, αλλά όχι στην ομάδα των υγιών μαρτύρων. Ωστόσο, η αλληλεπίδραση μεταξύ των δυο αυτών παραγόντων στο μοντέλο παλινδρόμησης δεν είναι σημαντική, επομένως δεν διαφοροποιούνται σημαντικά ως προς τη συμβολή της ενεργού μνήμης στην ικανότητα κωδικοποίησης οπτικοχωρικών πληροφοριών. Αυτά τα ευρήματα δυσχεραίνουν την ερμηνεία σχετικά με τη διαφορετική συμβολή της δοκιμασίας PASAT3 στην οπτικοχωρική εκμάθηση. Ενδεχομένως τελικά να αλλάζει ο ρόλος της δοκιμασίας ως προβλεπτικός παράγοντας στις δυο ομάδες, ωστόσο λόγω της αντίφασης αυτής, τα ευρήματα αυτά χρήζουν περαιτέρω διερεύνησης. Στην παρούσα μελέτη χρησιμοποιήθηκαν πολλά μοντέλα παλινδρόμησης, και στην πορεία της ανάλυσης, έγιναν ορισμένες επιλογές αναφορικά με τους δυνάμει προβλεπτικούς παράγοντες (εισαγωγή μεταβλητής στα μοντέλα πολλαπλής παλινδρόμησης βάσει σημαντικής συσχέτισης της με την εκάστοτε εξαρτημένη μεταβλητή, ακόλουθη σύγκριση των πιθανών προβλεπτικών παραγόντων των εξαρτημένων μεταβλητών). Οι επιλογές αυτές έδωσαν μια κατεύθυνση στα αποτελέσματα, επομένως στην προσπάθεια συγκεκριμενοποίησης της μεθόδου, πιθανώς να διέφυγε κάποια μεταβλητή που θα μπορούσε να ερμηνεύσει με μεγαλύτερη σαφήνεια τα αποτελέσματα.



Στην ομάδα των υγιών μαρτύρων σημαντική επίδραση στην ικανότητα κωδικοποίησης οπτικοχωρικών πληροφοριών παρουσιάζει η ικανότητα κωδικοποίησης λεκτικών πληροφοριών (CLTR). Η σημαντική συμβολή της ικανότητας κωδικοποίησης λεκτικών πληροφοριών στην ικανότητα κωδικοποίησης οπτικοχωρικών πληροφοριών ισχύει και για την ομάδα των ασθενών κατά την τελική αξιολόγηση, αλλά όχι για τους ασθενείς κατά την αρχική αξιολόγηση. Όμοια είναι η εικόνα και για την ανάκληση οπτικοχωρικών πληροφοριών.

Στο προβλεπτικό μοντέλο που αφορά την ανάκληση οπτικοχωρικών πληροφοριών προστίθεται και η σημαντική συμβολή της (σύνθετης) ταχύτητας επεξεργασίας πληροφοριών/οπτικοκινητικής συνεργίας για την ομάδα των υγιών μαρτύρων και των ασθενών και στις δυο αξιολογήσεις (αρχική και τελική). Η συμβολή όμως του παράγοντα αυτού παρουσιάζεται σημαντικότερη για την ομάδα των υγιών μαρτύρων συγκριτικά με των ασθενών στην τελική αξιολόγηση. Η προβλεπτική ισχύς της (σύνθετης) ταχύτητας επεξεργασίας πληροφοριών σε ότι αφορά το εύρος της βραχυρόθεσμης οπτικοχωρικής μνήμης (first visuospatial trial) διαφοροποιείται σημαντικά επίσης στις δυο ομάδες: παρουσιάζεται σημαντικότερη στην ομάδα των υγιών μαρτύρων, από ότι στην ομάδα των ασθενών κατά την τελική αξιολόγηση.

Φαίνεται πως η (σύνθετη) ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών συνεργίας, συμβάλλει σημαντικά σε όλες τις διεργασίες λεκτικής μνήμης αλλά και σε κάποιες διεργασίες οπτικοχωρικής μνήμης. Σε ένα διαφορετικό προβλεπτικό μοντέλο, μιας άλλης διαχρονικής μελέτης, όπου διερευνάται η συμβολή της (σύνθετης) ταχύτητας επεξεργασίας πληροφοριών/οπτικοκινητικής συνεργίας, κατά την αρχική αξιολόγηση, σε έναν συνολικό δείκτη νοητικής επίδοσης κατά την τελική αξιολόγηση, δεν προκύπτει στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα: Η (σύνθετη) ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών (επίδοση στην δοκιμασία SDMT) κατά την αρχική αξιολόγηση, δεν φαίνεται να προβλέπει τον σύνθετο δείκτη συνολικής νοητικής επίδοσης κατά την τελική αξιολόγηση (Fuglestad, M. R. (2022)).

#### Δ.4.3. Προβλεπτικοί παράγοντες λεκτικής και οπτικοχωρικής μνήμης: διαφορεικά πρότυπα συσχετίσεων μεταξύ

αρχικής αξιολόγησης ομάδας ασθενών, τελικής αξιολόγησης ομάδας ασθενών και της ομάδας υγιών μαρτύρων

Κατά τη σύγκριση των προβλεπτικών νοητικών μεταβλητών των διεργασιών μνήμης της ομάδας των ασθενών με τις αντίστοιχες προβλεπτικές νοητικές μεταβλητές των διεργασιών μνήμης της ομάδας ελέγχου, παρατηρείται το εξής ενδιαφέρον πρότυπο αποτελεσμάτων: στην αρχική αξιολόγηση οι σημαντικοί προβλεπτικοί παράγοντες που προσδιορίζουν τις διακριτές διεργασίες μνήμης είναι, σε αρκετές περιπτώσεις, διαφορετικοί για την κάθε διεργασία μνήμης στην ομάδα των ασθενών και στην ομάδα των υγιών μαρτύρων. Αυτό ισχύει και για τη λεκτική και για την οπτικοχωρική μνήμη: π.χ. η δοκιμασία PASAT3 προβλέπει την κωδικοποίηση οπτικοχωρικών πληροφοριών στην ομάδα των ασθενών αλλά όχι στην ομάδα των υγιών μαρτύρων. Επίσης, η κωδικοποίηση οπτικοχωρικών πληροφοριών προβλέπει την κωδικοποίηση λεκτικών πληροφοριών στην ομάδα των υγιών αλλά όχι στην ομάδα των ασθενών. Εν τούτοις, συγκρίνοντας τους προβλεπτικούς παράγοντες των δυο ομάδων, υπάρχουν στατιστικά σημαντικές διαφορές ως προς την προβλεπτική ισχύ λίγων προβλεπτικών παραγόντων. Για την ακρίβεια, μεταξύ αρχικής αξιολόγησης και ομάδας υγιών μαρτύρων υπήρχε συνολικά *μια* στατιστικά σημαντική διαφορά για τα μοντέλα λεκτικής μνήμης και *δυο* διαφορές για τα μοντέλα οπτικοχωρικής μνήμης.

Το αντίθετο συμβαίνει στην τελική αξιολόγηση: οι προβλεπτικοί παράγοντες που προσδιορίζουν τις διεργασίες μνήμης είναι όμοιοι στην ομάδα των ασθενών και στην ομάδα των υγιών μαρτύρων, με εξαίρεση τον δείκτη διατήρησης για τη λεκτική μνήμη και το εύρος της βραχυπρόθεσμης μνήμης για την οπτικοχωρική μνήμη. Ωστόσο συγκρίνοντας τους προβλεπτικούς παράγοντες των δυο ομάδων, υπάρχουν στατιστικά σημαντικές διαφορές ως προς την προβλεπτική ισχύ αρκετών πλέον προβλεπτικών παραγόντων. Συγκεκριμένα διαπιστώνονται συνολικά *τέσσερις* στατιστικά σημαντικές διαφορές για τα μοντέλα λεκτικής μνήμης και *τρεις* στατιστικά σημαντικές διαφορές για τα μοντέλα οπτικοχωρικής μνήμης.

Η εικόνα που αναδύεται από τα ευρήματα αυτά δίνει την εντύπωση μιας συν τω χρόνω προσπάθειας «εξυγίανσης» των μηχανισμών που στηρίζουν τις μνημονικές διεργασίες με σκοπό την εξίσωσή τους με αυτούς των υγιών μαρτύρων. Η χρόνια όμως

παρουσία των βλαβών ως αποτέλεσμα της νόσου στο ΚΝΣ δεν επιτρέπει την πλήρη επαναφορά τους στην αναμενόμενη φυσιολογική απόδοση. Αυτή η αδυναμία εκφράζεται πιθανώς με τις στατιστικά σημαντικές διαφορές στην προβλεπτική ισχύ των κατά τα άλλα όμοιων προβλεπτικών παραγόντων στις διεργασίες μνήμης, συγκρίνοντας μεταξύ της τελικής αξιολόγησης και της ομάδας των υγιών μαρτύρων. Η συγκεκριμένη ερμηνεία ενισχύεται και από τα προαναφερθέντα αποτελέσματα των διαχρονικών συγκρίσεων της πορείας των νοητικών λειτουργιών: οι ασθενείς που κατά την αρχική αξιολόγηση είχαν φυσιολογική νοητική επίδοση παρουσιάζουν σημαντική επιδείνωση κατά την τελική αξιολόγηση ενώ οι ασθενείς που είχαν ελλειμματική νοητική επίδοση κατά την αρχική αξιολόγηση παρουσιάζουν σημαντική βελτίωση κατά την επανεκτίμηση (χωρίς ωστόσο αυτή η βελτίωση να καθιστά την επίδοση φυσιολογική). Το πρότυπο της προσπάθειας «διόρθωσης» των νοητικών ελλειμμάτων και του μετριασμού των επιδράσεων των βλαβών στη νόση φαίνεται να επαναλαμβάνεται. Τα ευρήματα αυτά θα μπορούσαν να υποδεικνύουν μια προσπάθεια νέων συνδέσεων μεταξύ νευρωνικών δικτύων που υποστηρίζουν τους νοητικούς μηχανισμούς στο πλαίσιο αντισταθμιστικών ικανοτήτων και πλαστικότητας του εγκεφάλου στους ασθενείς με ΣκΠ, ειδικά στην υποτροπιάζουσα διαλείπουσα μορφή (Rocca, 2015).

#### Δ.5. Μεταβολές συνδεσιμότητας νευρωνικών δικτύων και νόση – ΣκΠ

Σε μελέτες πειραματικού σχεδιασμού με λειτουργική μαγνητική απεικόνιση (task based fMRI) έχουν διαπιστωθεί μεταβολές στα πρότυπα ενεργοποίησης και λειτουργικής συνδεσιμότητας σε ασθενείς με ΣκΠ συγκριτικά με τα πρότυπα των υγιών. Αυτές οι μεταβολές έχουν επισημανθεί κατά την εκτέλεση δοκιμασιών που αφορούν την προσοχή (Nebel et al., 2007; Penner et al., 2003), την ενεργό μνήμη (Chiaravalloti et al., 2005; Mainero et al., 2006; Sweet et al., 2004), την επεισοδιακή μνήμη (Bobholtz et al., 2006; Mainero et al., 2004; Mainero et al., 2006), και την ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών (Genova et al., 2009).

Μεταβολές στη λειτουργική συνδεσιμότητα διαπιστώνονται και σε ασθενείς σε αρχικό στάδιο της νόσου, πριν τα νοητικά ελλείμματα να είναι ανιχνεύσιμα μέσω της νευροψυχολογικής εκτίμησης. Στην περίπτωση αυτή παρατηρείται *συστηματική ενεργοποίηση επιπρόσθετων περιοχών* κατά την εκτέλεση νοητικών δραστηριοτήτων (Audoin et al., 2003; Forn et al., 2012). Έχει προταθεί πως η επιπρόσθετη ενεργοποίηση είναι ένας αντισταθμιστικός μηχανισμός που επιτρέπει τη διατήρηση της απόδοσης των

νοητικών λειτουργιών για κάποιο χρονικό διάστημα (Audoin et al., 2003; Forn et al., 2006). Πιο ειδικά, οι Loitfelder et al. (2011) χρησιμοποίησαν τη μέθοδο του πειραματικού σχεδιασμού σε πλαίσιο λειτουργικής μαγνητικής απεικόνισης (συγκεκριμένα το πρωτόκολλο αφορούσε δοκιμασία καταστολής της αυθόρμητης απόκρισης – go no go task) για την αξιολόγηση της λειτουργικής επανοργάνωσης της νόησης σε ασθενείς με ΣκΠ διαφορετικών υποτύπων και, επομένως, διαφορετικής χρονιότητας και σοβαρότητας της νόσου. Το ενδιαφέρον στη συγκεκριμένη μελέτη εστιάζεται ακριβώς στη σύγκριση των μεταβολών στα πρότυπα ενεργοποίησης για την κάθε ομάδα ασθενών με το διαφορετικό επίπεδο βαρύτητας νόσου (κλινικά μεμονωμένο σύνδρομο, διαλείπουσα μορφή, δευτεροπαθώς προϊούσα μορφή). Οι κοινές βασικές περιοχές που ενεργοποιήθηκαν κατά την εκτέλεση της δοκιμασίας σε υγιείς μάρτυρες και σε ασθενείς με μεμονωμένο κλινικό σύνδρομο ήταν οι αμφοτερόπλευρες έσω και ραχιαίες μετωπιαίες περιοχές, βρεγματικές περιοχές, η νήσος, τα βασικά γάγγλια και η παρεγκεφαλίδα. Ωστόσο, η απόκλιση από το πρότυπο ενεργοποίησης που ήταν κοινό για την ομάδα των υγιών και την ομάδα με κλινικά μεμονωμένο σύνδρομο, γινόταν μεγαλύτερη καθώς η νόσος εξελισσόταν. Συγκεκριμένα, οι ασθενείς με διαλείπουσα μορφή είχαν αυξημένη ενεργοποίηση στο προσφηνοειδές λόβιο, τον άνω βρεγματικό λοβό αμφοτερόπλευρα, την ατρακτοειδή έλικα και τον ιππόκαμπο στις πιο απαιτητικές υποδοκιμασίες. Οι ασθενείς με δευτεροπαθώς προϊούσα μορφή παρουσίαζαν το πιο αποκλίνον και εκτεταμένο δίκτυο ενεργοποίησης, που περιλάμβανε τον συμπληρωματικό προκινητικό φλοιό, αμφοτερόπλευρες άνω και κάτω βρεγματικές περιοχές, πλαγιοραχιαίες προμετωπιαίες περιοχές, αμφοτερόπλευρες περιοχές πρόσθια και οπίσθια της προκεντρικής αύλακας και κροταφικές περιοχές στο δεξί ημισφαίριο.

Σε ασθενείς με σοβαρότερες νοητικές διαταραχές φαίνεται πως τα δεδομένα είναι πιο αποκλίνοντα και τελικά λιγότερο συνεπή: Σε κάποιες μελέτες τα πρότυπα ενεργοποίησης ασθενών με νοητικές διαταραχές κατά την εκτέλεση νοητικών δοκιμασιών φαίνεται να μην διαφέρουν από των υγιών (Penner et al., 2003), επομένως τελικά παρουσιάζουν *λιγότερες περιοχές υπό ενεργοποίηση* συγκριτικά με ασθενείς με άθικτη νοητική επίδοση. Άλλες μελέτες με fMRI έχουν αντίθετα επισημάνει *αυξημένη ενεργοποίηση* κατά την εκτέλεση δοκιμασιών σε ασθενείς με νοητικές διαταραχές (Chiaravalloti et al., 2005; Hillary et al., 2003). Μάλιστα, στην περίπτωση αυτή, η αύξηση της ενεργοποίησης συσχετίζεται σημαντικά με την έκπτωση των νοητικών λειτουργιών.

Σε ό,τι αφορά τα αποτελέσματα των μελετών με fMRI σε κατάσταση ανάπαυσης για τις πιθανές μεταβολές της συνδεσιμότητας στην ΣκΠ, η *αυξημένη συνδεσιμότητα* στα αρχικά στάδια της νόσου υποστηρίζεται ότι εξυπηρετεί αντισταθμιστικούς μηχανισμούς, ώστε να μην εκδηλώνονται νοητικές διαταραχές (Cader et al., 2006; Duong et al., 2005). Εντούτοις, άλλες μελέτες επισημαίνουν πως η αυξημένη συνδεσιμότητα στην fMRI σε κατάσταση ανάπαυσης, στα μετέπειτα στάδια της νόσου, φαίνεται να είναι και δυσπροσαρμοστική. Δηλαδή, η αυξημένη συνδεσιμότητα σε κάποιες περιπτώσεις παρουσιάζει σημαντική συσχέτιση με την παρουσία νοητικών διαταραχών (Chiaravalloti et al., 2012).

Η παρουσία νοητικών διαταραχών σχετίζεται όμως και με *μειωμένη* ενεργοποίηση, συνεπώς και συνδεσιμότητα, σε μελέτη των Rocca et al. (2010) που χρησιμοποιεί επίσης MRI σε κατάσταση ανάπαυσης. Συγκεκριμένα, στη μελέτη αυτή οι συμμετέχοντες (ασθενείς με δευτεροπαθώς προΐουσα μορφή) παρουσίασαν μείωση της ενεργοποίησης σε κατάσταση ανάπαυσης στο πρόσθιο προσαγωγείο, τον μετωπιαίο φλοιό και την περιοχή της προκεντρικής αύλακας. Αυτές οι μεταβολές στο λειτουργικό δίκτυο σχετίζονταν σημαντικά με ελλειμματική νοητική επίδοση, ειδικά στην δοκιμασία PASAT. Χρησιμοποιήθηκε επίσης Απεικόνιση του Τανυστή Διάχυσης (Diffusion Tensor Imaging-DTI), για την ανάδειξη των πιθανών δομικών μεταβολών, οπότε και διαπιστώθηκε πως οι λειτουργικές αυτές μεταβολές στο δίκτυο σχετίζονταν με βλάβες στο μεσολόβιο και το προσαγωγείο. Αυτή η μελέτη είναι σημαντική γιατί είναι η πρώτη που συσχετίζει μειωμένη ενεργοποίηση περιοχών του δικτύου προεπιλεγμένης λειτουργίας-DMN με ελλείμματα στη νόηση.

Λόγω των αποκλινόντων αποτελεσμάτων, οι μελέτες με μόνη τεχνική την καταγραφή των ενεργοποιήσεων σε κατάσταση ανάπαυσης δεν αρκούν για να καλύψουν τα σχετικά ερωτήματα που αφορούν τη νόηση σε νευρολογικές παθήσεις. Ο συνδυασμός της τεχνικής αυτής με την καταγραφή ενεργοποιήσεων σχετιζόμενων με σχεδιασμό πειραμάτων/νοητικών δοκιμασιών, καθώς και η καταγραφή δομικών απεικονιστικών μετρήσεων είναι πιο βοηθητικός για την αξιολόγηση των νοητικών λειτουργιών.

Αυξημένη ενεργοποίηση περιοχών του δικτύου προεπιλεγμένης λειτουργίας-DMN και αισθητικοκινητικών δικτύων έχει διαπιστωθεί και σε ασθενείς με μεμονωμένο κλινικό σύνδρομο (Roosendal et al., 2010). Η αύξηση αυτή της ενεργοποίησης δεν παρουσιάστηκε στους ασθενείς με διαλείπουσα μορφή και με περισσότερες δομικές βλάβες.

Τα παραπάνω ευρήματα υποστηρίζουν την ύπαρξη αντισταθμιστικών μηχανισμών στον εγκέφαλο που λειτουργούν ως απόκριση σε δομικές βλάβες, αυξάνοντας ή μειώνοντας την ενεργοποίηση σε συγκεκριμένες δομές ή δίκτυα. Αυτή η διαδικασία λέγεται λειτουργική επανοργάνωση (functional reorganization) (Schoonheim et al., 2010) και φαίνεται να έχει πεπερασμένο όριο.

Φαίνεται λοιπόν πως ένα μικρό ποσοστό δομικών βλαβών είναι αρκετό για να πυροδοτήσει τη διαδικασία λειτουργικής επανοργάνωσης: αρχικά, (π.χ. σε ασθενείς με κλινικά μεμονωμένο σύνδρομο) για τη διατήρηση της νοητικής επίδοσης εκδηλώνεται υπερενεργοποίηση σε περιοχές του δικτύου προεπιλεγμένης λειτουργίας-DMN και σε αισθητικοκινητικές περιοχές (Roosendal et al., 2010). Κατά τα αρχικά στάδια της νόσου παρατηρείται επιστράτευση περιορισμένων επιπρόσθετων νευρωνικών πόρων στο πλαίσιο τοπικής επέκτασης του κυκλώματος, ως αντισταθμιστικός μηχανισμός για την παρουσία άθικτων νοητικών λειτουργιών (Forn et al., 2007; Leavitt et al., 2014).

Καθώς η νόσος προχωράει προς την δευτεροπαθώς προϊούσα μορφή και οι δομικές βλάβες και οι φυσικοί περιορισμοί αυξάνονται, εγκαθίσταται πλέον σταθερά η διαδικασία της λειτουργικής επανοργάνωσης. Στις περιπτώσεις αυτές διαπιστώνεται επιστράτευση επιπλέον περιοχών του φλοιού, και από τις αντίστοιχες περιοχές του ετέρου ημισφαιρίου, για την εκτέλεση της εκάστοτε δοκιμασίας, ωστόσο η ενεργοποίηση των επιπλέον αυτών περιοχών σχετίζεται με ελλειμματική νοητική επίδοση (Chiaravalloti et al., 2005; Grafman & Litvan, 1999; Hillary et al., 2003; Loitfelder et al., 2011), όπως φαίνεται από την προαναφερόμενη μελέτη των Rocca et al. (2010) στους ασθενείς με καλοήγη ΣκΠ και με δευτεροπαθώς προϊούσα μορφή. Τελικά, από ένα σημείο και μετά, οι δομικές βλάβες οριοθετούν την ικανότητα λειτουργικής επανοργάνωσης: οι αυξανόμενες βλάβες σταδιακά πιθανόν οδηγούν σε μια εξάντληση της ικανότητας λειτουργικής επανοργάνωσης, προκαλώντας έκπτωσή της και καταλήγοντας σε υποενεργοποίηση και νοητικά ελλείμματα, όπως στην προαναφερόμενη πρώτη μελέτη που συσχετίζει μειωμένη ενεργοποίηση περιοχών του δικτύου προεπιλεγμένης λειτουργίας-DMN με διαταραχές στη νόηση, σε ασθενείς με ΣκΠ, δευτεροπαθώς προϊούσα μορφή (Rocca et al., 2010).

#### Δ.5.1. ΣκΠ – Μεταβολή των νευρωνικών κυκλωμάτων – η μεταβλητή χρόνος

Παρατίθενται δυο πρόσφατες μελέτες για την διερεύνηση της συμβολής της μεταβλητής του χρόνου (συγχρονικά ή διαχρονικά) στα νευρωνικά δίκτυα, στη σχέση βλαβών και νόησης.

Στη μελέτη των Castellazi et al. (2018), 62 ασθενείς με υποτροπιάζουσα διαλείπουσα μορφή, διακρίνονται με βάση τη διάρκεια της νόσου, για τη διερεύνηση της επίδρασης του συνολικού όγκου και αριθμού των βλαβών (όπως καταγράφονται με την T2 ακολουθία) και της βαρύτητας της νόσου (όπως καταγράφεται με τον αλγόριθμο MS severity score), στα νευρωνικά δίκτυα σε κατάσταση ανάπαυσης. Κατηγοριοποιώντας την επίδραση του φορτίου των βλαβών εξειδικευμένα σε περιοχές που έχουν βρεθεί να προβλέπουν σημαντικά τη φυσική αναπηρία στη ΣκΠ (Popescu et al., 2013), στο σύνολο των ασθενών, αναδύονται διαφορετικά ανά περιοχή πρότυπα τροποποίησης της συνδεσιμότητας βάσει της βαρύτητας της νόσου.

Το ενδιαφέρον είναι πως η ακόλουθη διάκριση του δείγματος σε ασθενείς με μικρή διάρκεια νόσου (2 έτη περίπου), και μεγαλύτερη διάρκεια νόσου (9 έτη περίπου), διαφοροποιεί σημαντικά τις μετρήσεις συνδεσιμότητας σε διαφορετικές περιοχές. Ειδικά, οι ασθενείς με μικρή διάρκεια νόσου παρουσίαζαν σημαντικά αυξημένη συνδεσιμότητα στην άνω επιχείλια έλικα και στα δυο ημισφαίρια, στο προσφηνοειδές λόβιο στο δεξί ημισφαίριο, στο θάλαμο και στο φλοιό του προσαγωγείου.

Οι ασθενείς με μεγάλη διάρκεια νόσου παρουσίαζαν σημαντικά αυξημένη συνδεσιμότητα στην μέση περιοχή του προσαγωγείου στο αριστερό ημισφαίριο, στο προσφηνοειδές λόβιο και την ατρακτοειδή έλικα του δεξιού ημισφαιρίου, στην κάτω οπτική έλικα στο δεξί ημισφαίριο, στην μέση μετωπιαία έλικα και την μέση κροταφική έλικα και των δυο ημισφαιρίων. Επομένως διαπιστώνεται πως οι λειτουργικές μεταβολές στην ΣκΠ επηρεάζονται από τη διάρκεια της νόσου, τουλάχιστον σε ότι αφορά τους ασθενείς με διαλείπουσα μορφή. Η επιβεβαίωση και περαιτέρω διευκρίνιση των αποτελεσμάτων, θα ήταν εφικτή με τη διεξαγωγή διαχρονικών μελετών.

Η σχετική διαχρονική μελέτη των Faivre, et al., 2016, υποστηρίζει τα ευρήματα της προαναφερθείσας μελέτης για διαφοροποιημένες μεταβολές συνδεσιμότητας σε κατάσταση ανάπαυσης, βάσει της διάρκειας νόσου και της κλινικής βαρύτητας της

νόσου, σε μια ομάδα 38 ασθενών και σε μια ομάδα 24 υγιών μαρτύρων. Η επαναξιολόγηση και διερεύνηση των νευρωνικών δικτύων έγινε 2 έτη μετά.

Κατά την αρχική αξιολόγηση, οι ασθενείς συνολικά παρουσίαζαν αυξημένη συνδεσιμότητα συγκριτικά με την ομάδα υγιών μαρτύρων και σε ότι αφορά συνδέσεις μεταξύ τοπικών δικτύων και σε ότι αφορά πιο εκτεταμένες συνδέσεις μεταξύ δικτύων σε διαφορετικές περιοχές ή /και διαφορετικά ημισφαίρια. Ειδικά, η αυξημένη συνδεσιμότητα δεν κατανέμεται ομοιόμορφα στον εγκέφαλο αλλά αφορά κυρίως τον μετωποκροταφικό φλοιό, τον φλοιό του προσαγωγείου και τον θάλαμο. Αυτές οι περιοχές επαναλαμβάνονται ως προς την αυξημένη συνδεσιμότητα και στην προαναφερθείσα μελέτη (Castellazi et al., 2018), κυρίως για την ομάδα των ασθενών με μικρότερη διάρκεια νόσου.

Κατά την επαναξιολόγηση, 2 έτη μετά, διαπιστώνεται διαφοροποιημένη εξέλιξη της συνδεσιμότητας με βάση την αρχική κλινική κατάσταση: Οι ασθενείς με ήπια βαρύτητα νόσου κατά την αρχική αξιολόγηση παρουσίασαν αύξηση της συνδεσιμότητας κατά την επαναξιολόγηση. Αντίθετα, οι ασθενείς με σημαντικότερη βαρύτητα νόσου κατά την αρχική αξιολόγηση παρουσίασαν μείωση της συνδεσιμότητας κατά την τελική αξιολόγηση. Στην ομάδα αυτή ασθενών η μείωση της συνδεσιμότητας, συσχετίζεται σημαντικά με την αύξηση του αριθμού και του όγκου των βλαβών, και με συγκεκριμένες περιοχές. Ειδικότερα, οι περιοχές που παρουσιάζουν μείωση της συνδεσιμότητας είναι κυρίως ο θάλαμος και ο μετωποκροταφικός φλοιός, που φέρουν ευρείες και εκτενείς συνδέσεις. Επομένως, η συγκεκριμένη διαχρονική μελέτη υποστηρίζει πως η αύξηση της συνδεσιμότητας εξαντλείται στην πορεία της νόσου, αφού πρώτα φτάνει σε ένα μέγιστο επίπεδο. Η ακόλουθη ελάττωση της συνδεσιμότητας συσχετίζεται με την αύξηση της βαρύτητας της νόσου

Τα συμπεράσματα που προκύπτουν από τις δυο αυτές μελέτες που χρησιμοποιούν τον χρόνο ως παράγοντα που συμμετέχει (είτε συγχρονικά είτε διαχρονικά) στον πειραματικό σχεδιασμό, είναι τα εξής:

1. Οι μεταβολές στη συνδεσιμότητα δεν είναι ίδιες για όλα τα νευρωνικά δίκτυα και τις σχετικές συνδεόμενες περιοχές
2. Οι μεταβολές στη συνδεσιμότητα παρουσιάζουν ποικίλα πρότυπα και δεν αφορούν πάντα αντισταθμιστικές λειτουργίες, ούτε σχετίζονται πάντα με βελτίωση της νοητικής επίδοσης



3. Οι βλάβες συσχετίζονται σημαντικά με τα επίπεδα συνδεσιμότητας. Ειδικά η διαχρονική μελέτη υποδεικνύει την ύπαρξη ορίου στην ικανότητα αυξημένης συνδεσιμότητας βάσει άθροισης των βλαβών.
4. Η διάρκεια νόσου συμβάλλει στην μεταβολή της συνδεσιμότητας

Επομένως, αν λάβει κανείς υπόψη την σημαντική, και καθοριστικής σημασίας συσχέτιση που αναφέρεται συστηματικά μεταξύ άθροισης βλαβών και επιπέδων συνδεσιμότητας (Feivre et al., 2016; Rocca et al, 2010, Roosendal et al.,2010), η γραμμική συμβολή της διάρκειας νόσου στην μεταβολή της συνδεσιμότητας τίθεται υπό αμφισβήτηση: Η πάροδος του χρόνου, ως διάρκεια νόσου, θεωρείται ότι αυξάνει τον αριθμό και τον όγκο των βλαβών, επομένως με αυτό τον τρόπο επιδρά στην μεταβολή της συνδεσιμότητας. Είναι όμως πιθανό ασθενείς με ΣκΠ να μην εμφανίζουν σταθερά και συστηματικά σημαντική διαχρονική αύξηση των βλαβών, ή είναι πιθανόν να εμφανίζουν σημαντική αύξηση των βλαβών σε μικρό χρονικό διάστημα, και στο επόμενο χρονικό διάστημα ο ρυθμός αυτός εμφάνισης νέων βλαβών η ενεργοποίησης παλαιότερων να μειώνεται. Επομένως η συσχέτιση χρόνου και βλαβών δεν είναι γραμμική για όλους τους ασθενείς, και όλους τους υποτύπους.

Βάσει αυτών, θα ήταν σημαντικό σε επόμενες μελέτες να γίνει αξιολόγηση της πραγματικής συσχέτισης χρόνου και μεταβολής συνδεσιμότητας σε ασθενείς με ΣκΠ διαφόρων υποτύπων, ελέγχοντας την επίδραση της μεταβλητής άθροιση βλαβών στη συσχέτιση αυτή.

#### Δ.5.2. Παρόντα αποτελέσματα σε σχέση με τα ευρήματα μεταβολής των νευρωνικών κυκλωμάτων συν τω χρόνω στην

##### ΣΚΠ

Στην παρούσα διαχρονική μελέτη, η βαρύτητα της νόσου βάσει του δείκτη σωματικής αναπηρίας είναι μικρή και στην αρχική και στην τελική αξιολόγηση, αφού μόνο 7 από τους 69 ασθενείς εκδήλωσαν την προοδευτική μορφή της νόσου στην τελική αξιολόγηση. Ο δείκτης αναπηρίας (EDSS), παρά τη σημαντική επιδείνωση, παραμένει χαμηλός (μ.ο. 2,2) στην τελική αξιολόγηση.

Σε ό,τι αφορά τις νοητικές λειτουργίες, οι νοητικές διαταραχές, τόσο στην αρχική όσο και στην τελική αξιολόγηση είναι μέτριου επιπέδου. Δηλαδή, το διάστημα επανεκτίμησης 10-15 ετών δεν σχετίζεται με μεγάλη κλινική και νοητική επιβάρυνση.

Οι διαφορές μεταξύ των δυο χρόνων αξιολογήσεων σε ό,τι αφορά τους προσδιοριστικούς παράγοντες που ορίζουν τις διεργασίες λεκτικής μάθησης δεν είναι στατιστικά σημαντικές, γεγονός που μπορεί να σχετίζεται με σταθερό επίπεδο συνδεσιμότητας ή/και μικρές μεταβολές συνδεσιμότητας των νευρωνικών δικτύων που ελέγχουν τις λειτουργίες λεκτικής μνήμης.

Στη διαχρονική σύγκριση των προβλεπτικών παραγόντων που ορίζουν τις διεργασίες οπτικοχωρικής κωδικοποίησης/εκμάθησης στις δυο αξιολογήσεις, διαπιστώνονται σημαντικές διαφορές: η πιο κεντρική είναι η συμβολή της ενεργού μνήμης (PASAT3) στην οπτικοχωρική εκμάθηση/κωδικοποίηση μόνο για την αρχική αξιολόγηση. Πιθανώς οι επιτελικές μετωποβρεγματικές συνδέσεις, που έχει βρεθεί πως παρουσιάζουν αρχικά αύξηση της συνδεσιμότητας (Castellazi et al., 2018; Faivre et al., 2016), στηρίζουν τις λειτουργίες που απαιτούνται για την εκτέλεση των διεργασιών οπτικοχωρικής μάθησης σε ασθενείς με ΣκΠ (Gmeindl and Courtney, 2012). Αυτό δεν συμβαίνει ωστόσο στην τελική αξιολόγηση. Η μεταβολή αυτή πιθανόν υποδεικνύει διαχρονική μεταβολή συνδεσιμότητας και, αφού δεν συνοδεύεται από επιπλέον σημαντική νοητική επιδείνωση της οπτικοχωρικής κωδικοποίησης /εκμάθησης στην τελική αξιολόγηση του συνόλου του δείγματος, φαίνεται να έχει αντισταθμιστικό χαρακτήρα, περιορισμένο στον τομέα της οπτικοχωρικής μνήμης.

Οι σημαντικές διαχρονικές μεταβολές των παραγόντων που συμβάλλουν στην οπτικοχωρική μνήμη, και όχι των παραγόντων που συμβάλλουν στην λεκτική μνήμη, πιθανόν να υποδηλώνουν διαφορετικό ρυθμό μεταβολών συνδεσιμότητας στα διαφορετικά νευρωνικά δίκτυα και τις συνδεόμενες με αυτά περιοχές, γεγονός που στηρίζεται επίσης από την προηγούμενη σχετική βιβλιογραφία (Castellazi et al., 2018; Faivre et al., 2016).

Στο συνολικό πληθυσμό των ασθενών, η εικόνα που παρουσιάζεται μέσω των παρόντων ευρημάτων δίνει την εντύπωση μιας συν τω χρόνω προσπάθειας «εξυγίανσης» των μηχανισμών που στηρίζουν τις μνημονικές διεργασίες, με σκοπό την εξίσωσή τους με αυτή των υγιών μαρτύρων. Πιθανώς όμως, η χρόνια παρουσία των βλαβών ως αποτέλεσμα της νόσου δεν επιτρέπει την επαναφορά τους στην πλήρη φυσιολογική λειτουργία, αφού η άθροιση των βλαβών θέτει όριο στις προσαρμοστικές αυξήσεις και τροποποιήσεις της συνδεσιμότητας (Faivre et al., 2016; Rocca et al., 2010; Roosendal et al., 2010). Η ερμηνεία αυτή φαίνεται να ενισχύεται και από τα προηγούμενα αποτελέσματα των διαχρονικών μας συγκρίσεων της πορείας των νοητικών λειτουργιών.

Εν περιλήψει, το σύνολο των αποτελεσμάτων φαίνεται να υποδεικνύει μεταβολές συνδεσιμότητας στη διαχρονική πορεία της εξέλιξης της νόσου, σχετιζόμενες με διαταραχές νοητικών λειτουργιών, σε ένα πλαίσιο μέτριας νοητικής βαρύτητας νόσου και μειωμένο ρυθμό κινητικής και νοητικής επιδείνωσης.

## Δ.6. Περιορισμοί

Η παρούσα μελέτη έχει ορισμένους περιορισμούς. Κατ' αρχάς υπάρχει ομάδα υγιών μαρτύρων μόνο για τους ασθενείς κατά την τελική αξιολόγηση. Η πάροδος 10-15 ετών μεταβάλλει την επίδοση λόγω της αύξησης της ηλικίας και δεν είναι δυνατή η σύγκριση του συγκεκριμένου δείγματος υγιών μαρτύρων με την επίδοση των ασθενών στην αρχική αξιολόγηση. Αρχικά έγινε προσπάθεια για σύγκριση των επιδόσεων των ασθενών στην αρχική αξιολόγηση με το υπάρχον δείγμα υγιών μαρτύρων, με τη χρήση της μονοπαραγοντικής ανάλυσης συνδιακύμανσης (Analysis of Covariance-ANCOVA), με συμμεταβλητή την ηλικία για τον έλεγχο της επίδρασής της. Ωστόσο παραβιάζεται μια βασική προϋπόθεση για τη χρήση αυτού του στατιστικού κριτηρίου: η κλίση της παλινδρόμησης (beta) που εκφράζεται από την ανεξάρτητη μεταβλητή ηλικία και τις εξαρτημένες νοητικές μεταβλητές ήταν διαφορετική για τις δυο ομάδες (αρχική και τελική αξιολόγηση).

Επίσης, αυτή ακριβώς η διαχρονική φύση της μελέτης, και το μεγάλο χρονικό διάστημα παρεμβολής μεταξύ της αρχικής και τελικής αξιολόγησης, έχει ως αποτέλεσμα την δυσκολία συγκέντρωσης μεγάλου μέρους του αρχικού δείγματος: Η συγκεκριμένη μελέτη είχε μεγάλο αριθμό drop outs. Οι στατιστικές συγκρίσεις των κλινικών χαρακτηριστικών και των νοητικών επιδόσεων των drop outs με αυτές των συμμετεχόντων στην αρχική αξιολόγηση δεν διέφεραν σημαντικά. Ωστόσο, είναι πιθανόν ένα σημαντικό ποσοστό των drop outs, να παρουσίασαν σημαντική προοδευτική κλινική επιδείνωση συν τω χρόνω, (μεγαλύτερη από την αντίστοιχη των συμμετεχόντων), γεγονός που θα επηρέαζε την δυνατότητα ή και τη διάθεσή τους να συμμετέχουν σε μια τέτοια δραστηριότητα. Η πιθανότητα αυτή, είναι συνήθως ένας από τους μεγαλύτερους περιορισμούς στις διαχρονικές μελέτες (βλ εισαγωγή).

Πέραν της πιθανότητας για selection bias στην δειγματοληψία, ο μεγάλος αριθμός drop outs επιδρά και στην δυνατότητα για ακριβέστερη παραμετροποίηση των αναλύσεων: μεγαλύτερο δείγμα συμμετεχόντων στην παρούσα μελέτη θα επέτρεπε περαιτέρω

στατιστικές αναλύσεις, με βάση την κατηγοριοποίηση των συγκρίσεων ανά υπότυπο αλλά και ανά φύλο, μεταβλητή που λείπει ως παράγων διαφοροποίησης από την τρέχουσα βιβλιογραφία των διαχρονικών μελετών σχετικά με τη νόσηση στην ΣκΠ.

Επίσης, τα συμπεράσματα που προκύπτουν από τα παρόντα ευρήματα θα ήταν πιο ασφαλή αν υπήρχαν μετρήσεις του αριθμού και του όγκου των βλαβών από φλοιϊκές και υποφλοιϊκές περιοχές, στην αρχική και στην τελική αξιολόγηση ώστε να συσχετιστούν με τα μοντέλα μνήμης και άλλων νοητικών λειτουργιών.

Τέλος, η διαχρονική φύση της μελέτης, προϋποθέτει τον έλεγχο κάποιων παραγόντων που παρεμβάλλονται στο χρονικό διάστημα μεταξύ των εκτιμήσεων, όπως η φαρμακευτική αγωγή. Στην παρούσα μελέτη καταγράφεται ως κατηγορική μεταβλητή η περίπτωση να λαμβάνει ο συμμετέχων φαρμακευτική αγωγή για τη ΣκΠ κατά την περίοδο της τελικής αξιολόγησης. Η σύγκριση των νοητικών επιδόσεων των ασθενών που βρίσκονταν υπό φαρμακευτική αγωγή και αυτών που δεν ακολουθούσαν φαρμακευτική αγωγή κατά την τελική αξιολόγηση δεν υπέδειξε σημαντικές διαφορές. Η λεπτομερής καταγραφή των μεταβολών της φαρμακευτικής αγωγής και του χρονικού διαστήματος λήψης φαρμακευτικής αγωγής ή αποχής από αυτήν, πιθανόν να πρόσθετε περισσότερες πληροφορίες για την επίδραση της χρόνιας φαρμακευτικής συμμόρφωσης ή μη. Είναι γεγονός πάντως πως τα αποτελέσματα των μελετών (τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές Random control trials) για τις επιδράσεις των ανοσοτροποποιητικών φαρμάκων κυρίως στη νόσηση είναι αμφιλεγόμενα. Μερικές έχουν αποτελέσματα που υποδεικνύουν σημαντική βελτίωση σε μεμονωμένες δοκιμασίες προσοχής και ενεργού μνήμης αλλά με πολύ μικρή στατιστική ισχύ (Benedict et al., 2018; Cohen et al. 2002; Karpos et al., 2016; Penner et al., 2012). Σε άλλες μελέτες πάλι δεν διαπιστώνεται νοητική βελτίωση (Corni et al., 2017; Montalban et al., 2009; Weinstein et al., 1999). Η φαμπριδίνη (Dalfampridine), με εμπορική ονομασία Fampyra, φαίνεται να έχει σημαντικά αποτελέσματα με επαρκή ισχύ στη νοητική επίδοση (Areola Mora et al., 2019; DeGiglio et al., 2019), ωστόσο αυτό το σκεύασμα παρέχεται ειδικά για την βελτίωση της αστάθειας βάδισης και δεν αφορά τον έλεγχο της νόσου, επομένως δεν χορηγείται σε όλους τους ασθενείς. Στην ανάλυσή μας δεν ελέγχθηκε η πιθανή επίδραση του συγκεκριμένου σκευάσματος στη νοητική επίδοση του δείγματος, αφού χορηγούνταν σε λίγους από τους συμμετέχοντες.

Ένας ακόμη παράγων που πιθανόν επέδρασε στη νόσηση το χρονικό διάστημα μεταξύ των δυο αξιολογήσεων είναι οι ώσεις που πιθανόν να εκδήλωσε ο κάθε συμμετέχων. Στην παρούσα μελέτη καταγράφεται και πάλι ως κατηγορική μεταβλητή η περίπτωση να έχει εκδηλώσει ο κάθε συμμετέχων ώση κατά τη διάρκεια του χρονικού διαστήματος που παρεμβάλλεται προ της τελικής αξιολόγησης. Θα ήταν πιο αποτελεσματικό να γίνει καταγραφή του αριθμού των ώσεων αυτών. Ωστόσο αυτό δεν ήταν πρακτικά εφικτό γιατί αρκετοί από τους συμμετέχοντες παρακολουθούνταν πλέον ιατρικά εκτός Αιγινήτειου Νοσοκομείου.

Επιπλέον, στην κατηγορία των παραγόντων που επιδρούν στην αντικειμενική παρατήρηση της διαχρονικής πορείας της νόσησης θα ήταν βοηθητικό να περιληφθούν οι νοητικές ώσεις: Είναι πιθανόν η αρχική ή/και η τελική αξιολόγηση κάποιων συμμετεχόντων να γίνεται υπό την επιρροή κάποιας νοητικής ώσης και έτσι να μην περιγράφει σταθερή νοητική επίδοση. Στην παρούσα μελέτη δεν ήταν δυνατή η καταγραφή των νοητικών ώσεων, ωστόσο τα δεδομένα από σχετικά επαρκή αριθμό συμμετεχόντων είναι εφικτό να περιορίσουν την επίδραση πιθανών νοητικών ώσεων στα αποτελέσματα. Ως νοητική ώση ορίζεται η παροδική νοητική επιδείνωση σε νευροψυχολογικές κλίμακες, χωρίς κλινικές ή υποκειμενικές ενδείξεις για άλλα νευρολογικά σημεία και συμπτώματα και η οποία σχετίζεται με παρουσία σχετικών με την ΣκΠ βλαβών στην μαγνητική απεικόνιση. Αυτές οι βλάβες είναι ορατές με τη χρήση σκιαγραφικού. Η απεικόνιση των βλαβών δεν είναι απαραίτητη για την κλινική αναγνώριση της ώσης, ωστόσο καθιστά πιο ασφαλή τη διάγνωσή της. Η διάγνωση της νοητικής ώσης είναι αρκετά δύσκολη, κυρίως γιατί η αντικειμενική επιδείνωση των νοητικών λειτουργιών διαφοροποιείται από τις υποκειμενικές αιτιάσεις νοητικών δυσκολιών και συνήθως δεν γίνεται αντιληπτή από τον ασθενή (Hutchinson et al., 2012) και, αφού δεν συνοδεύεται από αισθητικοκινητικές δυσκολίες, δεν είναι πιθανόν να οδηγήσει τον ασθενή σε αναζήτηση ιατρικής διάγνωσης και υποστήριξης.

## E. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Στην παρούσα διαχρονική μελέτη, η βαρύτητα της νόσου βάσει του δείκτη σωματικής αναπηρίας είναι μικρή και στην αρχική και στην τελική αξιολόγηση, ενώ μόνο 7 από τους 69 ασθενείς εκδήλωσαν την προοδευτική μορφή της νόσου στην τελική αξιολόγηση. Ο δείκτης αναπηρίας (EDSS), παρά τη σημαντική επιδείνωση, παραμένει χαμηλός (μ.ο. 2,2) στην τελική αξιολόγηση.

Σε ό,τι αφορά τις νοητικές λειτουργίες, οι νοητικές διαταραχές, τόσο στην αρχική όσο και στην τελική αξιολόγηση είναι μέτριοι επιπέδου. Στο σύνολο του δείγματος, σημαντική διαχρονική επιδείνωση παρουσιάζει μόνο η λεκτική μνήμη, συγκεκριμένα η λεκτική ανάκληση. Διακρίνοντας ωστόσο την πορεία της νόσου βάσει αρχικής επίδοσης φαίνεται ένα συγκεκριμένο πρότυπο: Οι ασθενείς που είχαν φυσιολογική αρχική επίδοση στην λεκτική ροή, την ενεργό μνήμη, την λεκτική μνήμη και την οπτικοχωρική μνήμη παρουσίασαν σημαντική επιδείνωση στην τελική αξιολόγηση. Οι ασθενείς που είχαν αρχική ελλειμματική επίδοση στην λεκτική ροή, την ενεργό μνήμη και την οπτικοχωρική μνήμη, παρουσίασαν σημαντική βελτίωση στην τελική αξιολόγηση. Οι ασθενείς με αρχική ελλειμματική λεκτική ανάκληση δεν παρουσίασαν σημαντική μεταβολή στην τελική αξιολόγηση, ενώ οι ασθενείς με αρχική φυσιολογική επίδοση στην λεκτική ανάκληση, παρουσίασαν σημαντική επιδείνωση στην τελική αξιολόγηση.

Στην τελική αξιολόγηση διαπιστώνεται 16% αύξηση των ασθενών με ελλειμματική επίδοση σε 2 ή/και περισσότερες νοητικές λειτουργίες. Ωστόσο, είναι σημαντικό πως από τους συνολικά 45 ασθενείς με 1 ή/και περισσότερες ελλειμματικές νοητικές λειτουργίες κατά την αρχική αξιολόγηση, μόνο οι 22 παραμένουν κατά την επανεκτίμηση ελλειμματικοί σε τουλάχιστον 1 από τους αρχικά ελλειμματικές νοητικές λειτουργίες: Δηλαδή, οι νοητικές λειτουργίες που είναι ελλειμματικές κατά την αρχική αξιολόγηση, συχνά μεταστρέφονται σε φυσιολογικές κατά την επανεκτίμηση. Αναφορικά με την εκάστοτε νοητική λειτουργία, μόνο το ποσοστό των ασθενών με διαταραχές λεκτικής ανάκλησης παρουσίασε σημαντική αύξηση.

Οι νοητικές λειτουργίες που στηρίζουν τις διεργασίες λεκτικής μνήμης δεν παρουσιάζουν σημαντικές διαχρονικές διαφορές, μεταξύ των δυο αξιολογήσεων. Διαφορετικά είναι τα αποτελέσματα για την οπτικοχωρική μνήμη, όπου διαπιστώνονται σημαντικές διαχρονικές διαφορές των διεργασιών που στηρίζουν την οπτικοχωρική μνήμη: Πιο κεντρική είναι η σημαντική επίδραση της ενεργού μνήμης στην οπτικοχωρική κωδικοποίηση /εκμάθηση μόνο κατά την αρχική αξιολόγηση. Οι μεταβολές αυτές θα μπορούσαν να υποδεικνύουν πιθανές μεταβολές συνδεσιμότητας αφού δεν συνοδεύονται από επιπλέον νοητική επιδείνωση της οπτικοχωρικής μάθησης στο σύνολο του δείγματος στην τελική αξιολόγηση, επομένως πιθανόν να έχουν αντισταθμιστικό χαρακτήρα

Σε ό,τι αφορά τη σύγκριση με τους υγιείς μάρτυρες, διαπιστώνεται ένα κοινό πρότυπο στην οπτικοχωρική και λεκτική μνήμη: Κατά την αρχική αξιολόγηση, οι νοητικές λειτουργίες που προσδιορίζουν την κάθε διεργασία μνήμης είναι σε αρκετές περιπτώσεις διαφορετικές στην ομάδα των ασθενών και στην ομάδα των υγιών μαρτύρων. Εν τούτοις, μεταξύ των δυο ομάδων, διαπιστώνονται λίγες σημαντικές διαφορές στην προβλεπτική ισχύ της κάθε νοητικής μεταβλητής στην κάθε διεργασία μνήμης. Το αντίθετο συμβαίνει στην τελική αξιολόγηση: Οι νοητικές λειτουργίες που υποστηρίζουν την κάθε διεργασία μνήμης είναι παρόμοιες στους ασθενείς και την ομάδα ελέγχου. Όμως, διαπιστώνονται αρκετές στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των δυο ομάδων σε ότι αφορά την προβλεπτική ισχύ κάθε νοητικής μεταβλητής στην κάθε διεργασία μνήμης (σε αντίθεση με την σύγκριση αρχικής αξιολόγησης και ομάδας υγιών μαρτύρων).

Η εικόνα αυτών των αποτελεσμάτων, μοιάζει να περιγράφει μια προσπάθεια διόρθωσης των αποκλινόντων νοητικών επιδόσεων, και ενισχύεται και από τα αποτελέσματα των διαχρονικών συγκρίσεων της πορείας των νοητικών λειτουργιών: οι ασθενείς που κατά την αρχική αξιολόγηση είχαν φυσιολογική νοητική επίδοση παρουσιάζουν σημαντική επιδείνωση κατά την τελική αξιολόγηση ενώ οι ασθενείς που είχαν ελλειμματική νοητική επίδοση κατά την αρχική αξιολόγηση παρουσιάζουν σημαντική βελτίωση κατά την επανεκτίμηση (χωρίς ωστόσο αυτή η βελτίωση να καθιστά την επίδοση φυσιολογική). Το πρότυπο της προσπάθειας «διόρθωσης» των νοητικών ελλειμμάτων και του μετριασμού των επιδράσεων των βλαβών στη νόση φαίνεται να επαναλαμβάνεται.

Επομένως, το σύνολο των ευρημάτων που έχουν προκύψει, δεδομένων και των περιορισμών της μελέτης, δεν υποστηρίζουν ότι οι ασθενείς με ΣκΠ εκδηλώνουν στη διάρκεια του χρόνου ισχυρές ενδείξεις προϋούσης έκπτωσης των νοητικών λειτουργιών.

## BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Achiron, A., Polliack, M., Rao, S. M., Barak, Y., Lavie, M., Appelboim, N., & Harel, Y. (2005). Cognitive patterns and progression in multiple sclerosis: construction and validation of percentile curves. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 76(5), 744-749.
- Achiron, A., Chapman, J., Magalashvili, D., Dolev, M., Lavie, M., Bercovich, E., ... & Menascu, S. (2013). Modeling of cognitive impairment by disease duration in multiple sclerosis: a cross-sectional study. *PLoS One*, 8(8), e71058.

- Aldughmi, M., Bruce, J., & Siengsukon, C. F. (2017). Relationship between fatigability and perceived fatigue measured using the neurological fatigue index in people with multiple sclerosis. *International journal of MS care*, 19(5), 232-239.
- Alescio-Lautier, B., Michel, B. F., Herrera, C., Elahmadi, A., Chambon, C., Touzet, C., & Paban, V. (2007). Visual and visuospatial short-term memory in mild cognitive impairment and Alzheimer disease: role of attention. *Neuropsychologia*, 45(8), 1948-1960.
- Ali, N. B., Oudia, Z., Mrabet, S., Kchaou, M., Echebbi, S., Fray, S., & Be, S. (2015). Neurobehavioral Aspects of Different Forms of Multiple Sclerosis. *J Neurol Neurophysiol*, 6(293), 2.
- Adler, G., & Lembach, Y. (2015). Memory and selective attention in multiple sclerosis: cross-sectional computer-based assessment in a large outpatient sample. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, 265(5), 439-443.
- Alexandra, T., Kim, C., Estefania, B., Elaine, R., Pierre, D., & Isabelle, R. (2020). The effects of aging and disease duration on cognition in multiple sclerosis. *Brain and cognition*, 146, 105650.
- Amato, M. P., Ponziani, G., Pracucci, G., Bracco, L., Siracusa, G., & Amaducci, L. (1995). Cognitive impairment in early-onset multiple sclerosis: pattern, predictors, and impact on everyday life in a 4-year follow-up. *Archives of neurology*, 52(2), 168-172.
- Amato, M. P., Ponziani, G., Siracusa, G., & Sorbi, S. (2001). Cognitive dysfunction in early-onset multiple sclerosis: a reappraisal after 10 years. *Archives of neurology*, 58(10), 1602-1606.
- Amato, M. P., Portaccio, E., Goretti, B., Zipoli, V., Battaglini, M., Bartolozzi, M. L., ... & Federico, A. (2007). Association of neocortical volume changes with cognitive deterioration in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Archives of neurology*, 64(8), 1157-1161.
- Amato, M. P., Portaccio, E., Stromillo, M. L., Goretti, B., Zipoli, V., Siracusa, G., ... & Sorbi, S. (2008). Cognitive assessment and quantitative magnetic resonance metrics can help to identify benign multiple sclerosis. *Neurology*, 71(9), 632-638.
- Amato, M. P., Hakiki, B., Goretti, B., Rossi, F., Stromillo, M. L., Giorgio, A., ... & Portaccio, E. (2012). Association of MRI metrics and cognitive impairment in radiologically isolated syndromes. *Neurology*, 78(5), 309-314.
- Amato, M. P., Prestipino, E., Bellinva, A., Niccolai, C., Razzolini, L., Pastò, L., ... & Lolli, F. (2019). Cognitive impairment in multiple sclerosis: An exploratory analysis of environmental and lifestyle risk factors. *PloS one*, 14(10), e0222929.
- Aminoff, M. J. (Ed.). (1995). *Neurology and general medicine: The Neurological aspects of medical disorders*. Churchill Livingstone.



- Andreasen, A. K., Spliid, P. E., Andersen, H., & Jakobsen, J. (2010). Fatigue and processing speed are related in multiple sclerosis. *European journal of Neurology*, *17*(2), 212-218.
- Arreola-Mora, C., Silva-Pereyra, J., Fernández, T., Paredes-Cruz, M., Bertado-Cortés, B., & Grijalva, I. (2019). Effects of 4-aminopyridine on attention and executive functions of patients with multiple sclerosis: Randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. Preliminary report. *Multiple sclerosis and related disorders*, *28*, 117-124.
- Armstrong, C., Onishi, K., Robinson, K., D'Esposito, M., Thompson, H., Rostami, A., & Grossman, M. (1996). Serial position and temporal cue effects in multiple sclerosis: Two subtypes of defective memory mechanisms. *Neuropsychologia*, *34*(9), 853-862.
- Arnett, P. A., Rao, S. M., Bernardin, L., Grafman, J., Yetkin, F. Z., & Lobeck, L. (1994). Relationship between frontal lobe lesions and Wisconsin Card Sorting Test performance in patients with multiple sclerosis. *Neurology*, *44*(3 Part 1), 420-420.
- Arnett, P. A., Higginson, C. I., Voss, W. D., Wright, B., Bender, W. I., Wurst, J. M., & Tippin, J. M. (1999). Depressed mood in multiple sclerosis: relationship to capacity-demanding memory and attentional functioning. *Neuropsychology*, *13*(3), 434.
- Arnett, P. A., Higginson, C. I., & Randolph, J. J. (2001). Depression in multiple sclerosis: relationship to planning ability. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *7*(6), 665-674.
- Arnett, P. A., Higginson, C. I., Voss, W. D., Randolph, J. J., & Grandey, A. A. (2002). Relationship between coping, cognitive dysfunction and depression in multiple sclerosis. *The Clinical Neuropsychologist*, *16*(3), 341-355.
- Arnett, P. A. (2005). Longitudinal consistency of the relationship between depression symptoms and cognitive functioning in multiple sclerosis. *CNS spectrums*, *10*(5), 372-382.
- Arnett, P. A., Barwick, F. H., & Beeney, J. E. (2008). Depression in multiple sclerosis: review and theoretical proposal. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *14*(5), 691-724.
- Artemiadis, A. K., Anagnostouli, M. C., & Alexopoulos, E. C. (2011). Stress as a risk factor for multiple sclerosis onset or relapse: a systematic review. *Neuroepidemiology*, *36*(2), 109-120.
- Audoin, B., Ibarrola, D., Ranjeva, J. P., Confort-Gouny, S., Malikova, I., Ali-Chérif, A., ... & Cozzone, P. (2003). Compensatory cortical activation observed by fMRI during a cognitive task at the earliest stage of multiple sclerosis. *Human brain mapping*, *20*(2), 51-58.
- Ayache, S. S., & Chalah, M. A. (2017). Fatigue in multiple sclerosis—insights into evaluation and management. *Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology*, *47*(2), 139-171.

- Baddeley, A. D., & Hitch, G. (1974). Working memory. In *Psychology of learning and motivation* (Vol. 8, pp. 47-89). Academic press.
- Baddeley, A. D., & Hitch, G. J. (1994). Developments in the concept of working memory. *Neuropsychology*, 8(4), 485.
- Baddeley, A. (2000). The episodic buffer: a new component of working memory?. *Trends in cognitive sciences*, 4(11), 417-423.
- Baddeley, A. (2012). Working memory: theories, models, and controversies. *Annual review of psychology*, 63, 1-29.
- Bagert, Bridget, Patricia Camplair, and Dennis Bourdette. "Cognitive dysfunction in multiple sclerosis." *CNS drugs* 16.7 (2002): 445-455.
- Bakalidou, D., Voumvourakis, K., Tsourti, Z., Papageorgiou, E., Poullos, A., & Giannopoulos, S. (2014). Validity and reliability of the Greek version of the Modified Fatigue Impact Scale in multiple sclerosis patients. *International Journal of Rehabilitation Research*, 37(3), 271-276.
- Bakshi, R., Czarnecki, D., Shaikh, Z. A., Priore, R. L., Janardhan, V., Kaliszky, Z., & Kinkel, P. R. (2000). Brain MRI lesions and atrophy are related to depression in multiple sclerosis. *Neuroreport*, 11(6), 1153-1158.
- Bamer, A. M., Johnson, K. L., Amtmann, D., & Kraft, G. H. (2008). Prevalence of sleep problems in individuals with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, 14(8), 1127-1130.
- Barkhof, F., Filippi, M., Miller, D. H., Scheltens, P., Campi, A., Polman, C. H., ... & Valk, J. (1997). Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Brain: a journal of neurology*, 120(11), 2059-2069.
- Bartochowski, Z., Gatla, S., Khoury, R., Al-Dahhak, R., & Grossberg, G. T. (2018). Empathy changes in neurocognitive disorders: a review. *Ann Clin Psychiatry*, 30(3), 220-232.
- Basso, M. R., Beason-Hazen, S., Lynn, J., Rammohan, K., & Bornstein, R. A. (1996). Screening for cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Archives of Neurology*, 53(10), 980-984.
- Bate, A. J., Mathias, J. L., & Crawford, J. R. (2001). Performance on the Test of Everyday Attention and standard tests of attention following severe traumatic brain injury. *The Clinical Neuropsychologist*, 15(3), 405-422.
- Bates, D., Machler, M., Bolker, B., & Walker, S. (2015a). Fitting linear mixed-effects models, using lme4. *Journal of Statistical Software*, 67(1), 1-48.
- Batista, S., Zivadinov, R., Hoogs, M., Bergsland, N., Heininen-Brown, M., Dwyer, M. G., ... & Benedict, R. H. (2012). Basal ganglia, thalamus and neocortical atrophy predicting slowed cognitive processing in multiple sclerosis. *Journal of neurology*, 259(1), 139-146.

- Battaglini, M., Giorgio, A., Stromillo, M. L., Bartolozzi, M. L., Guidi, L., Federico, A., & De Stefano, N. (2009). Voxel-wise assessment of progression of regional brain atrophy in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Journal of the neurological sciences*, 282(1-2), 55-60.
- Baysal Kıraç, L., Ekmekçi, Ö., Yüceyar, N., & Sağduyu Kocaman, A. (2014). Assessment of early cognitive impairment in patients with clinically isolated syndromes and multiple sclerosis. *Behavioural Neurology*, 2014.
- Beatty, W. W., Goodkin, D. E., Monson, N., & Beatty, P. A. (1990). Implicit learning in patients with chronic progressive multiple sclerosis. *International Journal of Clinical Neuropsychology*.
- Beatty, W. W., & Aupperle, R. L. (2002). Sex differences in cognitive impairment in multiple sclerosis. *The Clinical Neuropsychologist*, 16(4), 472-480.
- Beier, M., Amtmann, D., & Ehde, D. M. (2015). Beyond depression: Predictors of self-reported cognitive function in adults living with MS. *Rehabilitation Psychology*, 60(3), 254.
- Belbasis, L., Bellou, V., Evangelou, E., Ioannidis, J. P., & Tzoulaki, I. (2015). Environmental risk factors and multiple sclerosis: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *The Lancet Neurology*, 14(3), 263-273.
- Bendfeldt, K., Kuster, P., Traud, S., Egger, H., Winklhofer, S., Mueller-Lenke, N., ... & Nichols, T. E. (2009). Association of regional gray matter volume loss and progression of white matter lesions in multiple sclerosis—a longitudinal voxel-based morphometry study. *Neuroimage*, 45(1), 60-67.
- Benedict, R. H., Weinstock-Guttman, B., Fishman, I., Sharma, J., Tjoa, C. W., & Bakshi, R. (2004). Prediction of neuropsychological impairment in multiple sclerosis: comparison of conventional magnetic resonance imaging measures of atrophy and lesion burden. *Archives of neurology*, 61(2), 226-230.
- Benedict, R. H., Cookfair, D., Gavett, R., Gunther, M., Munschauer, F., Garg, N., & Weinstock-Guttman, B. (2006). Validity of the minimal assessment of cognitive function in multiple sclerosis (MACFIMS). *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS*, 12(4), 549.
- Benedict RH, Bobholz JH (2007) Multiple sclerosis. *Semin Neurol* 27(1):78–85
- Benedict, R. H. B. (2009). Standards for sample composition and impairment classification in neuropsychological studies of multiple sclerosis.

Benedict, R. H., DeLuca, J., Phillips, G., LaRocca, N., Hudson, L. D., Rudick, R., & Multiple Sclerosis Outcome Assessments Consortium. (2017). Validity of the Symbol Digit Modalities Test as a cognition performance outcome measure for multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, 23(5), 721-733.

Benedict, R. H., Cohan, S., Lynch, S. G., Riester, K., Wang, P., Castro-Borrero, W., ... & Sabatella, G. (2018). Improved cognitive outcomes in patients with relapsing–remitting multiple sclerosis treated with daclizumab beta: results from the DECIDE study. *Multiple Sclerosis Journal*, 24(6), 795-804.

Benoist, C., & Mathis, D. (2001). Autoimmunity provoked by infection: how good is the case for T cell epitope mimicry?. *Nature immunology*, 2(9), 797-801.

Berrigan, L. I., LeFevre, J. A., Rees, L. M., Berard, J., Freedman, M. S., & Walker, L. A. (2013). Cognition in early relapsing-remitting multiple sclerosis: consequences may be relative to working memory. *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS*, 19(8), 938.

Bergendal, G., Fredrikson, S., & Almkvist, O. (2007). Selective decline in information processing in subgroups of multiple sclerosis: an 8-year longitudinal study. *European neurology*, 57(4), 193-202.

Bermel, R. A., Rae-Grant, A. D., & Fox, R. J. (2010). Diagnosing multiple sclerosis at a later age: more than just progressive myelopathy. *Multiple Sclerosis Journal*, 16(11), 1335-1340.

Biscecco, A., Stamenova, S., Caiazzo, G., D'Ambrosio, A., Sacco, R., Docimo, R., ... & Tedeschi, G. (2017). ATTENTION AND PROCESSING SPEED PERFORMANCE IN MULTIPLE SCLEROSIS IS MOSTLY RELATED TO THALAMIC VOLUME (P4. 344).

Biswal, B., Zerrin Yetkin, F., Haughton, V. M., & Hyde, J. S. (1995). Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI. *Magnetic resonance in medicine*, 34(4), 537-541.

Biswal, B. B., Kylen, J. V., & Hyde, J. S. (1997). Simultaneous assessment of flow and BOLD signals in resting-state functional connectivity maps. *NMR in Biomedicine: An International Journal Devoted to the Development and Application of Magnetic Resonance In Vivo*, 10(4-5), 165-170.

Bliss, T. V., & Lømo, T. (1973). Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *The Journal of physiology*, 232(2), 331-356.

- Bobholz, J. A., & Rao, S. M. (2003). Cognitive dysfunction in multiple sclerosis: a review of recent developments. *Current opinion in neurology*, 16(3), 283-288.
- Bobholz, J. A., Rao, S. M., Lobeck, L., Elsinger, C., Gleason, A., Kanz, J., ... & Maas, E. (2006). fMRI study of episodic memory in relapsing-remitting MS: correlation with T2 lesion volume. *Neurology*, 67(9), 1640-1645.
- Bobholz, J. A., Rao, S. M., Lobeck, L., Elsinger, C., Gleason, A., Kanz, J., ... & Maas, E. (2006). fMRI study of episodic memory in relapsing-remitting MS: correlation with T2 lesion volume. *Neurology*, 67(9), 1640-1645.
- Bowden, S. C., Petrauskas, V. M., Bardenhagen, F. J., Meade, C. E., & Simpson, L. C. (2013). Exploring the dimensionality of digit span. *Assessment*, 20(2), 188-198.
- Bogdanova, M. D., Batysheva, T. T., Mikadze, Y. V., Bembeeva, R. T., & Volkova, E. Y. (2020). Age at onset in multiple sclerosis as a possible predictor for cognitive impairment in children and adolescents. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*, 12(1S), 9-14.
- Bodling, A. M., Denney, D. R., & Lynch, S. G. (2008). Rapid serial processing in patients with multiple sclerosis: The role of peripheral deficits. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 14(4), 646-650.
- Bonnet, M. C., Allard, M., Dilharreguy, B., Deloire, M., Petry, K. G., & Brochet, B. (2010). Cognitive compensation failure in multiple sclerosis. *Neurology*, 75(14), 1241-1248.
- Boringa, J. B., Lazeron, R. H., Reuling, I. E., Ader, H. J., Pfenning, L. E., Lindeboom, J., ... & Polman, C. H. (2001). The brief repeatable battery of neuropsychological tests: normative values allow application in multiple sclerosis clinical practice. *Multiple Sclerosis Journal*, 7(4), 263-267.
- Brassington, J. C., & Marsh, N. V. (1998). Neuropsychological aspects of multiple sclerosis. *Neuropsychology review*, 8(2), 43-77.
- Brenner, P., Burkill, S., Jokinen, J., Hillert, J., Bahmanyar, S., & Montgomery, S. (2016). Multiple sclerosis and risk of attempted and completed suicide—a cohort study. *European journal of neurology*, 23(8), 1329-1336.
- Brenner, P., & Piehl, F. (2016). Fatigue and depression in multiple sclerosis: pharmacological and non-pharmacological interventions. *Acta Neurologica Scandinavica*, 134, 47-54.
- Brissart, H., Morele, E., Baumann, C., & Debouverie, M. (2012). Verbal episodic memory in 426 multiple sclerosis patients: impairment in encoding, retrieval or both?. *Neurological sciences*, 33(5), 1117-1123.

- Brochet, B., & Ruet, A. (2019). Cognitive impairment in multiple sclerosis with regards to disease duration and clinical phenotypes. *Frontiers in neurology*, *10*, 261.
- Brochet, B., Clavelou, P., Defer, G., De Seze, J., Louapre, C., Magnin, E., ... & Vermersch, P. (2022). Cognitive Impairment in Secondary Progressive Multiple Sclerosis: Effect of Disease Duration, Age, and Progressive Phenotype. *Brain Sciences*, *12*(2), 183.
- Brownlee, W. J., Hardy, T. A., Fazekas, F., & Miller, D. H. (2017). Diagnosis of multiple sclerosis: progress and challenges. *The Lancet*, *389*(10076), 1336-1346.
- Bsteh, G., Ehling, R., Lutterotti, A., Hegen, H., Di Pauli, F., Auer, M., ... & Berger, T. (2016). Long term clinical prognostic factors in relapsing-remitting multiple sclerosis: insights from a 10-year observational study. *PLoS One*, *11*(7), e0158978.
- Buschke, H., & Fuld, P. A. (1974). Evaluating storage, retention, and retrieval in disordered memory and learning. *Neurology*, *24*(11), 1019-1019.
- Cader, S., Cifelli, A., Abu-Omar, Y., Palace, J., & Matthews, P. M. (2006). Reduced brain functional reserve and altered functional connectivity in patients with multiple sclerosis. *Brain*, *129*(2), 527-537.
- Caine, E. D., Bamford, K. A., Schiffer, R. B., Shoulson, I., & Levy, S. (1986). A controlled neuropsychological comparison of Huntington's disease and multiple sclerosis. *Archives of Neurology*, *43*(3), 249-254.
- Calabrese, M., Poretto, V., Favaretto, A., Alessio, S., Bernardi, V., Romualdi, C., ... & Gallo, P. (2012). Cortical lesion load associates with progression of disability in multiple sclerosis. *Brain*, *135*(10), 2952-2961.
- Camp, S. J., Stevenson, V. L., Thompson, A. J., Ingle, G. T., Miller, D. H., Borrás, C., ... & Kalkers, N. F. (2005). A longitudinal study of cognition in primary progressive multiple sclerosis. *Brain*, *128*(12), 2891-2898.
- Carmona, O., Masuet, C., Santiago, O., Alía, P., Moral, E., Alonso-Magdalena, L., ... & Arbizu, T. (2011). Multiple sclerosis and cognitive decline: is ApoE-4 a surrogate marker?. *Acta neurologica scandinavica*, *124*(4), 258-263.
- Castellazzi, G., Debernard, L., Melzer, T. R., Dalrymple-Alford, J. C., D'Angelo, E., Miller, D. H., ... & Mason, D. F. (2018). Functional connectivity alterations reveal complex mechanisms based on clinical and radiological status in mild relapsing remitting multiple sclerosis. *Frontiers in neurology*, *9*, 690.
- Cehelyk, E. K., Harvey, D. Y., Grubb, M. L., Jaleel, R., El-Sibai, M. S., Markowitz, C. E., ... & Chahin, S. (2019). Uncovering the association between fatigue and fatigability in multiple sclerosis using cognitive control. *Multiple sclerosis and related disorders*, *27*, 269-275.

- Cerasa, A., Gioia, M. C., Valentino, P., Nisticò, R., Chiriaco, C., Pirritano, D., ... & Bilotti, G. (2013). Computer-assisted cognitive rehabilitation of attention deficits for multiple sclerosis: a randomized trial with fMRI correlates. *Neurorehabilitation and neural repair*, 27(4), 284-295.
- Ciccarelli, O., Barkhof, F., Bodini, B., De Stefano, N., Golay, X., Nicolay, K., & Stankoff, B. (2014). Pathogenesis of multiple sclerosis: insights from molecular and metabolic imaging. *The Lancet Neurology*, 13(8), 807-822.
- Charcot, M. (1868). Histologie de la sclerose en plaque. *Gaz. Hosp.*, 41, 554-556.
- Charil, A., Zijdenbos, A. P., Taylor, J., Boelman, C., Worsley, K. J., Evans, A. C., & Dagher, A. (2003). Statistical mapping analysis of lesion location and neurological disability in multiple sclerosis: application to 452 patient data sets. *Neuroimage*, 19(3), 532-544.
- Chen, J. (2018). Empathy for distress in humans and rodents. *Neuroscience bulletin*, 34(1), 216-236.
- Chiaravalloti, N. D., Christodoulou, C., Demaree, H. A., & DeLuca, J. (2003). Differentiating simple versus complex processing speed: Influence on new learning and memory performance. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 25(4), 489-501.
- Chiaravalloti ND, Hillary F, Ricker J, Christodoulou C, Kalnin A, Liu WC, et al. Cerebral activation patterns during working memory performance in multiple sclerosis using fMRI. *J Clin Exp Neuropsychol* (2005) 27(1):33–54. doi:10.1080/138033990513609
- Chiaravalloti, N. D., & DeLuca, J. (2008). Cognitive impairment in multiple sclerosis. *The Lancet Neurology*, 7(12), 1139-1151.
- Chiaravalloti, N. D., Balzano, J., Moore, N. B., & DeLuca, J. (2009). The Open-Trial Selective Reminding Test (OT-SRT) as a tool for the assessment of learning and memory. *The Clinical Neuropsychologist*, 23(2), 231-254.
- Chiaravalloti, N. D., Wylie, G., Leavitt, V., & DeLuca, J. (2012). Increased cerebral activation after behavioral treatment for memory deficits in MS. *Journal of neurology*, 259(7), 1337-1346.
- Chiaravalloti, N. D., Stojanovic-Radic, J., & DeLuca, J. (2013). The role of speed versus working memory in predicting learning new information in multiple sclerosis. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*, 35(2), 180-191.
- Chiaravalloti, N. D., & DeLuca, J. (2015). The influence of cognitive dysfunction on benefit from learning and memory rehabilitation in MS: a sub-analysis of the MEMREHAB trial. *Multiple Sclerosis Journal*, 21(12), 1575-1582.
- Chwastiak, L., Ehde, D. M., Gibbons, L. E., Sullivan, M., Bowen, J. D., & Kraft, G. H. (2002). Depressive symptoms and severity of illness in multiple sclerosis: epidemiologic study of a large community sample. *American journal of Psychiatry*, 159(11), 1862-1868.

- Ciccarelli, O., Barkhof, F., Bodini, B., De Stefano, N., Golay, X., Nicolay, K., ... & Stankoff, B. (2014). Pathogenesis of multiple sclerosis: insights from molecular and metabolic imaging. *The Lancet Neurology*, *13*(8), 807-822.
- Cierny, D., Lehotsky, J., Hanysova, S., Michalik, J., Kantorova, E., Sivak, S., ... & Jesenska, L. (2017). The age at onset in Multiple Sclerosis is associated with patient's prognosis. *Bratislavské Lekárske Listy*, *118*(6), 374-377..
- Cohen, J. A., Cutter, G. R., Fischer, J. S., Goodman, A. D., Heidenreich, F. R., Kooijmans, M. F., ... & Whitaker, J. N. (2002). Benefit of interferon  $\beta$ -1a on MSFC progression in secondary progressive MS. *Neurology*, *59*(5), 679-687.
- Confavreux, C., & Vukusic, S. (2006). Natural history of multiple sclerosis: a unifying concept. *Brain*, *129*(3), 606-616.
- Coolidge, F. L., Middleton, P. A., Griego, J. A., & Schmidt, M. M. (1996). The effects of interference on verbal learning in multiple sclerosis. *Archives of Clinical Neuropsychology*, *11*(7), 605-611.
- Cordes, D., Haughton, V. M., Arfanakis, K., Wendt, G. J., Turski, P. A., Moritz, C. H., ... & Meyerand, M. E. (2000). Mapping functionally related regions of brain with functional connectivity MR imaging. *American journal of neuroradiology*, *21*(9), 1636-1644.
- Costa, S. L., Genova, H. M., DeLuca, J., & Chiaravalloti, N. D. (2017). Information processing speed in multiple sclerosis: Past, present, and future. *Multiple Sclerosis Journal*, *23*(6), 772-789.
- Cottrell, S. S., & Wilson, S. K. (1926). Original Papers: THE AFFECTIVE SYMPTOMATOLOGY OF DISSEMINATED SCLEROSIS.: A STUDY OF 100 CASES. *Journal of Neurology and Psychopathology*, *7*(25), 1.
- Cowan, N. (1984). On short and long auditory stores. *Psychological bulletin*, *96*(2), 341.
- Cowan, N. (1988). Evolving conceptions of memory storage, selective attention, and their mutual constraints within the human information-processing system. *Psychological bulletin*, *104*(2), 163.
- Cowan, N. (1998). *Attention and memory: An integrated framework*. Oxford University Press.
- Cowan, N. (2008). What are the differences between long-term, short-term, and working memory?. *Progress in brain research*, *169*, 323-338.
- Cowan, N. (2014). Working memory underpins cognitive development, learning, and education. *Educational psychology review*, *26*(2), 197-223.
- Cowan, N. (2016). *Working memory capacity: Classic edition*. Psychology press.



Craik, F. I., Govoni, R., Naveh-Benjamin, M., & Anderson, N. D. (1996). The effects of divided attention on encoding and retrieval processes in human memory. *Journal of Experimental Psychology: General*, 125(2), 159.

Craig, M., Della Sala, S., & Dewar, M. (2014). Autobiographical thinking interferes with episodic memory consolidation. *PLoS one*, 9(4), e93915.

Crawford, J. R., Obonsawin, M. C., & Allan, K. M. (1998). PASAT and components of WAIS-R performance: Convergent and discriminant validity. *Neuropsychological Rehabilitation*, 8(3), 255-272.

Dackovic, J., Pekmezovic, T., Mesaros, S., Dujmovic, I., Stojavljevic, N., Martinovic, V., &

Drulovic, J. (2016). The Rao's Brief Repeatable Battery in the study of cognition in different multiple sclerosis phenotypes: application of normative data in a Serbian population. *Neurological Sciences*, 37(9), 1475-1481.

Damasceno, A., Pimentel-Silva, L. R., Damasceno, B. P., & Cendes, F. (2020). Cognitive trajectories in relapsing–remitting multiple sclerosis: a longitudinal 6-year study. *Multiple Sclerosis Journal*, 26(13), 1740-1751.

Demaree, H., Gaudino, E., & DeLuca, J. (2003). The relationship between depressive symptoms and cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Cognitive neuropsychiatry*, 8(3), 161-171.

Dankinas, D., Mėlynytė, S., Šiurkutė, A., & Dapšys, K. (2016). Response preparation and intra-individual reaction time variability in schizophrenia. *Acta medica Lituanica*, 23(1), 35.

de Caneda, M. A., & Vecino, M. C. A. D. (2016). The correlation between EDSS and cognitive impairment in MS patients. Assessment of a Brazilian population using a BICAMS version. *Arquivos de neuro-psiquiatria*, 74, 974-981.

De Giglio, L., De Luca, F., Gurreri, F., Ferrante, I., Prosperini, L., Borriello, G., ... & Pozzilli, C. (2019). Effect of dalfampridine on information processing speed impairment in multiple sclerosis. *Neurology*, 93(8), e733-e746.

Dehaene, S., Piazza, M., Pinel, P., & Cohen, L. (2003). Three parietal circuits for number processing. *Cognitive neuropsychology*, 20(3-6), 487-506.

Dekker, I., Eijlers, A. J. C., Popescu, V., Balk, L. J., Vrenken, H., Wattjes, M. P., ... & Schoonheim, M. M. (2019). Predicting clinical progression in multiple sclerosis after 6 and 12 years. *European journal of neurology*, 26(6), 893-902.

Deloire, M., Ruet, A., Hamel, D., Bonnet, M., & Brochet, B. (2010). Early cognitive impairment in multiple sclerosis predicts disability outcome several years later. *Multiple Sclerosis Journal*, 16(5), 581-587.

- DeLuca, J., Barbieri-Berger, S., & Johnson, S. K. (1994). The nature of memory impairments in multiple sclerosis: acquisition versus retrieval. *Journal of clinical and experimental Neuropsychology*, *16*(2), 183-189.
- DeLuca, J., Gaudino, E. A., Diamond, B. J., Christodoulou, C., & Engel, R. A. (1998). Acquisition and storage deficits in multiple sclerosis. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*, *20*(3), 376-390.
- DeLuca, J., Chelune, G. J., Tulskey, D. S., Lengenfelder, J., & Chiaravalloti, N. D. (2004). Is speed of processing or working memory the primary information processing deficit in multiple sclerosis? *Journal of clinical and experimental neuropsychology*, *26*(4), 550-562.
- DeLuca, G. C., Yates, R. L., Beale, H., & Morrow, S. A. (2015). Cognitive impairment in multiple sclerosis: clinical, radiologic and pathologic insights. *Brain Pathology*, *25*(1), 79-98.
- DeLuca, J., Leavitt, V. M., Chiaravalloti, N., & Wylie, G. (2013). Memory impairment in multiple sclerosis is due to a core deficit in initial learning. *Journal of neurology*, *260*(10), 2491-2496.
- Demaree, H. A., Gaudino, E. A., DeLuca, J., & Ricker, J. H. (2000). Learning impairment is associated with recall ability in multiple sclerosis. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *22*(6), 865-873.
- Denney, D. R., Lynch, S. G., Parmenter, B. A., & Horne, N. (2004). Cognitive impairment in relapsing and primary progressive multiple sclerosis: mostly a matter of speed. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *10*(7), 948-956.
- Denney, D. R., Sworowski, L. A., & Lynch, S. G. (2005). Cognitive impairment in three subtypes of multiple sclerosis. *Archives of Clinical Neuropsychology*, *20*(8), 967-981.
- Denney, D. R., Lynch, S. G., & Parmenter, B. A. (2008). A 3-year longitudinal study of cognitive impairment in patients with primary progressive multiple sclerosis: speed matters. *Journal of the neurological sciences*, *267*(1-2), 129-136.
- Denney, D. R., & Lynch, S. G. (2009). The impact of multiple sclerosis on patients' performance on the Stroop Test: processing speed versus interference. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *15*(3), 451-458.
- Devins, G. M., Seland, T. P., Klein, G., Edworthy, S. M., & Saary, M. J. (1993). Stability and determinants of psychosocial well-being in multiple sclerosis. *Rehabilitation Psychology*, *38*(1), 11.
- de Sa, J. C. C., Airas, L., Bartholome, E., Grigoriadis, N., Mattle, H., Oreja-Guevara, C., ... & Walczak, A. (2011). Symptomatic therapy in multiple sclerosis: a review for a multimodal approach in clinical practice. *Therapeutic advances in neurological disorders*, *4*(3), 139-168.

- De Sonneville, L. M. J., Boringa, J. B., Reuling, I. E. W., Lazeron, R. H. C., Ader, H. J., & Polman, C. H. (2002). Information processing characteristics in subtypes of multiple sclerosis. *Neuropsychologia*, *40*(11), 1751-1765.
- Devere, R. (2011). Multiple sclerosis and mild cognitive impairment. *Practical Neurology*, 26-31.
- Dewar, M., Cowan, N., & Della Sala, S. (2010). Forgetting due to retroactive interference in amnesia:
- Diamond, B. J., Johnson, S. K., Kaufman, M., & Graves, L. (2008). Relationships between information processing, depression, fatigue and cognition in multiple sclerosis. *Archives of clinical neuropsychology*, *23*(2), 189-199. Findings and implications. In *Forgetting* (pp. 199-224). Psychology Press.
- Diehr, M. C., Heaton, R. K., Miller, W., & Grant, I. (1998). The Paced Auditory Serial Addition Task (PASAT): norms for age, education, and ethnicity. *Assessment*, *5*(4), 375-387.
- Di Legge, S., Piattella, M. C., Pozzilli, C., Pantano, P., Caramia, F., Pestalozza, I. F., ... & Lenzi, G. L. (2003). Longitudinal evaluation of depression and anxiety in patients with clinically isolated syndrome at high risk of developing early multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, *9*(3), 302-306.
- Dickstein, L. P., Viguera, A. C., Nowacki, A. S., Thompson, N. R., Griffith, S. D., Baldessarini, R. J., & Katzan, I. L. (2015). Thoughts of death and self-harm in patients with epilepsy or multiple sclerosis in a tertiary care center. *Psychosomatics*, *56*(1), 44-51.
- Diehr, M. C., Heaton, R. K., Miller, W., & Grant, I. (1998). The Paced Auditory Serial Addition Task (PASAT): norms for age, education, and ethnicity. *Assessment*, *5*(4), 375-387.
- Dineen, R. A., Vilisaar, J., Hlinka, J., Bradshaw, C. M., Morgan, P. S., Constantinescu, C. S., & Auer, D. P. (2009). Disconnection as a mechanism for cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Brain*, *132*(1), 239-249.
- Doshi, A., Plantone, D., DeAngelis, F., Wheeler-Kingshott, C., Ciccarelli, O., & Chataway, J. (2016). Exploring cognition in secondary progressive multiple sclerosis (SPMS).
- Drake, M. A., Carra, A., Allegri, R. F., & Luetic, G. (2006). Differential patterns of memory performance in relapsing, remitting and secondary progressive multiple sclerosis. *Neurology India*, *54*(4), 370.
- Drew, M., Tippett, L. J., Starkey, N. J., & Isler, R. B. (2008). Executive dysfunction and cognitive impairment in a large community-based sample with Multiple Sclerosis from New Zealand: a descriptive study. *Archives of clinical neuropsychology*, *23*(1), 1-19.
- Dudai, Y., Karni, A., & Born, J. (2015). The consolidation and transformation of memory. *Neuron*, *88*(1), 20-32.

- Duong, M. A., Boulanouar, K., Audoin, B., Tresebas, S., Ibarrola, D., Malikova, I., ... & Ranjeva, J. P. (2005). Modulation of effective connectivity inside the working memory network in patients at the earliest stage of multiple sclerosis. *Neuroimage*, *24*(2), 533-538.
- Dusankova, J. B., Kalincik, T., Havrdova, E., & Benedict, R. H. (2012). Cross cultural validation of the minimal assessment of cognitive function in multiple sclerosis (MACFIMS) and the brief international cognitive assessment for multiple sclerosis (BICAMS). *The Clinical Neuropsychologist*, *26*(7), 1186-1200.
- Dutta, R., Chang, A., Doud, M. K., Kidd, G. J., Ribaud, M. V., Young, E. A., ... & Trapp, B. D. (2011). Demyelination causes synaptic alterations in hippocampi from multiple sclerosis patients. *Annals of neurology*, *69*(3), 445-454.
- Edgar, C., Jongen, P. J., Sanders, E., Sindic, C., Goffette, S., Dupuis, M., ... & Wesnes, K. (2011). Cognitive performance in relapsing remitting multiple sclerosis: a longitudinal study in daily practice using a brief computerized cognitive battery. *BMC neurology*, *11*(1), 1-11.
- Eijlers, A. J., van Geest, Q., Dekker, I., Steenwijk, M. D., Meijer, K. A., Hulst, H. E., ... & Geurts, J. J. (2018). Predicting cognitive decline in multiple sclerosis: a 5-year follow-up study. *Brain*, *141*(9), 2605-2618.
- Elliott, R. (1998). The neuropsychological profile in unipolar depression. *Trends in Cognitive Sciences*, *2*(11), 447-454.
- Elshebawy, H., Fahmy, E. M., Elfayoumy, N. M., Abdelalim, A. M., & Ismail, R. S. (2021). Clinical predictors to cognitive impairment in multiple sclerosis patients. *The Egyptian Journal of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery*, *57*(1), 1-6.
- Enoka, R. M., & Duchateau, J. (2016). Translating fatigue to human performance. *Medicine and science in sports and exercise*, *48*(11), 2228.
- Ernst, A., Botzung, A., Gounot, D., Sellal, F., Blanc, F., De Seze, J., & Manning, L. (2012). Induced brain plasticity after a facilitation programme for autobiographical memory in multiple sclerosis: a preliminary study. *Multiple sclerosis international*, *2012*.
- Faivre, A., Robinet, E., Guye, M., Rousseau, C., Maarouf, A., Le Troter, A., ... & Audoin, B. (2016). Depletion of brain functional connectivity enhancement leads to disability progression in multiple sclerosis: a longitudinal resting-state fMRI study. *Multiple Sclerosis Journal*, *22*(13), 1695-1708.
- 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.
- Farrell, S. (2012). Temporal clustering and sequencing in short-term memory and episodic memory. *Psychological review*, *119*(2), 223.

- Faul, F., Erdfelder, E., Lang, A.-G., & Buchner, A. (2007). G\*Power 3: A flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behavior Research Methods*, *39*, 175-191.
- Feinstein, A., Kartsounis, L. D., Miller, D. H., Youl, B. D., & Ron, M. A. (1992). Clinically isolated lesions of the type seen in multiple sclerosis: a cognitive, psychiatric, and MRI follow up study. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *55*(10), 869-876.
- Feinstein, A., O'connor, P., Gray, T., & Feinstein, K. (1999). The effects of anxiety on psychiatric morbidity in patients with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, *5*(5), 323-326.
- Feinstein, A. (2000). Multiple sclerosis, disease modifying treatments and depression: a critical methodological review. *Multiple Sclerosis Journal*, *6*(5), 343-348.
- Feinstein, A. (2002). An examination of suicidal intent in patients with multiple sclerosis. *Neurology*, *59*(5), 674-678.
- Feinstein, A., Roy, P., Lobaugh, N., Feinstein, K., O'connor, P., & Black, S. (2004). Structural brain abnormalities in multiple sclerosis patients with major depression. *Neurology*, *62*(4), 586-590.
- Feinstein, A., O'Connor, P., Akbar, N., Moradzadeh, L., Scott, C. J. M., & Lobaugh, N. J. (2010). Diffusion tensor imaging abnormalities in depressed multiple sclerosis patients. *Multiple Sclerosis Journal*, *16*(2), 189-196.
- Feinstein, A., Magalhaes, S., Richard, J. F., Audet, B., & Moore, C. (2014). The link between multiple sclerosis and depression. *Nature Reviews Neurology*, *10*(9), 507-517.
- Ferrer, E., Salthouse, T. A., McArdle, J. J., Stewart, W. F., & Schwartz, B. S. (2005). Multivariate modeling of age and retest in longitudinal studies of cognitive abilities. *Psychology and aging*, *20*(3), 412.
- Ferreira, D., Verhagen, C., Hernández-Cabrera, J. A., Cavallin, L., Guo, C. J., Ekman, U., ... & Westman, E. (2017). Distinct subtypes of Alzheimer's disease based on patterns of brain atrophy: longitudinal trajectories and clinical applications. *Scientific reports*, *7*(1), 1-13.
- Feuillet, L., Reuter, F., Audoin, B., Malikova, I., Barrau, K., Cherif, A. A., & Pelletier, J. (2007). Early cognitive impairment in patients with clinically isolated syndrome suggestive of multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, *13*(1), 124-127.
- Filley, C. M. (2012). White matter dementia. *Therapeutic advances in neurological disorders*, *5*(5), 267-277.

- Fiene, M., Rufener, K. S., Kuehne, M., Matzke, M., Heinze, H. J., & Zaehle, T. (2018). Electrophysiological and behavioral effects of frontal transcranial direct current stimulation on cognitive fatigue in multiple sclerosis. *Journal of neurology*, 265(3), 607-617.
- Fischer, M., Kunkel, A., Bublak, P., Faiss, J. H., Hoffmann, F., Sailer, M., ... & Köhler, W. (2014). How reliable is the classification of cognitive impairment across different criteria in early and late stages of multiple sclerosis?. *Journal of the neurological sciences*, 343(1-2), 91-99.
- Fischer, A., Fischer, M., Nicholls, R. A., Lau, S., Poettgen, J., Patas, K., ... & Gold, S. M. (2015). Diagnostic accuracy for major depression in multiple sclerosis using self-report questionnaires. *Brain and behavior*, 5(9), e00365.
- Fisk, J. D., Pontefract, A., Ritvo, P. G., Archibald, C. J., & Murray, T. J. (1994). The impact of fatigue on patients with multiple sclerosis. *Canadian Journal of Neurological Sciences*, 21(1), 9-14.
- Fisk, J. D., & Archibald, C. J. (2001). Limitations of the Paced Auditory Serial Addition Test as a measure of working memory in patients with multiple sclerosis. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 7(3), 363-372.
- Filley, C. M. (2012). White matter dementia. *Therapeutic advances in neurological disorders*, 5(5), 267-277.
- Filippi, M., Tortorella, C., Rovaris, M., Bozzali, M., Possa, F., Sormani, M. P., ... & Comi, G. (2000). Changes in the normal appearing brain tissue and cognitive impairment in multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 68(2), 157-161.
- Forn, C., Barros-Loscertales, A., Escudero, J., Belloch, V., Campos, S., Parcet, M. A., & Ávila, C. (2006). Cortical reorganization during PASAT task in MS patients with preserved working memory functions. *Neuroimage*, 31(2), 686-691.
- Forn, C., Barros-Loscertales, A., Escudero, J., Benlloch, V., Campos, S., Antònia Parcet, M., & Ávila, C. (2007). Compensatory activations in patients with multiple sclerosis during preserved performance on the auditory N-back task. *Human brain mapping*, 28(5), 424-430.
- Forn, C., Rocca, M. A., Valsasina, P., Boscá, I., Casanova, B., Sanjuan, A., ... & Filippi, M. (2012). Functional magnetic resonance imaging correlates of cognitive performance in patients with a clinically isolated syndrome suggestive of multiple sclerosis at presentation: an activation and connectivity study. *Multiple Sclerosis Journal*, 18(2), 153-163.
- Frankland, P. W., & Bontempi, B. (2005). The organization of recent and remote memories. *Nature reviews neuroscience*, 6(2), 119-130.
- Freiha, J., Riachi, N., Chalah, M. A., Zoghaib, R., Ayache, S. S., & Ahdab, R. (2020). Paroxysmal symptoms in multiple sclerosis—A review of the literature. *Journal of Clinical Medicine*, 9(10), 3100.

- Fruehwald S, Loeffler-Stastka H, Eher R, Saletu B, Baumhackl U. (2001) Depression and quality of life in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand.*; 04:257–261
- Fuglestad, M. R. (2022). *Predicting cognitive development in people with multiple sclerosis using baseline processing speed. A six year prospective longitudinal study* (Master's thesis).
- Funahashi, S., Bruce, C. J., & Goldman-Rakic, P. S. (1991). Neuronal activity related to saccadic eye movements in the monkey's dorsolateral prefrontal cortex. *Journal of neurophysiology*, 65(6), 1464-1483.
- Garg, H., Bush, S., & Gappmaier, E. (2016). Associations between fatigue and disability, functional mobility, depression, and quality of life in people with multiple sclerosis. *International journal of MS care*, 18(2), 71-77.
- Gaudino, E. A., Chiaravalloti, N. D., DeLuca, J., & Diamond, B. J. (2001). A comparison of memory performance in relapsing–remitting, primary progressive and secondary progressive, multiple sclerosis. *Cognitive and Behavioral Neurology*, 14(1), 32-44.
- Giedraitienė, N., Kizlaitienė, R., & Kaubrys, G. (2015). The BICAMS battery for assessment of lithuanian-speaking multiple sclerosis patients: relationship with age, education, disease disability, and duration. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*, 21, 3853.
- Genova, H. M., Hillary, F. G., Wylie, G., Rypma, B., & DeLuca, J. (2009). Examination of processing speed deficits in multiple sclerosis using functional magnetic resonance imaging. *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS*, 15(3), 383.
- Genzel, L., & Wixted, J. T. (2017). Cellular and systems consolidation of declarative memory. In *Cognitive neuroscience of memory consolidation* (pp. 3-16). Springer, Cham.
- Geurts, J. J., Bö, L., Roosendaal, S. D., Hazes, T., Daniëls, R., Barkhof, F., ... & van der Valk, P. (2007). Extensive hippocampal demyelination in multiple sclerosis. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, 66(9), 819-827.
- Geurts, J. J., Calabrese, M., Fisher, E., & Rudick, R. A. (2012). Measurement and clinical effect of grey matter pathology in multiple sclerosis. *The Lancet Neurology*, 11(12), 1082-1092.
- Ghaffar, O., Reis, M., Pennell, N., O'Connor, P., & Feinstein, A. (2010). APOE ε4 and the cognitive genetics of multiple sclerosis. *Neurology*, 74(20), 1611-1618.
- Glanz, B. I., Healy, B. C., Hviid, L. E., Chitnis, T., & Weiner, H. L. (2012). Cognitive deterioration in patients with early multiple sclerosis: a 5-year study. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 83(1), 38-43.

- Gmeindl, L., & Courtney, S. M. (2012). Deconstructing spatial working memory and attention deficits in multiple sclerosis. *Neuropsychology*, 26(1), 57.
- Glad SB, Nyland H, Aarseth JH, Riise T, Myhr KM. How long can you keep working with benign multiple sclerosis? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011; 82:78–82.
- Golan, D., Doniger, G. M., Wissemann, K., Zarif, M., Bumstead, B., Buhse, M., ... & Gudesblatt, M. (2018). The impact of subjective cognitive fatigue and depression on cognitive function in patients with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, 24(2), 196-204.
- Golden, L. C., & Voskuhl, R. (2017). The importance of studying sex differences in disease: The example of multiple sclerosis. *Journal of neuroscience research*, 95(1-2), 633-643.
- Goverover, Y., Chiaravalloti, N., & DeLuca, J. (2016). Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS) and performance of everyday life tasks: Actual reality. *Multiple Sclerosis Journal*, 22(4), 544-550.
- Grafman, J., & Litvan, I. (1999). Evidence for four forms of neuroplasticity. In *Neuronal plasticity: Building a bridge from the laboratory to the clinic* (pp. 131-139). Springer, Berlin, Heidelberg.
- Green, M. F., Penn, D. L., Bentall, R., Carpenter, W. T., Gaebel, W., Gur, R. C., ... & Heinsen, R. (2008). Social cognition in schizophrenia: an NIMH workshop on definitions, assessment, and research opportunities. *Schizophrenia bulletin*, 34(6), 1211-1220.
- Green, M. F., Horan, W. P., & Lee, J. (2015). Social cognition in schizophrenia. *Nature Reviews Neuroscience*, 16(10), 620-631.
- Grzegorski, T., & Losy, J. (2017). Cognitive impairment in multiple sclerosis—a review of current knowledge and recent research. *Reviews in the Neurosciences*, 28(8), 845-860.
- Guimarães, J., & Sá, M. J. (2012). Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Frontiers in Neurology*, 3, 74.
- Haase, C. G., Tinnefeld, M., Daum, I., Ganz, R. E., Haupts, M., & Faustmann, P. M. (2004). Cognitive, but not mood dysfunction develops in multiple sclerosis during 7 years of follow-up. *European Neurology*, 52(2), 92-95.
- Harvey, P. D. (2022). Domains of cognition and their assessment. *Dialogues in clinical neuroscience*.
- Hartlage, S., Alloy, L. B., Vázquez, C., & Dykman, B. (1993). Automatic and effortful processing in depression. *Psychological bulletin*, 113(2), 247.



- Haselkorn, J. K., Richer, C. B., & Welch, D. F. (2005). Multiple Sclerosis Council for Clinical Practice Guidelines. Overview of spasticity management in multiple sclerosis. Evidence-based management strategies for spasticity treatment in multiple sclerosis. *J Spinal Cord Med*, 28(2), 167-199.
- Hassan, T. A., Elkholy, S. F., Mahmoud, B. E., & ElSherbiny, M. (2019). Multiple sclerosis and depressive manifestations: can diffusion tensor MR imaging help in the detection of microstructural white matter changes?. *Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine*, 50(1), 1-7.
- Hechenberger, S., Helmlinger, B., Ropele, S., Pirpamer, L., Bachmaier, G., Damulina, A., ... & Pinter, D. (2022). Information processing speed as a prognostic marker of physical impairment and progression in patients with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 57, 103353.
- Heitz, C., Noblet, V., Phillipps, C., Cretin, B., Vogt, N., Philippi, N., ... & Blanc, F. (2016). Cognitive and affective theory of mind in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *Alzheimer's research & therapy*, 8(1), 1-15.
- Heled, E., Aloni, R., & Achiron, A. (2019). Cognitive functions and disability progression in relapsing-remitting multiple sclerosis: A longitudinal study. *Applied Neuropsychology: Adult*.
- Henry, J. D., & Beatty, W. W. (2006). Verbal fluency deficits in multiple sclerosis. *Neuropsychologia*, 44(7), 1166-1174.
- Henry, J. D., Von Hippel, W., Molenberghs, P., Lee, T., & Sachdev, P. S. (2016). Clinical assessment of social cognitive function in neurological disorders. *Nature Reviews Neurology*, 12(1), 28-39.
- Hillary, F. G., Chiaravalloti, N. D., Ricker, J. H., Steffener, J., Bly, B. M., Lange, G., ... & DeLuca, J. (2003). An investigation of working memory rehearsal in multiple sclerosis using fMRI. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 25(7), 965-978.
- Holtzer, R., Shuman, M., Mahoney, J. R., Lipton, R., & Verghese, J. (2010). Cognitive fatigue defined in the context of attention networks. *Aging, Neuropsychology, and Cognition*, 18(1), 108-128.
- Hoogervorst, E. L., Kalkers, N. F., Uitdehaag, B. M., & Polman, C. H. (2002). A study validating changes in the multiple sclerosis functional composite. *Archives of neurology*, 59(1), 113-116.
- Hutchinson, A. D., Hosking, J. R., Kichenadasse, G., Mattiske, J. K., & Wilson, C. (2012). Objective and subjective cognitive impairment following chemotherapy for cancer: a systematic review. *Cancer treatment reviews*, 38(7), 926-934.
- Huijbregts, S. C., Kalkers, N. F., de Sonneville, L. M., de Groot, V., & Polman, C. H. (2006). Cognitive impairment and decline in different MS subtypes. *Journal of the neurological sciences*, 245(1), 187-194.

- Huiskamp, M., Eijlers, A. J., Broeders, T. A., Pasteuning, J., Dekker, I., Uitdehaag, B. M., ... & Schoonheim, M. M. (2021). Longitudinal Network Changes and Conversion to Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis. *Neurology*.
- International Multiple Sclerosis Genetics Consortium\*†, ANZgene, IIBDGC, & WTCCC2. (2019). Multiple sclerosis genomic map implicates peripheral immune cells and microglia in susceptibility. *Science*, 365(6460), eaav7188.
- Janculjak, D., Mubrin, Z., Brinar, V., & Spilich, G. (2002). Changes of attention and memory in a group of patients with multiple sclerosis. *Clinical neurology and neurosurgery*, 104(3), 221-227.
- Janssens, A. C. J. W., Van Doorn, P. A., De Boer, J. B., Van der Meche, F. G. A., Passchier, J., & Hintzen, R. Q. (2003). Impact of recently diagnosed multiple sclerosis on quality of life, anxiety, depression and distress of patients and partners. *Acta Neurologica Scandinavica*, 108(6), 389-395.
- Jennekens-Schinkel, A., Laboyrie, P. M., Lanser, J. B. K., & Van der Velde, E. A. (1990). Cognition in patients with multiple sclerosis: After four years. *Journal of the neurological sciences*, 99(2-3), 229-247.
- Jennekens-Schinkel, A., Lanser, J. B. K., Van der Velde, E. A., & Sanders, E. A. C. M. (1990). Performances of multiple sclerosis patients in tasks requiring language and visuoconstruction: Assessment of outpatients in quiescent disease stages. *Journal of the neurological sciences*, 95(1), 89-103.
- Joffe, R. T., Lippert, G. P., Gray, T. A., Sawa, G., & Horvath, Z. (1987). Mood disorder and multiple sclerosis. *Archives of Neurology*, 44(4), 376-378.
- Johnen, A., Landmeyer, N. C., Bürkner, P. C., Wiendl, H., Meuth, S. G., & Holling, H. (2017). Distinct cognitive impairments in different disease courses of multiple sclerosis—a systematic review and meta-analysis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 83, 568-578.
- Jolicœur, P., & Dell'Acqua, R. (1998). The demonstration of short-term consolidation. *Cognitive psychology*, 36(2), 138-202.
- Jønsson, A., Andresen, J., Storr, L., Tscherning, T., Sørensen, P. S., & Ravnborg, M. (2006). Cognitive impairment in newly diagnosed multiple sclerosis patients: a 4-year follow-up study. *Journal of the neurological sciences*, 245(1-2), 77-85.
- Joy, S., Fein, D., & Kaplan, E. (2003). Decoding digit symbol: speed, memory, and visual scanning. *Assessment*, 10(1), 56-65.
- Kail, R., & Salthouse, T. A. (1994). Processing speed as a mental capacity. *Acta psychologica*, 86(2-3), 199-225.
- Kalmar, J. H., Gaudino, E. A., Moore, N. B., Halper, J., & DeLuca, J. (2008). The relationship between cognitive deficits and everyday functional activities in multiple sclerosis. *Neuropsychology*, 22(4), 442.

- Kanner, A. M. (2004). Structural MRI changes of the brain in depression. *Clinical EEG and neuroscience*, 35(1), 46-52
- Kappos, L., Radue, E. W., Chin, P., Ritter, S., Tomic, D., & Lublin, F. (2016). Onset of clinical and MRI efficacy occurs early after fingolimod treatment initiation in relapsing multiple sclerosis. *Journal of neurology*, 263(2), 354-360.
- Karussis, D. (2014). The diagnosis of multiple sclerosis and the various related demyelinating syndromes: a critical review. *Journal of autoimmunity*, 48, 134-142.
- Kaunzner, U. W., & Gauthier, S. A. (2017). MRI in the assessment and monitoring of multiple sclerosis: an update on best practice. *Therapeutic advances in neurological disorders*, 10(6), 247-261.
- Kiljan, S., Preziosa, P., Jonkman, L. E., van de Berg, W. D., Twisk, J., Pouwels, P. J., ... & Steenwijk, M. D. (2021). Cortical axonal loss is associated with both gray matter demyelination and white matter tract pathology in progressive multiple sclerosis: Evidence from a combined MRI-histopathology study. *Multiple Sclerosis Journal*, 27(3), 380-390.
- Kincses, Z. T., Ropele, S., Jenkinson, M., Khalil, M., Petrovic, K., Loitfelder, M., ... & Jehna, M. (2011). Lesion probability mapping to explain clinical deficits and cognitive performance in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, 17(6), 681-689.
- Kingwell, K. (2012). Characterization of lesion evolution in relapsing–remitting and secondary progressive multiple sclerosis. *Nature Reviews Neurology*, 8(6), 296-296.
- Kinsinger, S. W., Lattie, E., & Mohr, D. C. (2010). Relationship between depression, fatigue, subjective cognitive impairment, and objective neuropsychological functioning in patients with multiple sclerosis. *Neuropsychology*, 24(5), 573.
- Kiy, G., Lehmann, P., Hahn, H. K., Eling, P., Kastrup, A., & Hildebrandt, H. (2011). Decreased hippocampal volume, indirectly measured, is associated with depressive symptoms and consolidation deficits in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, 17(9), 1088-1097.
- Kluger, B. M., Krupp, L. B., & Enoka, R. M. (2013). Fatigue and fatigability in neurologic illnesses: proposal for a unified taxonomy. *Neurology*, 80(4), 409-416.
- Korostil, M., & Feinstein, A. (2007). Anxiety disorders and their clinical correlates in multiple sclerosis patients. *Multiple Sclerosis Journal*, 13(1), 67-72.
- Koutsis, G., Panas, M., Giogkarakaki, E., Potagas, C., Karadima, G., Sfagos, C., & Vassilopoulos, D. (2007). APOE ε4 is associated with impaired verbal learning in patients with MS. *Neurology*, 68(8), 546-549.

- Koutsouraki, E., Costa, V., & Baloyannis, S. (2010). Epidemiology of multiple sclerosis in Europe: a review. *International review of psychiatry*, 22(1), 2-13.
- Kouvatsou, Z., Masoura, E., & Kimiskidis, V. (2022). Working Memory Deficits in Multiple Sclerosis: An Overview of the Findings. *Frontiers in Psychology*, 13.
- Kraemer, M., Herold, M., Uekermann, J., Kis, B., Wiltfang, J., Daum, I., ... & Abdel-Hamid, M. (2013). Theory of mind and empathy in patients at an early stage of relapsing remitting multiple sclerosis. *Clinical neurology and neurosurgery*, 115(7), 1016-1022.
- Krupp, L. B., LaRocca, N. G., Muir-Nash, J., & Steinberg, A. D. (1989). The fatigue severity scale: application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Archives of neurology*, 46(10), 1121-1123.
- Kujala, P., Portin, R., Revonsuo, A., & Ruutiainen, J. (1994). Automatic and controlled information processing in multiple sclerosis. *Brain*, 117(5), 1115-1126.
- Kujala, P., Portin, R., Revonsuo, A., & Ruutiainen, J. (1995). Attention related performance in two cognitively different subgroups of patients with multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 59(1), 77-82.
- Kujala, P., Portin, R., & Ruutiainen, J. (1997). The progress of cognitive decline in multiple sclerosis. A controlled 3-year follow-up. *Brain: a journal of neurology*, 120(2), 289-297.
- Kumar, A., Jin, Z., Bilker, W., Udupa, J., & Gottlieb, G. (1998). Late-onset minor and major depression: early evidence for common neuroanatomical substrates detected by using MRI. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 95(13), 7654-7658.
- Kurtzke, J. F. (1970). Neurologic impairment in multiple sclerosis and the disability status scale. *Acta Neurologica Scandinavica*, 46(4-5), 493-512.
- Lafosse, J. M., Mitchell, S. M., Corboy, J. R., & Filley, C. M. (2013). The nature of verbal memory impairment in multiple sclerosis: a list-learning and meta-analytic study. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 19(9), 995-1008.
- Landrø, N. I., Celius, E. G., & Sletvold, H. (2004). Depressive symptoms account for deficient information processing speed but not for impaired working memory in early phase multiple sclerosis (MS). *Journal of the neurological sciences*, 217(2), 211-216.
- Langdon, D. W. (2011). Cognition in multiple sclerosis. *Current opinion in neurology*, 24(3), 244-249.
- Langdon, D. W., Amato, M. P., Boringa, J., Brochet, B., Foley, F., Fredrikson, S., ... & Reder, A. T. (2012). Recommendations for a brief international cognitive assessment for multiple sclerosis (BICAMS). *Multiple Sclerosis Journal*, 18(6), 891-898.

- Larrabee, G. J., & Curtiss, G. (1995). Construct validity of various verbal and visual memory tests. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *17*(4), 536-547.
- Lassmann, H. (1999). The pathology of multiple sclerosis and its evolution. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences*, *354*(1390), 1635-1640.
- Lassmann, H. (2013). Pathology and disease mechanisms in different stages of multiple sclerosis. *Journal of the neurological sciences*, *333*(1-2), 1-4.
- Lawes, I. N. C., Barrick, T. R., Murugam, V., Spierings, N., Evans, D. R., Song, M., & Clark, C. A. (2008). Atlas-based segmentation of white matter tracts of the human brain using diffusion tensor tractography and comparison with classical dissection. *Neuroimage*, *39*(1), 62-79.
- Leach, J. M., Cutter, G., Golan, D., Doniger, G., Zarif, M., Bumstead, B., ... & Gudesblatt, M. (2022). Measuring cognitive function by the SDMT across functional domains: Useful but not sufficient. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, *60*, 103704.
- Leavitt, V. M., Wylie, G., Genova, H. M., Chiaravalloti, N. D., & DeLuca, J. (2012). Altered effective connectivity during performance of an information processing speed task in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, *18*(4), 409-417.
- Leavitt, V. M., Wylie, G. R., Girgis, P. A., DeLuca, J., & Chiaravalloti, N. D. (2014). Increased functional connectivity within memory networks following memory rehabilitation in multiple sclerosis. *Brain imaging and behavior*, *8*(3), 394-402.
- Leavitt, V. M., Brandstadter, R., Fabian, M., Katz Sand, I., Klineova, S., Krieger, S., ... & Sumowski, J. F. (2020). Dissociable cognitive patterns related to depression and anxiety in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, *26*(10), 1247-1255.
- Lengenfelder, J., Chiaravalloti, N. D., Ricker, J. H., & DeLuca, J. (2003). Deciphering components of impaired working memory in multiple sclerosis. *Cognitive and behavioral neurology*, *16*(1), 28-39.
- Lengenfelder, J., Bryant, D., Diamond, B. J., Kalmar, J. H., Moore, N. B., & DeLuca, J. (2006). Processing speed interacts with working memory efficiency in multiple sclerosis. *Archives of Clinical Neuropsychology*, *21*(3), 229-238.
- Leppanen, J., Sedgewick, F., Treasure, J., & Tchanturia, K. (2018). Differences in the Theory of Mind profiles of patients with anorexia nervosa and individuals on the autism spectrum: a meta-analytic review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *90*, 146-163.
- Leray, E., Yaouanq, J., Le Page, E., Coustans, M., Laplaud, D., Oger, J., & Edan, G. (2010). Evidence for a two-stage disability progression in multiple sclerosis. *Brain*, *133*(7), 1900-1913.

- Levin, B. E., Katzen, H. L., Klein, B., & Llabre, M. L. (2000). Cognitive decline affects subject attrition in longitudinal research. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*, *22*(5), 580-586.
- Litvan, I., Grafman, J., Vendrell, P., & Martinez, J. M. (1988). Slowed information processing in multiple sclerosis. *Archives of neurology*, *45*(3), 281-285.
- Lockwood, A. H., Linn, R. T., Szymanski, H., Coad, M. L., & Wack, D. S. (2004). Mapping the neural systems that mediate the Paced Auditory Serial Addition Task (PASAT). *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS*, *10*(1), 26.
- Loitfelder, M., Fazekas, F., Petrovic, K., Fuchs, S., Ropele, S., Wallner-Blazek, M., ... & Enzinger, C. (2011). Reorganization in cognitive networks with progression of multiple sclerosis: insights from fMRI. *Neurology*, *76*(6), 526-533.
- Loitfelder, M., Fazekas, F., Koschutnig, K., Fuchs, S., Petrovic, K., Ropele, S., ... & Enzinger, C. (2014). Brain activity changes in cognitive networks in relapsing-remitting multiple sclerosis—insights from a longitudinal FMRI study. *PloS one*, *9*(4), e93715.
- Loring DW. *INS dictionary of neuropsychology* (1999). New York, USA: Oxford University Press.
- Lopes Costa, S., Gonçalves, O. F., DeLuca, J., Chiaravalloti, N., Chakravarthi, R., & Almeida, J. (2016). The temporal dynamics of visual processing in multiple sclerosis. *Applied Neuropsychology: Adult*, *23*(2), 133-140.
- López-Góngora, M., Querol, L., & Escartín, A. (2015). 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 neurology*, *15*(1), 1-8.
- Loy, B. D., Taylor, R. L., Fling, B. W., & Horak, F. B. (2017). Relationship between perceived fatigue and performance fatigability in people with multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Journal of psychosomatic research*, *100*, 1-7.
- Lublin, F. D., & Reingold, S. C. (1996). Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. *Neurology*, *46*(4), 907-911.
- Luo, L., & Craik, F. I. (2008). Aging and memory: A cognitive approach. *The Canadian Journal of Psychiatry*, *53*(6), 346-353.
- Lynch, S. G., Parmenter, B. A., & Denney, D. R. (2005). The association between cognitive impairment and physical disability in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, *11*(4), 469-476.
- Mainero, C., Caramia, F., Pozzilli, C., Pisani, A., Pestalozza, I., Borriello, G., ... & Pantano, P. (2004). fMRI evidence of brain reorganization during attention and memory tasks in multiple sclerosis. *Neuroimage*, *21*(3), 858-867.

- Mainero, C., Pantano, P., Caramia, F., & Pozzilli, C. (2006). Brain reorganization during attention and memory tasks in multiple sclerosis: insights from functional MRI studies. *Journal of the neurological sciences*, 245(1-2), 93-98.
- Majerus, S., D'Argembeau, A., Martinez Perez, T., Belayachi, S., Van der Linden, M., Collette, F., ... & Maquet, P. (2010). The commonality of neural networks for verbal and visual short-term memory. *Journal of cognitive neuroscience*, 22(11), 2570-2593.
- Macniven, J. A. B., Davis, C., Ho, M. Y., Bradshaw, C. M., Szabadi, E., & Constantinescu, C. S. (2008). Stroop performance in multiple sclerosis: information processing, selective attention, or executive functioning?. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 14(5), 805-814.
- Marrie, R. A., Reingold, S., Cohen, J., Stuve, O., Trojano, M., Sorensen, P. S., ... & Reider, N. (2015). The incidence and prevalence of psychiatric disorders in multiple sclerosis: a systematic review. *Multiple Sclerosis Journal*, 21(3), 305-317.
- Martin, R. (2003). Immunology of multiple sclerosis. In *Blue Books of Practical Neurology* (Vol. 27, pp. 33-58). Butterworth-Heinemann.
- Massaro, D. W. (1972). Preperceptual images, processing time, and perceptual units in auditory perception. *Psychological review*, 79(2), 124.
- McDonald, W. I., Compston, A., Edan, G., Goodkin, D., Hartung, H. P., Lublin, F. D., ... & Sandberg-Wollheim, M. (2001). Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*, 50(1), 121-127.
- McDonald, S., & Flanagan, S. (2004). Social perception deficits after traumatic brain injury: interaction between emotion recognition, mentalizing ability, and social communication. *Neuropsychology*, 18(3), 572.
- McCarthy, M., Beaumont, J. G., Thompson, R., & Peacock, S. (2005). Modality-specific aspects of sustained and divided attentional performance in multiple sclerosis. *Archives of clinical neuropsychology*, 20(6), 705-718.
- McGaugh, J. L. (2000). Memory--a century of consolidation. *Science*, 287(5451), 248-251.
- Mescheriakova, J. Y., Wong, Y. Y. M., Runia, T. F., Jafari, N., Samijn, J. P., de Beukelaar, J. W., ... & Hintzen, R. Q. (2018). Application of the 2017 revised McDonald criteria for multiple sclerosis to patients with a typical clinically isolated syndrome. *JAMA neurology*, 75(11), 1392-1398.

- Messinis, L., Kosmidis, M. H., Vlahou, C., Malegiannaki, A. C., Gatzounis, G., Dimisianos, N., ... & Papathanasopoulos, P. (2013). Phonological fluency strategy of switching differentiates relapsing-remitting and secondary progressive multiple sclerosis patients. *International Scholarly Research Notices*, 2013.
- Minagar, A., Barnett, M. H., Benedict, R. H., Pelletier, D., Pirko, I., Sahraian, M. A., ... & Zivadinov, R. (2013). The thalamus and multiple sclerosis: modern views on pathologic, imaging, and clinical aspects. *Neurology*, 80(2), 210-219.
- Moccia, M., Lanzillo, R., Palladino, R., Chang, K. C. M., Costabile, T., Russo, C., ... & Brescia Morra, V. (2016). Cognitive impairment at diagnosis predicts 10-year multiple sclerosis progression. *Multiple Sclerosis Journal*, 22(5), 659-667.
- Mogle, J. A., Lovett, B. J., Stawski, R. S., & Sliwinski, M. J. (2008). What's so special about working memory? An examination of the relationships among working memory, secondary memory, and fluid intelligence. *Psychological science*, 19(11), 1071-1077.
- Mohr, D. C., Goodkin, D. E., Islar, J., Hauser, S. L., & Genain, C. P. (2001). Treatment of depression is associated with suppression of nonspecific and antigen-specific TH1 responses in multiple sclerosis. *Archives of neurology*, 58(7), 1081-1086.
- Mohr, D. C., Epstein, L., Luks, T. L., Goodkin, D., Cox, D., Goldberg, A., ... & Nelson, S. (2003). Brain lesion volume and neuropsychological function predict efficacy of treatment for depression in multiple sclerosis. *Journal of consulting and clinical psychology*, 71(6), 1017.
- Möller, A., Wiedemann, G., Rohde, U., Backmund, H., & Sonntag, A. (1994). Correlates of cognitive impairment and depressive mood disorder in multiple sclerosis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 89(2), 117-121.
- Montalban, X., Sastre-Garriga, J., Tintore, M., Brieva, L., Aymerich, F. X., Rio, J., ... & Rovira, A. (2009). A single-center, randomized, double-blind, placebo-controlled study of interferon beta-1b on primary progressive and transitional multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, 15(10), 1195-1205.
- Moore, P., Hirst, C., Harding, K. E., Clarkson, H., Pickersgill, T. P., & Robertson, N. P. (2012). Multiple sclerosis relapses and depression. *Journal of psychosomatic research*, 73(4), 272-276.
- Moroso, A., Ruet, A., Lamargue-Hamel, D., Munsch, F., Deloire, M., Coupé, P., ... & Tourdias, T. (2017). Posterior lobules of the cerebellum and information processing speed at various stages of multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 88(2), 146-151.
- Morrow, S. A., Conway, D., Fuchs, T., Wojcik, C., Unverdi, M., Yasin, F., ... & Benedict, R. H. (2021). Quantifying cognition and fatigue to enhance the sensitivity of the EDSS during relapses. *Multiple Sclerosis Journal*, 27(7), 1077-1087.



- Muhlert, N., Atzori, M., De Vita, E., Thomas, D. L., Samson, R. S., Wheeler-Kingshott, C. A., ... & Ciccarelli, O. (2014). Memory in multiple sclerosis is linked to glutamate concentration in grey matter regions. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 85(8), 833-839.
- Nabavi, S. M., Tahbaz, S., Salahesh, A., Behjati, Z., Nourbala, F., Sadeghi, S., ... & Haghani, S. (2016). Correlation between cognitive functions, fatigue, depression and disability status in a cohort of multiple sclerosis patients. *World Journal of Neuroscience*, 6(03), 208.
- Nebel, K., Wiese, H., Seyfarth, J., Gizewski, E. R., Stude, P., Diener, H. C., & Limmroth, V. (2007). Activity of attention related structures in multiple sclerosis patients. *Brain research*, 1151, 150-160.
- Nelson, F., Poonawalla, A. H., Hou, P., Huang, F., Wolinsky, J. S., & Narayana, P. A. (2007). Improved identification of intracortical lesions in multiple sclerosis with phase-sensitive inversion recovery in combination with fast double inversion recovery MR imaging. *American Journal of Neuroradiology*, 28(9), 1645-1649.
- Nelson, F., Poonawalla, A., Hou, P., Wolinsky, J. S., & Narayana, P. A. (2008). 3D MPRAGE improves classification of cortical lesions in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, 14(9), 1214-1219.
- Nelson, F., Datta, S., Garcia, N., Rozario, N. L., Perez, F., Cutter, G., ... & Wolinsky, J. S. (2011). Intracortical lesions by 3T magnetic resonance imaging and correlation with cognitive impairment in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, 17(9), 1122-1129.
- Nielsen, A. S., Kinkel, R. P., Madigan, N., Tinelli, E., Benner, T., & Mainero, C. (2013). Contribution of cortical lesion subtypes at 7T MRI to physical and cognitive performance in MS. *Neurology*, 81(7), 641-649.
- Nocentini, U., Pasqualetti, P., Bonavita, S., Buccafusca, M., De Caro, M. F., Farina, D., ... & Reggio, A. (2006). Cognitive dysfunction in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, 12(1), 77-87.
- Nourbakhsh, B., Nunan-Saah, J., Maghzi, A. H., Julian, L. J., Spain, R., Jin, C., ... & Waubant, E. (2016). Longitudinal associations between MRI and cognitive changes in very early MS. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 5, 47-52.
- O’Gorman, C., Lin, R., Stankovich, J., & Broadley, S. A. (2013). Modelling genetic susceptibility to multiple sclerosis with family data. *Neuroepidemiology*, 40(1), 1-12.
- Olivares, T., Nieto, A., Sánchez, M. P., Wollmann, T., Hernández, M. A., & Barroso, J. (2005). Pattern of neuropsychological impairment in the early phase of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, 11(2), 191-197.

- Papadopoulos, D., Dukes, S., Patel, R., Nicholas, R., Vora, A., & Reynolds, R. (2009). Substantial archaeocortical atrophy and neuronal loss in multiple sclerosis. *Brain pathology*, *19*(2), 238-253.
- Papathanasopoulos, P., Gourzoulidou, E., Messinis, L., Georgiou, V., & Leotsinidis, M. (2008). Prevalence and incidence of multiple sclerosis in western Greece: a 23-year survey. *Neuroepidemiology*, *30* (3), 167-173.
- Parisi, L., Rocca, M. A., Valsasina, P., Panicari, L., Mattioli, F., & Filippi, M. (2014). Cognitive rehabilitation correlates with the functional connectivity of the anterior cingulate cortex in patients with multiple sclerosis. *Brain Imaging and Behavior*, *8*(3), 387-393.
- Parmenter, B. A., Shucard, J. L., & Shucard, D. W. (2007). Information processing deficits in multiple sclerosis: A matter of complexity. *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS*, *13*(3), 417.
- Pascoe, M., Alamri, Y., Dalrymple-Alford, J., Anderson, T., & MacAskill, M. (2018). The symbol-digit modalities test in mild cognitive impairment: evidence from Parkinson's disease patients. *European neurology*, *79*(3-4), 206-210.
- Patten, S. B., & Metz, L. M. (1997). Depression in multiple sclerosis. *Psychotherapy and Psychosomatics*, *66*(6), 286-292.
- Patten, S. B., Fridhandler, S., Beck, C. A., & Metz, L. M. (2003). Depressive symptoms in a treated multiple sclerosis cohort. *Multiple Sclerosis Journal*, *9*(6), 616-620.
- Patten, S. B., Burton, J. M., Fiest, K. M., Wiebe, S., Bulloch, A. G., Koch, M., ... & Jetté, N. (2015). Validity of four screening scales for major depression in MS. *Multiple Sclerosis Journal*, *21*(8), 1064-1071.
- Patti, F., Failla, G., Ciancio, M. R., L'Episcopo, M. R., & Reggio, A. (1998). Neuropsychological, neuroradiological and clinical findings in multiple sclerosis. A 3 year follow-up study. *European journal of neurology*, *5*(3), 283-286.
- Patti, F., Amato, M. P., Trojano, M., Bastianello, S., Tola, M. R., Goretti, B., ... & COGIMUS Study Group. (2009). Cognitive impairment and its relation with disease measures in mildly disabled patients with relapsing–remitting multiple sclerosis: baseline results from the Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis (COGIMUS) study. *Multiple Sclerosis Journal*, *15*(7), 779-788.
- Papathanasopoulos, P., Gourzoulidou, E., Messinis, L., Georgiou, V., & Leotsinidis, M. (2008). Prevalence and incidence of multiple sclerosis in western Greece: a 23-year survey. *Neuroepidemiology*, *30*(3), 167-173.
- Pavisian, B., Patel, V. P., & Feinstein, A. (2019). Cognitive mediated eye movements during the SDMT reveal the challenges with processing speed faced by people with MS. *BMC neurology*, *19*(1), 1-7.

- Pelletier, J., Suchet, L., Witjas, T., Habib, M., Guttmann, C. R. G., Salamon, G., ... & Chérif, A. A. (2001). A longitudinal study of callosal atrophy and interhemispheric dysfunction in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Archives of neurology*, *58*(1), 105-111.
- Penner, I. K., Rausch, M., Kappos, L., Opwis, K., & Radü, E. W. (2003). Analysis of impairment related functional architecture in MS patients during performance of different attention tasks. *Journal of neurology*, *250*(4), 461-472.
- Penner, I. K., Raselli, C., Stöcklin, M., Opwis, K., Kappos, L., & Calabrese, P. (2009). The Fatigue Scale for Motor and Cognitive Functions (FSMC): validation of a new instrument to assess multiple sclerosis-related fatigue. *Multiple Sclerosis Journal*, *15*(12), 1509-1517.
- Penner, I. K., Stemper, B., Calabrese, P., Freedman, M. S., Polman, C. H., Edan, G., ... & Sandbrink, R. (2012). Effects of interferon beta-1b on cognitive performance in patients with a first event suggestive of multiple sclerosis. *Multiple sclerosis journal*, *18*(10), 1466-1471.
- Penny, S., Khaleeli, Z., Cipolotti, L., Thompson, A., & Ron, M. (2010). Early imaging predicts later cognitive impairment in primary progressive multiple sclerosis. *Neurology*, *74*(7), 545-552.
- Piras, M. R., Magnano, I., Canu, E. D. G., Paulus, K. S., Satta, W. M., Soddu, A., ... & Aiello, I. (2003). Longitudinal study of cognitive dysfunction in multiple sclerosis: neuropsychological, neuroradiological, and neurophysiological findings. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *74*(7), 878-885.
- Phares, E. J. (1976). *Locus of control in personality*. General Learning Press.
- Planche, V., Gibelin, M., Cregut, D., Pereira, B., & Clavelou, P. (2016). Cognitive impairment in a population-based study of patients with multiple sclerosis: differences between late relapsing– remitting, secondary progressive and primary progressive multiple sclerosis. *European journal of neurology*, *23*(2), 282-289.
- Polychroniadou, E., Bakirtzis, C., Langdon, D., Lagoudaki, R., Kesidou, E., Theotokis, P., ... & Papadopoulos, G. (2016). Validation of the Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS) in Greek population with multiple sclerosis. *Multiple sclerosis and related disorders*, *9*, 68-72.
- Popescu, V., Agosta, F., Hulst, H. E., Sluimer, I. C., Knol, D. L., Sormani, M. P., ... & MAGNIMS Study Group. (2013). Brain atrophy and lesion load predict long term disability in multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *84*(10), 1082-1091.

- Popescu, B. F. G., Pirko, I., & Lucchinetti, C. F. (2013). Pathology of multiple sclerosis: where do we stand?. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*, 19(4 Multiple Sclerosis), 901.
- Porcel, J., Río, J., Sánchez-Betancourt, A., Arevalo, M. J., Tintore, M., Tellez, N., ... & Montalban, X. (2006). Long-term emotional state of multiple sclerosis patients treated with interferon beta. *Multiple Sclerosis Journal*, 12(6), 802-807.
- Potagas, C., Giogkarakaki, E., Koutsis, G., Mandellos, D., Tsirempolou, E., Sfagos, C., & Vassilopoulos, D. (2008). Cognitive impairment in different MS subtypes and clinically isolated syndromes. *Journal of the neurological sciences*, 267(1-2), 100-106.
- Preziosa, P., Rocca, M. A., Pagani, E., Stromillo, M. L., Enzinger, C., Gallo, A., ... & Copetti, M. (2016). Structural MRI correlates of cognitive impairment in patients with multiple sclerosis: a multicenter study. *Human brain mapping*, 37(4), 1627-1644.
- Pujol, J., Bello, J., Deus, J., Martí-Vilalta, J. L., & Capdevila, A. (1997). Lesions in the left arcuate fasciculus region and depressive symptoms in multiple sclerosis. *Neurology*, 49(4), 1105-1110.
- Pujol, J., Vendrell, P., Deus, J., Junqué, C., Bello, J., Martí-Vilalta, J. L., & Capdevila, A. (2001). The effect of medial frontal and posterior parietal demyelinating lesions on Stroop interference. *Neuroimage*, 13(1), 68-75.
- Rao, S. M. (1986). Neuropsychology of multiple sclerosis: a critical review. *Journal of Clinical and experimental Neuropsychology*, 8(5), 503-542.
- Rao, S. M., Leo, G. J., & Aubin-Faubert, P. S. (1989). On the nature of memory disturbance in multiple sclerosis. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*, 11(5), 699-712.
- Rao, S. M., Leo, G. J., Bernardin, L., & Unverzagt, F. (1991). Cognitive dysfunction in multiple sclerosis.: I. Frequency, patterns, and prediction. *Neurology*, 41(5), 685-691.
- Rao, S. M., Leo, G. J., Bernardin, L., & Unverzagt, F. (1991). Cognitive dysfunction in multiple sclerosis.: I. Frequency, patterns, and prediction. *Neurology*, 41(5), 685-691.
- Rao, S. M. (1995). Neuropsychology of multiple sclerosis. *Current opinion in Neurology*, 8(3), 216-220.
- Rabins, P. V., Brooks, B. R., O'donnell, P., Pearlson, G. D., Moberg, P., Jubelt, B., ... & Folstein, M. F. (1986). Structural brain correlates of emotional disorder in multiple sclerosis. *Brain*, 109(4), 585-597.

- Riccitelli, G., Rocca, M. A., Pagani, E., Rodegher, M. E., Rossi, P., Falini, A., ... & Filippi, M. (2011). Cognitive impairment in multiple sclerosis is associated to different patterns of gray matter atrophy according to clinical phenotype. *Human brain mapping, 32*(10), 1535-1543.
- Riccelli, R., Passamonti, L., Cerasa, A., Nigro, S., Cavalli, S. M., Chiriaco, C., ... & Quattrone, A. (2016). Individual differences in depression are associated with abnormal function of the limbic system in multiple sclerosis patients. *Multiple Sclerosis Journal, 22*(8), 1094-1105.
- Ricker, T. J., & Cowan, N. (2014). Differences between presentation methods in working memory procedures: a matter of working memory consolidation. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition, 40*(2), 417.
- Ricker, T. J. (2015). The role of short-term consolidation in memory persistence. *AIMS Neuroscience, 2*(4), 259-279.
- Robertson, I. H., Ward, T., Ridgeway, V., & Nimmo-Smith, I. A. N. (1996). The structure of normal human attention: The Test of Everyday Attention. *Journal of the International Neuropsychological Society, 2*(6), 525-534.
- Rocca, M. A., Ceccarelli, A., Rodegher, M., Misci, P., Riccitelli, G., Falini, A., ... & Filippi, M. (2010). Preserved brain adaptive properties in patients with benign multiple sclerosis. *Neurology, 74*(2), 142-149.
- Rocca, M. A., Valsasina, P., Absinta, M., Riccitelli, G., Rodegher, M. E., Misci, P., ... & Filippi, M. (2010). Default-mode network dysfunction and cognitive impairment in progressive MS. *Neurology, 74*(16), 1252-1259.
- Rocca, M. A., Parisi, L., Pagani, E., Copetti, M., Rodegher, M., Colombo, B., ... & Filippi, M. (2014). Regional but not global brain damage contributes to fatigue in multiple sclerosis. *Radiology, 273*(2), 511-520.
- Rocca, M. A., Amato, M. P., De Stefano, N., Enzinger, C., Geurts, J. J., Penner, I. K., ... & MAGNIMS Study Group. (2015). Clinical and imaging assessment of cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *The Lancet Neurology, 14*(3), 302-317.]
- Rolania, O. S., Olmos, J. G., & Urdiain, T. A. (2006). Neuropsychology performance in patients with mild Multiple Sclerosis. *Psicothema, 18*(1), 84-87.
- Ron, M. A., & Logsdail, S. J. (1989). Psychiatric morbidity in multiple sclerosis: a clinical and MRI study. *Psychological medicine, 19*(4), 887-895.
- Roosendaal, S. D., Moraal, B., Vrenken, H., Castelijns, J. A., Pouwels, P. J., Barkhof, F., & Geurts, J. J. (2008). In vivo MR imaging of hippocampal lesions in multiple sclerosis. *Journal of Magnetic Resonance Imaging: An Official Journal of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine, 27*(4), 726-731.

- Roosendaal, S. D., Geurts, J. J., Vrenken, H., Hulst, H. E., Cover, K. S., Castelijns, J. A., ... & Barkhof, F. (2009). Regional DTI differences in multiple sclerosis patients. *Neuroimage*, *44*(4), 1397-1403.
- Roosendaal, S. D., Moraal, B., Pouwels, P. J. W., Vrenken, H., Castelijns, J. A., Barkhof, F., & Geurts, J. J. G. (2009). Accumulation of cortical lesions in MS: relation with cognitive impairment. *Multiple Sclerosis Journal*, *15*(6), 708-714.
- Roosendaal, S. D., Schoonheim, M. M., Hulst, H. E., Sanz-Arigitá, E. J., Smith, S. M., Geurts, J. J., & Barkhof, F. (2010). Resting state networks change in clinically isolated syndrome. *Brain*, *133*(6), 1612-1621.
- Rossi, F., Giorgio, A., Battaglini, M., Stromillo, M. L., Portaccio, E., Goretti, B., ... & De Stefano, N. (2012). Relevance of brain lesion location to cognition in relapsing multiple sclerosis. *PloS one*, *7*(11), e44826.
- Ruet, A., Deloire, M., Hamel, D., Ouallet, J. C., Petry, K., & Brochet, B. (2013). Cognitive impairment, health-related quality of life and vocational status at early stages of multiple sclerosis: a 7-year longitudinal study. *Journal of neurology*, *260*(3), 776-784.
- Ruggieri, R. M., Palermo, R., Vitello, G., Gennuso, M., Settiani, N., & Piccoli, F. (2003). Cognitive impairment in patients suffering from relapsing-remitting multiple sclerosis with EDSS  $\leq$  3.5. *Acta Neurologica Scandinavica*, *108*(5), 323-326.
- Rzepka, M., Toś, M., Boroń, M., Gibas, K., & Krzystanek, E. (2020). Relationship between Fatigue and Physical Activity in a Polish Cohort of Multiple Sclerosis Patients. *Medicina*, *56*(12), 726.
- Sacco, R., Alvino Bisecco, D. Corbo, M. Della Corte, Alessandro d'Ambrosio, R. Docimo, Antonio Gallo et al. "Cognitive impairment and memory disorders in relapsing–remitting multiple sclerosis: the role of white matter, gray matter and hippocampus." *Journal of neurology* 262, no. 7 (2015): 1691-1697.
- Sadigh-Eteghad, S., Garravnd, N. A., Feizollahi, M., & Talebi, M. (2021). The Expanded Disability Status Scale score and demographic indexes are correlated with the severity of cognitive impairment in multiple sclerosis patients. *Journal of Clinical Neurology (Seoul, Korea)*, *17*(1), 113.
- Sadovnick, A. D., Remick, R. A., Allen, J., Swartz, E., Yee, I. M. L., Eisen, K., ... & Paty, D. W. (1996). Depression and multiple sclerosis. *Neurology*, *46*(3), 628-632.
- Sandi, D., Rudisch, T., Füvesi, J., Fricska-Nagy, Z., Huszka, H., Biernacki, T., ... & Bencsik, K. (2015). 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. *Multiple sclerosis and related disorders*, *4*(6), 499-504.

- Sandry, J., & Sumowski, J. F. (2014). Working memory mediates the relationship between intellectual enrichment and long-term memory in multiple sclerosis: an exploratory analysis of cognitive reserve. *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS*, 20(8), 868.
- Sandry, J., Zuppichini, M., Rothberg, J., Valdespino-Hayden, Z., & DeLuca, J. (2019). Poor encoding and weak early consolidation underlie memory acquisition deficits in multiple sclerosis: retroactive interference, processing speed, or working memory?. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 34(2), 162-182.
- Sanfilippo, M. P., Benedict, R. H., Weinstock-Guttman, B., & Bakshi, R. (2006). Gray and white matter brain atrophy and neuropsychological impairment in multiple sclerosis. *Neurology*, 66(5), 685-692.
- Santos, T., Pinheiro, J., & Barros, P. (2015). Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Eur Neurol Rev*, 10, 157.
- Scalfari, A., Neuhaus, A., Daumer, M., Ebers, G. C., & Muraro, P. A. (2011). Age and disability accumulation in multiple sclerosis. *Neurology*, 77(13), 1246-1252.
- Schwid, S. R., Goodman, A. D., Weinstein, A., McDermott, M. P., Johnson, K. P., & Copaxone Study Group. (2007). Cognitive function in relapsing multiple sclerosis: minimal changes in a 10-year clinical trial. *Journal of the neurological sciences*, 255(1-2), 57-63.
- Schoonheim, M. M., Geurts, J. J., & Barkhof, F. (2010). The limits of functional reorganization in multiple sclerosis. *Neurology*, 74(16), 1246-1247.
- Sepulcre, J., Masdeu, J. C., Pastor, M. A., Goñi, J., Barbosa, C., Bejarano, B., & Villoslada, P. (2009). Brain pathways of verbal working memory: a lesion–function correlation study. *Neuroimage*, 47(2), 773-778.
- Sepulcre, J., Peraita, H., Goñi, J., Arrondo, G., Martincorena, I., Duque, B., ... & Villoslada, P. (2011). Lexical access changes in patients with multiple sclerosis: A two-year follow-up study. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*, 33(2), 169-175.
- Shao, Z., Janse, E., Visser, K., & Meyer, A. S. (2014). What do verbal fluency tasks measure? Predictors of verbal fluency performance in older adults. *Frontiers in psychology*, 5, 772.
- Shenal, B. V., Harrison, D. W., & Demaree, H. A. (2003). The neuropsychology of depression: a literature review and preliminary model. *Neuropsychology review*, 13(1), 33-42.
- Sherman, E. M., Strauss, E., & Spellacy, F. (1997). Validity of the Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT) in adults referred for neuropsychological assessment after head injury. *The Clinical Neuropsychologist*, 11(1), 34-45.

- Shi, J., Tu, J. L., Gale, S. D., Baxter, L., Vollmer, T. L., Campagnolo, D. I., ... & Kuniyoshi, S. M. (2011). APOE ε4 is associated with exacerbation of cognitive decline in patients with multiple sclerosis. *Cognitive and behavioral neurology*, 24(3), 128-133.
- Shing, Y. L., & Brod, G. (2016). Effects of prior knowledge on memory: Implications for education. *Mind, Brain, and Education*, 10(3), 153-161.
- Silverberg, N. D., & Millis, S. R. (2009). Impairment versus deficiency in neuropsychological assessment: Implications for ecological validity. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 15(1), 94-102.
- Smith, S. J., & Young, C. A. (2000). The role of affect on the perception of disability in multiple sclerosis. *Clinical rehabilitation*, 14(1), 50-54.
- Smestad, C., Sandvik, L., Landrø, N. I., & Celius, E. G. (2010). Cognitive impairment after three decades of multiple sclerosis. *European Journal of Neurology*, 17(3), 499-505.
- Sonder, J. M., Burggraaff, J., Knol, D. L., Polman, C. H., & Uitdehaag, B. M. (2014). Comparing long-term results of PASAT and SDMT scores in relation to neuropsychological testing in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, 20(4), 481-488.
- Sospedra, M. (2018). B cells in multiple sclerosis. *Current opinion in neurology*, 31(3), 256-262
- Spedo, C. T., Frndak, S. E., Marques, V. D., Foss, M. P., Pereira, D. A., Carvalho, L. D. F., ... & Gaino, S. B. (2015). Cross-cultural adaptation, reliability, and validity of the BICAMS in Brazil. *The Clinical Neuropsychologist*, 29(6), 836-846.
- Squire, L. R., & Alvarez, P. (1995). Retrograde amnesia and memory consolidation: a neurobiological perspective. *Current opinion in neurobiology*, 5(2), 169-177.
- Staffen, W., Mair, A., Zauner, H., Unterrainer, J., Niederhofer, H., Kutzelnigg, A., ... & Ladurner, G. (2002). Cognitive function and fMRI in patients with multiple sclerosis: evidence for compensatory cortical activation during an attention task. *Brain*, 125(6), 1275-1282.
- Steiger, K. A. (2007). *Information processing in multiple sclerosis: Accuracy versus speed* (Doctoral dissertation, University of Kansas).
- Strober, L. B., Rao, S. M., Lee, J. C., Fischer, E., & Rudick, R. (2014). Cognitive impairment in multiple sclerosis: An 18 year follow-up study. *Multiple sclerosis and related disorders*, 3(4), 473-481.



- Summers, M. M., Fisniku, L. K., Anderson, V. M., Miller, D. H., Cipelotti, L., & Ron, M. A. (2008). Cognitive impairment in relapsing—remitting multiple sclerosis can be predicted by imaging performed several years earlier. *Multiple Sclerosis Journal*, *14*(2), 197-204.
- Summers, M., Swanton, J., Fernando, K., Dalton, C., Miller, D. H., Cipelotti, L., & Ron, M. A. (2008). Cognitive impairment in multiple sclerosis can be predicted by imaging early in the disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *79*(8), 955-958.
- Sumowski, J. F., Leavitt, V. M., Rocca, M. A., Inglese, M., Riccitelli, G., Buyukturkoglu, K., ... & Filippi, M. (2018). Mesial temporal lobe and subcortical grey matter volumes differentially predict memory across stages of multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, *24*(5), 675-678.
- Sweet, L. H., Rao, S. M., Primeau, M., Mayer, A. R., & Cohen, R. A. (2004). Functional magnetic resonance imaging of working memory among multiple sclerosis patients. *Journal of Neuroimaging*, *14*(2), 150-157.
- Thompson, A. J., Banwell, B. L., Barkhof, F., Carroll, W. M., Coetzee, T., Comi, G., ... & Cohen, J. A. (2018). Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *The Lancet Neurology*, *17*(2), 162-173.
- Thornton, A. E., Raz, N., & Tucker, K. A. (2002). Memory in multiple sclerosis: contextual encoding deficits. *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS*, *8*(3), 395.
- Tiitinen, H., May, P., Reinikainen, K., & Näätänen, R. (1994). Attentive novelty detection in humans is governed by pre-attentive sensory memory. *Nature*, *372*(6501), 90-92.
- Tintore, M., Rovira, A., Rio, J., Nos, C., Grive, E., Sastre-Garriga, J., ... & Montalban, X. (2003). New diagnostic criteria for multiple sclerosis: application in first demyelinating episode. *Neurology*, *60*(1), 27-30.
- Tombaugh, T. N. (2006). A comprehensive review of the paced auditory serial addition test (PASAT). *Archives of clinical neuropsychology*, *21*(1), 53-76.
- Tremlett, H., Van Der Mei, I. A., Pittas, F., Blizzard, L., Paley, G., Mesaros, D., ... & Ponsonby, A. L. (2008). Monthly ambient sunlight, infections and relapse rates in multiple sclerosis. *Neuroepidemiology*, *31*(4), 271-279.
- Turvey, M. T. (1973). On peripheral and central processes in vision: inferences from an information-processing analysis of masking with patterned stimuli. *Psychological review*, *80*(1), 1.
- Unsworth, N., & Engle, R. W. (2007). The nature of individual differences in working memory capacity: active maintenance in primary memory and controlled search from secondary memory. *Psychological review*, *114*(1), 104.

- Unsworth, N., & Spillers, G. J. (2010). Working memory capacity: Attention control, secondary memory, or both? A direct test of the dual-component model. *Journal of Memory and Language*, 62(4), 392-406.
- van der Hiele, K., van Egmond, E. E. A., Jongen, P. J., van der Klink, J. J. L., Beenakker, E. A. C., van Eijk, J. J. J., ... & Visser, L. H. (2020). Empathy in multiple sclerosis—Correlates with cognitive, psychological and occupational functioning. *Multiple sclerosis and related disorders*, 41, 102036.
- Van Dijk, J. G., Jennekens-Schinkel, A., Caekebeke, J. F. V., & Zwinderman, A. H. (1992). Are event-related potentials in multiple sclerosis indicative of cognitive impairment?: Evoked and event-related potentials, psychometric testing and response speed: a controlled study. *Journal of the neurological sciences*, 109(1), 18-24.
- Vanotti, S., Smerbeck, A., Benedict, R. H., & Caceres, F. (2016). 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. *The Clinical Neuropsychologist*, 30(7), 1023-1031.
- Vellinga, M. M., Geurts, J. J. G., Rostrup, E., Uitdehaag, B. M. J., Polman, C. H., Barkhof, F., & Vrenken, H. (2009). Clinical correlations of brain lesion distribution in multiple sclerosis. *Journal of Magnetic Resonance Imaging: An Official Journal of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine*, 29(4), 768-773.
- Vitkovitch, M., Bishop, S., Dancey, C., & Richards, A. (2002). Stroop interference and negative priming in patients with multiple sclerosis. *Neuropsychologia*, 40(9), 1570-1576.
- Vinogradov, S., Poole, J. H., Willis-Shore, J., Ober, B. A., & Shenaut, G. K. (1998). Slower and more variable reaction times in schizophrenia: what do they signify?. *Schizophrenia research*, 32(3), 183-190.
- Vleugels, L., Lafosse, C., van Nunen, A. N., Nachtergaele, S., Ketelaer, P., Charlier, M., & Vandebussche, E. (2000). Visuo-perceptual impairment in multiple sclerosis patients diagnosed with neuropsychological tasks. *Multiple Sclerosis Journal*, 6(4), 241-254.
- Vogel, E. K., Woodman, G. F., & Luck, S. J. (2006). The time course of consolidation in visual working memory. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance*, 32(6), 1436.
- Walker, Lisa AS, et al. "Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS): Canadian contribution to the international validation project." *Journal of the neurological sciences* 362 (2016): 147-152.
- Wang, S. H., & Morris, R. G. (2010). Hippocampal-neocortical interactions in memory formation, consolidation, and reconsolidation. *Annual review of psychology*, 61, 49-79.

- Wechsler, D. WAIS-III Administration and scoring manual. San Antonio, TX: *Psychological Corporation*. (1997).
- Weinstein, A., Schwid, S. I., Schiffer, R. B., McDermott, M. P., Giang, D. W., & Goodman, A. D. (1999). Neuropsychologic status in multiple sclerosis after treatment with glatiramer. *Archives of neurology*, *56*(3), 319-324.
- Wegener, S., Marx, I., & Zettl, U. K. (2013). Cognitive deficits and dementia in patients with multiple sclerosis: status quo and open questions. *Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie*, *81*(11), 639.
- Whitehouse, C. E., Fisk, J. D., Bernstein, C. N., Berrigan, L. I., Bolton, J. M., Graff, L. A., ... & Marrie, R. A. (2019). Comorbid anxiety, depression, and cognition in MS and other immune-mediated disorders. *Neurology*, *92*(5), e406-e417.
- Westervelt, H. J. (2015). Dementia in multiple sclerosis: why is it rarely discussed?. *Archives of Clinical Neuropsychology*, *30*(2), 174-177.
- Winkelmann, A., Engel, C., Apel, A., & Zettl, U. K. (2007). Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Journal of neurology*, *254*(2), II35-II42.
- Wixted, J. T., & Cai, D. J. (2013). Memory consolidation. In S. Kosslyn & K. Ochsner (Eds.), *Oxford handbook of cognitive neuroscience* (Vol. 2, pp. 436-455). New York: Oxford University Press.
- Wolkorte, R., Heersema, D. J., & Zijdewind, I. (2015). Reduced dual-task performance in MS patients is further decreased by muscle fatigue. *Neurorehabilitation and neural repair*, *29*(5), 424-435.
- Wondra, J. D., & Ellsworth, P. C. (2015). An appraisal theory of empathy and other vicarious emotional experiences. *Psychological review*, *122*(3), 411.
- Woodman, G. F., & Vogel, E. K. (2008). Selective storage and maintenance of an object's features in visual working memory. *Psychonomic bulletin & review*, *15*(1), 223-229.
- Wucherpfennig, K. W., & Strominger, J. L. (1995). Molecular mimicry in T cell-mediated autoimmunity: viral peptides activate human T cell clones specific for myelin basic protein. *Cell*, *80*(5), 695-705.
- Wucherpfennig, K. W., Catz, I., Hausmann, S., Strominger, J. L., Steinman, L., & Warren, K. G. (1997). Recognition of the immunodominant myelin basic protein peptide by autoantibodies and HLA-DR2-restricted T cell clones from multiple sclerosis patients. Identity of key contact residues in the B-cell and T-cell epitopes. *The Journal of clinical investigation*, *100*(5), 1114-1122.

Yigit, P., Acikgoz, A., Mehdiyev, Z., Dayi, A., & Ozakbas, S. (2020). The relationship between cognition, depression, fatigue, and disability in patients with multiple sclerosis. *Irish Journal of Medical Science (1971-)*, 1-8.

Yi, Z., Zhao, P., Zhang, H., Shi, Y., Shi, H., Zhong, J., & Pan, P. (2020). Theory of mind in Alzheimer's disease and amnesic mild cognitive impairment: a meta-analysis. *Neurological Sciences*, 41(5), 1027-1039.

Zabad, R. K., Patten, S. B., & Metz, L. M. (2005). The association of depression with disease course in multiple sclerosis. *Neurology*, 64(2), 359-360.

Zijdewind, I., Prak, R. F., & Wolkorte, R. (2016). Fatigue and fatigability in persons with multiple sclerosis. *Exercise and sport sciences reviews*, 44(4), 123-128.

Zipoli, V., Goretti, B., Hakiki, B., Siracusa, G., Sorbi, S., Portaccio, E., & Amato, M. P. (2010). Cognitive impairment predicts conversion to multiple sclerosis in clinically isolated syndromes. *Multiple Sclerosis Journal*, 16(1), 62-67.

Zivadinov, R., Sepcic, J., Nasuelli, D., De Masi, R., Bragadin, L. M., Tommasi, M. A., ... & Pozzi-Mucelli, R. S. (2001). A longitudinal study of brain atrophy and cognitive disturbances in the early phase of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 70(6), 773-780.

Zivadinov, R., Zorzon, M., Tommasi, M. A., Nasuelli, D., Bernardi, M., Monti-Bragadin, L., & Cazzato, G. (2003). A longitudinal study of quality of life and side effects in patients with multiple sclerosis treated with interferon beta-1a. *Journal of the neurological sciences*, 216(1), 113-118.

Zorzon, M., de Masi, R., Nasuelli, D., Ukmar, M., Mucelli, R. P., Cazzato, G., ... & Zivadinov, R. (2001). Depression and anxiety in multiple sclerosis. A clinical and MRI study in 95 subjects. *Journal of neurology*, 248(5), 416-421.

