

Π.Μ.Σ. 'Βασική και Εφαρμοσμένη Γνωστική Επιστήμη'
Τμήμα: Μεθοδολογίας, Ιστορίας και Θεωρίας Επιστημών
Εθνικό Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

**Πρότυπα γνωστικής
δυσλειτουργίας στη
Σκλήρυνση Κατά Πλάκας**

**ΕΡΑΣΜΙΑ ΓΙΟΓΚΑΡΑΚΗ
ΨΥΧΟΛΟΓΟΣ**

ΑΘΗΝΑ 2009

*Στους αγαπημένους μου γονείς
Δημήτρη και Κατερίνα*

ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ

Ημερομηνία ορισμού Συμβουλευτικής Επιτροπής: 14/9/2005

Μέλη Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:

Στυλιανοπούλου Φωτεινή, Καθηγήτρια Τμήμα Νοσηλευτικής, ΕΚΠΑ

Σφάγγος Κωνσταντίνος, Αναπληρωτής Καθηγητής, Ιατρική Σχολή, ΕΚΠ

Αθανάσιος Τζαβάρας, Ομότιμος Καθηγητής Τμήμα ΜΙΘΕ, ΕΚΠΑ

Η διδακτορική διατριβή της **Ερασμίας Δ Γιογκαράκη** εγκρίθηκε στις 17/12/3009 από επταμελή εξεταστική επιτροπή αποτελούμενη από:

Μέλη Επταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής:

Αζίζι-Καλαντζή Ελένη-Αναστασία

Καθηγήτρια Τμήμα ΦΠΨ ΕΚΠΑ

Βοσνιάδου Στέλλα,

Καθηγήτρια Τμήμα ΜΙΘΕ ΕΚΠΑ

Μουτούσης Κωνσταντίνος

Επίκουρος Καθηγητής, Τμήμα ΜΙΘΕ ΕΚΠΑ

Οικονόμου Αλεξάνδρα

Επίκουρος Καθηγήτρια Τμήμα ΦΠΨ ΕΚΠΑ

Πόταγας Κωνσταντίνος,

Επίκουρος Καθηγητής Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ

Ρούσσοι Πέτρος

Λέκτορας Τμήμα ΦΠΨ ΕΚΠΑ

Στυλιανοπούλου Φωτεινή

Καθηγήτρια Τμήμα Νοσηλευτικής ΕΚΠΑ

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τους κυριότερους συντελεστές της διατριβής που ακολουθεί.

Η Καθηγήτρια κα Φωτεινή Στυλιανοπούλου αποδέχτηκε με μεγάλη προθυμία να αναλάβει την επίβλεψη της διατριβής μου αν και το θέμα ξέφευγε από τα ερευνητικά της ενδιαφέροντα. Τέσσερα χρόνια αφιέρωσε πολύτιμο χρόνο για να με καθοδηγήσει, παρακολουθώντας σταθερά την πορεία της έρευνάς μου, δίνοντάς μου πρακτικές συμβουλές και υπενθυμίζοντας μου συνεχώς το πλαίσιο της Γνωσιακής Επιστήμης.

Ο Αναπληρωτής Καθηγητής κ Κωνσταντίνος Σφάγγος με τίμησε με την εμπιστοσύνη του, αφού μου έδωσε τη δυνατότητα να έχω πρόσβαση στη Μονάδα και στο Ειδικό Ιατρείο Απομυελινωτικών Νοσημάτων του Αιγινήτειου Νοσοκομείου. Χωρίς την αμέριστη στήριξή του θα ήταν αδύνατη η συλλογή του μεγάλου δείγματος ασθενών που συμπεριλήφθηκαν στην παρούσα μελέτη. Ήταν μεγάλη τιμή για εμένα να είμαι μέλος της ομάδας του.

Ο Ομότιμος Καθηγητής κ Αθανάσιος Τζαβάρας με τίμησε και δεύτερη φορά με τη συμμετοχή του στη συμβουλευτική επιτροπή, αφού με είχε καθοδηγήσει και στη μεταπτυχιακή διπλωματική εργασία. Πέρα από το συνεχές του ενδιαφέρον για την ευρύτερη πορεία μου, κατάφερε να δώσει λύσεις σε στιγμές κατά τα διάρκεια της συγγραφής που με προβλημάτιζαν.

Ο Επίκουρος Καθηγητής κ Κώστας Πόταγας υπήρξε κύριος εμπνευστής και καθοδηγητής αυτής της διατριβής. Ήταν παρών σε όλα τα στάδια της προσπάθειας από το σχεδιασμό της μελέτης μέχρι τη δημοσίευση των αποτελεσμάτων και τη συγγραφή του κειμένου της διατριβής. Εξάλλου ήταν ο συνδεδετικός κρίκος μεταξύ του ΠΜΣ 'Βασική και Εφαρμοσμένη Γνωσιακή Επιστήμη' και του Αιγινήτειου Νοσοκομείου. Ήταν πάντα παρών όταν τον χρειαζόμουν και τον ευχαριστώ για αυτό.

Ο νευρολόγος κ Γιώργος Κούτσης ήταν ένας πολύτιμος συνεργάτης. Η συμμετοχή του δεν περιορίστηκε στη διάθεση των κλινικών δεδομένων που είχε ο ίδιος συγκεντρώσει, αλλά επίσης μου έδωσε τη δυνατότητα να επεκταθώ και στο χώρο της γενετικής στη σκλήρυνση κατά πλάκας. Είναι ιδιαίτερη ευχαρίστηση για

εμένα που συμμετείχα ενεργά στη δημοσίευση δύο άρθρων συσχέτισης νευροψυχολογικών και γενετικών δεδομένων σε γνωστά επιστημονικά περιοδικά, στα οποία ο ίδιος ήταν ο βασικός συντελεστής.

Ο λέκτορας κος Ρούσσος Πέτρος με μεγάλη προθυμία δέχτηκε να ελέγξει τις στατιστικές αναλύσεις της μελέτης και να με συμβουλευσει για μεθοδολογικά ζητήματα.

Θα ήθελα επίσης να εκφράσω τις ευχαριστίες μου στους νευρολόγους κ Δημήτρη Μαντέλλο, κα Έλμα Ευαγγελοπούλου, κο Γιώργο Καραχάλιο και όλους τους ειδικευόμενους που πέρασαν από το κλινικό τμήμα και τα ειδικά ιατρεία των απομυελινωτικών νόσων, γιατί τα κλινικά δεδομένα που χρειάστηκαν βασίζονταν σε στοιχεία της δικής τους επιμελούς νευρολογικής εξέτασης. Η νοσηλεύτρια Χρύσα Χρυσοβιτισάνου με την οργάνωσή των ραντεβού στα ειδικά ιατρεία καθιστούσε εφικτή τη νευροψυχολογική εκτίμηση των ασθενών.

Τέλος, θα ήθελα να εκφράσω τις ευχαριστίες μου σε όλους τους ασθενείς που δέχτηκαν να συμμετάσχουν στην παρούσα μελέτη, αλλά και τους υγιείς μάρτυρες, που αφιέρωσαν αρκετό από τον πολύτιμο χρόνο τους. Ελπίζω αυτή η μελέτη να συνεισφέρει έστω και ελάχιστα στην προσπάθεια κατανόησης και της αντιμετώπισης στο μέλλον της γνωστική δυσλειτουργίας, ενός από τα συχνότερα συμπτώματα της σκλήρυνσης κατά πλάκας.

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ*

ΚΝΣ: Κεντρικό Νευρικό Σύστημα

ΜΕ: Μνήμη Εργασίας

ΣΚΠ: Σκλήρυνση Κατά Πλάκας

Κλινικοί Τύποι της Σκλήρυνσης Κατά Πλάκας

ΕΥ: διαλείπουσα μορφή της νόσου με εξάρσεις και υφέσεις

ΔΠ: δευτεροπαθώς προϊούσα μορφή της νόσου

ΜΣ: κλινικά μεμονωμένο σύνδρομο

ΠΠ: πρωτοπαθώς προϊούσα μορφή της νόσου

Κλινικές και Νευροψυχολογικές Μετρήσεις

BDI: κλίμακα κατάθλιψης, Beck Depression Inventory

BRBN: Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests

C1: συνιστώσα επιτελικών λειτουργιών

C2: συνιστώσα μνήμης εργασίας

C3: συνιστώσα λεκτικής μνήμης

EDSS: κλίμακα φυσικής αναπηρίας, Expanded Disability Status Scale

SRT: Buschke Selective Reminding Test

- *SRTL*: δείκτης της μακρόχρονης αποθήκευσης
- *SRTC*: δείκτης της συνεκτικής μακρόχρονης αποθήκευσης
- *SRTD*: δείκτης της καθυστερημένης ανάκλησης

PASAT: Paced Auditory Serial Addition Test

- *PASAT3*: με ρυθμό 3 δευτερόλεπτα ανά ψηφίο
- *PASAT2*: με ρυθμό 3 δευτερόλεπτα ανά ψηφίο

SPART: 10/36 Spatial Recall Test

- *SPARTi*: άμεση ανάκληση
- *SPARTd*: καθυστερημένη ανάκληση

Stroop: Stroop Color-Word Interference Test

- *StroopR*: συνθήκη ταχύτητας ανάγνωσης χρωμάτων
- *StroopC*: συνθήκη ταχύτητας κατονομασίας χρωμάτων
- *StroopI*: συνθήκη ταχύτητας παρεμβολή
- *Strooperr*: αριθμός λαθών στη συνθήκη παρεμβολής

SDMT: Symbol Digit Modality Task

WLG: Word List Generation (δοκιμασίας λεκτικής ροής)

*αυτή η λίστα δεν περιλαμβάνει το σύνολο των συντομογραφιών, αλλά αυτές που εμφανίζονται συχνότερα στο κείμενο της παρούσας μελέτης.

Περιεχόμενα

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	9
1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ	10
2. ΤΑ ΚΛΙΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΗΣ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗΣ ΚΑΤΑ ΠΛΑΚΑΣ ΚΑΙ Η ΠΟΡΕΙΑ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ.	14
3. ΓΝΩΣΤΙΚΗ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΣΤΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ ΚΑΤΑ ΠΛΑΚΑΣ	21
4. Η ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΩΝ ΓΝΩΣΤΙΚΩΝ ΕΛΛΕΙΜΜΑΤΩΝ	41
5. ΓΝΩΣΤΙΚΑ ΕΛΛΕΙΜΜΑΤΑ ΚΑΙ ΕΠΙΒΑΡΥΝΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ.....	51
6. ΜΟΝΤΕΛΑ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗΣ ΚΑΤΑ ΠΛΑΚΑΣ-ΤΥΠΟΥ ΓΝΩΣΤΙΚΗΣ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ.....	56
7. ΜΝΗΜΗ ΕΡΓΑΣΙΑΣ, ΠΡΟΣΟΧΗ ΚΑΙ ΕΠΙΤΕΛΙΚΕΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΕΣ	61
8. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΩΝ ΓΝΩΣΤΙΚΩΝ ΕΛΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΣΤΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ ΚΑΤΑ ΠΛΑΚΑΣ.....	71
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	83
9. Ο ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ ΚΑΙ ΟΙ ΥΠΟΘΕΣΕΙΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ.	84
10. ΜΕΘΟΔΟΣ (Α)	92
11. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ (Α).....	109
12. ΣΥΖΗΤΗΣΗ (Α).....	144
13. <i>POST HOC</i> ΥΠΟΘΕΣΕΙΣ ΚΑΙ ΑΝΑΛΥΣΕΙΣ	165
14. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ (Β)	169
15. ΣΥΖΗΤΗΣΗ (Β).....	177
16. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	187
Abstract.....	193
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	196
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ.....	199
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	208

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η σκλήρυνση κατά πλάκας (ΣΚΠ, πολλαπλή σκλήρυνση) είναι μια χρόνια φλεγμονώδης, απομυελινωτική και εκφυλιστική νόσος του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος (ΚΝΣ) (Peterson & Trapp, 2005) και αποτελεί μια από τις συχνότερες νόσους του ΚΝΣ των νεαρών ενηλίκων. Η αιτιοπαθογένεια δεν έχει διευκρινιστεί ακόμη, ωστόσο υποστηρίζεται πως υπεύθυνος είναι ένας αυτοάνοσος μηχανισμός, στον οποίο κεντρικό ρόλο κατέχουν T λεμφοκύτταρα ευαισθητοποιημένα κατά της μυελίνης (Martin, 2003). Στα πρώτα στάδια της νόσου θεωρείται πως η φλεγμονώδης διάστασή της καθορίζει και τη νευρολογική συμπτωματολογία. Σε πιο όψιμα στάδια της νόσου φαίνεται πως επικρατεί η εκφυλιστική διάσταση. Η ΣΚΠ εκδηλώνεται κυρίως ως απομυελίνωση που συνοδεύεται από αξονικές βλάβες (Winkelmann et al., 2007; Bjartmar et al., 2001; Bo et al., 2003; Peterson et al., 2001). Η κλινική εικόνα θεωρείται αποτέλεσμα πολλαπλών εστιακών περιοχών απομυελίνωσης που εμφανίζονται κυρίως στη λευκή ουσία γύρω από τις κοιλίες, στους μετωπιαίους λοβούς, στο μεσολόβιο και αλλού (DeSonneville et al., 2002). Συνδυασμός ευρημάτων από παθολογοανατομικές και απεικονιστικές μελέτες έχει οδηγήσει στο συμπέρασμα ότι το παθοφυσιολογικό υπόστρωμα της μη-αναστρέψιμης αναπηρίας στη ΣΚΠ είναι η αξονική καταστροφή (Lucchinetti et al., 2005). Αξονική καταστροφή έχει παρατηρηθεί σε οξείες απομυελινωτικές βλάβες (Ferguson et al., 1997), όπου ο βαθμός αξονικής καταστροφής συσχετίζεται με το βαθμό της φλεγμονής (Lucchinetti & Parisi, 2006), αλλά και σε χρόνιες πλάκες απουσία φλεγμονής (Kornec et al., 2000). Ο βαθμός αξονικής καταστροφής στην τελευταία αυτή περίπτωση υποδεικνύει νευροεκφυλιστικούς μηχανισμούς από την απομυελίνωση που πιθανότατα συνεισφέρουν στα οψιμότερα στάδια της νόσου

(Lucchinetti & Parisi, 2006). Υπάρχουν περαιτέρω ενδείξεις από προοπτικές κλινικές μελέτες ότι οι δύο αυτοί μηχανισμοί φλεγμονώδους απομυελίνωσης και αξονικής καταστροφής αφενός και αξονικής εκφύλισης αφετέρου είναι πιθανώς ανεξάρτητοι (Confavreux et al., 2003).

Η κλινική διάγνωση της ΣΚΠ στηρίζεται στην πιστοποίηση νευρολογικών συμπτωμάτων και σημείων χαρακτηριστικών της προσβολής της λευκής ουσίας του ΚΝΣ, τα οποία πρέπει να πληρούν το κριτήριο της διασποράς στο χρόνο και στο χώρο. Οι παρακλινικές εξετάσεις όπως η μαγνητική τομογραφία, τα ολιγοκλωνικά αντισώματα στην εξέταση του εγκεφαλονωτιαίου υγρού και τα προκλητά δυναμικά, συμπληρώνουν τη διάγνωση σε περιπτώσεις όπου δεν πληρούνται τα κλινικά κριτήρια (Poser et al., 1983; McDonald et al., 2001, Πίνακας 3.1. σελ 13).

Τα συμπτώματα είναι ποικίλα και αφορούν σε οπτικές και άλλες αισθητηριακές, κινητικές, παρεγκεφαλιδικές, αυτόνομες και γνωστικές διαταραχές. Η γνωστική διαταραχή, η χρόνια κόπωση και η κατάθλιψη είναι συχνές στη ΣΚΠ (Sierpman et al., 2008). Η γνωστική δυσλειτουργία είναι συχνή και εμφανίζεται στο 30-70% των ασθενών (Rogers & Panegyres, 2007; Achiron & Barak, 2006; Huijbregts et al., 2004; 2006). Οι διαταραχές στις γνωστικές λειτουργίες επηρεάζουν την αντίληψη, την προσοχή, το νοητικό πηλίκιο, τη μνήμη, το σχεδιασμό και τη συλλογιστική ικανότητα. Μπορεί να εμφανιστούν νωρίς στην πορεία της νόσου και μερικές φορές μπορεί να αποτελέσουν ακόμα και το πρώτο σύμπτωμα. Αν και η πλήρως αναπτυγμένη νοητική έκπτωση, η άνοια είναι σπάνια στη ΣΚΠ, ακόμα και σχετικά ήπιες διαταραχές μπορούν να προκαλέσουν σημαντικά προβλήματα στη λειτουργικότητα των ασθενών (Rogers & Panegyres, 2007).

Τα νευροψυχολογικά ελλείμματα, ή όπως αποκαλούνται συνολικά το 'ήπιο σύμπτωμα'(soft symptom: Winkelmann et al., 2007), είχαν παραμεληθεί έως πρόσφατα. Εντούτοις, οι πρώτες περιγραφές συγκινησιακών-συμπεριφορικών αλλαγών και νευροψυχολογικών συμπτωμάτων σε ασθενείς με ΣΚΠ γίνονται ήδη από τον Charcot το 1873 (Beatty, 1999). Συστηματικές όμως μελέτες σε αυτόν τον τομέα έχουν αναπτυχθεί μόνο τα τελευταία 30 χρόνια. Η πρόσφατη νευροπαθολογική απόδειξη της ύπαρξης αξονικών και φλοιωδών βλαβών στη νόσο οδήγησε σε αυξημένο ενδιαφέρον για έρευνα προς την κατεύθυνση των γνωστικών λειτουργιών.

Οι γνωστικές διαταραχές αποτελούν σημαντική αιτία αναπηρίας σε ασθενείς με ΣΚΠ. Τα γνωστικά ελλείμματα έχουν σημαντική λειτουργική επίπτωση στην οικογενειακή και στην επαγγελματική δραστηριότητα και γενικότερα στην ποιότητα της ζωής, μερικές φορές ακόμη και όταν η φυσική αναπηρία είναι ελάχιστη. Συνεπώς, η εκτίμηση των γνωστικών ελλειμμάτων με κατάλληλες νευροψυχολογικές μεθόδους συμβάλλει αφενός στην κατανόηση της υποκείμενης παθολογίας της νόσου και αφετέρου στη γνώση μας για τα καθημερινά προβλήματα που μπορεί να αντιμετωπίζουν οι ασθενείς πέρα από τη φυσική αναπηρία, με σκοπό τον σχεδιασμό και την οργάνωση ενός θεραπευτικού σχήματος που θα περιλαμβάνει τη γνωστική αποκατάσταση. Ο σχεδιασμός προγραμμάτων γνωστικής αποκατάστασης σε ασθενείς με ΣΚΠ συναντά δυσκολίες που οφείλονται κυρίως στο ότι τα ελλείμματά τους θεωρούνται «τυχαία» και εξαρτημένα από την «τυχαία» προσβολή νευρωνικών δικτύων, ενώ η γνωστική αποκατάσταση προτείνεται κυρίως σε ασθενείς με εστιακές βλάβες και μη εκφυλιστικές διαταραχές. Η πρόκληση λοιπόν συνίσταται στην προοπτική ορισμού της ΣΚΠ-τύπου γνωστικής δυσλειτουργίας και των πιθανών διαφορετικών εκφράσεων, ακόμα και σε μια νόσο όπου οι εγκεφαλικές βλάβες είναι

διάχυτες. Άλλωστε, παρατηρείται πως οι νοητικές διαταραχές περιορίζονται σε ορισμένες λειτουργίες. Για παράδειγμα δε θεωρείται ιδιαίτερα πιθανή η εμφάνιση συμπτωμάτων που οφείλονται σε βλάβες του πρωτοταγούς φλοιού ή του μονοαισθητηριακού συνειρμικού φλοιού όπως για παράδειγμα οι αγνωσίες. Επίσης, ο λόγος θεωρείται πως επηρεάζεται σπάνια (Bobholz et al., 2003)

Σε αυτό το πλαίσιο θα προσπαθήσουμε να ερμηνεύσουμε τις επιδόσεις των ασθενών με σκλήρυνση κατά πλάκας σε νευροψυχολογικές μετρήσεις σύμφωνα με επικρατή γνωσιακά μοντέλα. Το μοντέλο που θα προτείνουμε θέλουμε όσο γίνεται να λαμβάνει υπόψη και την ύπαρξη φλοιωδών πέρα των υποφλοιωδών βλαβών. Η ΣΚΠ-τύπου γνωστική δυσλειτουργία θα οριστεί με βάση τα ελλείμματα που παρατηρούνται σε όλους τους κλινικούς τύπους της νόσου, αλλά παράλληλα και σε ασθενείς με κλινικά μεμονωμένο σύνδρομο, ώστε αν είναι δυνατό να διακρίνουμε την έναρξη των γνωστικών ελλειμμάτων στη σκλήρυνση κατά πλάκας. Σε δεύτερο επίπεδο θα εστιάσουμε σε διαφορετικά πρότυπα γνωστικής δυσλειτουργίας που μπορεί να εμφανίζονται ανεξάρτητα ή σε σχέση με την πορεία της νόσου.

2. ΤΑ ΚΛΙΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΗΣ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗΣ ΚΑΤΑ ΠΛΑΚΑΣ ΚΑΙ Η ΠΟΡΕΙΑ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ.

Η ΣΚΠ προσβάλλει κυρίως ενήλικες μεταξύ 20-50 ετών και σπανιότερα εμφανίζεται σε μικρότερες ή μεγαλύτερες ηλικίες (Miller, 2006). Νεότερη ηλικία έναρξης συσχετίζεται με ηπιότερη πορεία της νόσου (Kantarci & Weinshenker, 2005). Είναι συχνότερη στις γυναίκες (2:1 ως προς τους άνδρες), με εξαίρεση την πρωτοπαθώς προϊούσα μορφή, που εμφανίζεται με παρόμοια συχνότητα στα δύο φύλα (McDonnell & Hawkins, 2002). Οι γυναίκες εμφανίζουν τη νόσο κατά μέσο όρο σε μικρότερη ηλικία και ακολουθούν συγκριτικά ηπιότερη πορεία (Coyle, 2005). Ο επιπολασμός της νόσου ποικίλλει ανάλογα με την εθνότητα και τη γεωγραφική κατανομή. Σε δυτικοευρωπαϊκούς πληθυσμούς φτάνει τα 100-200 περιστατικά ανά 100000 κατοίκους (Pryse-Philips & Sloka, 2006). Στην Ελλάδα, σε πρόσφατη μελέτη στην περιοχή του Έβρου, καταγράφηκε επιπολασμός 40 ανά 100000 (Piperidou et al., 2003).

Η ΣΚΠ χαρακτηρίζεται από μεγάλη ποικιλομορφία συμπτωμάτων που εμφανίζουν διασπορά στο χώρο και στο χρόνο, εξαιτίας της σχεδόν τυχαίας κατανομής των απομυελινωτικών βλαβών, οι οποίες διαχέονται σε όλη την έκταση της λευκής ουσίας του ΚΝΣ (Zakzanis, 2000). Οι κλινικές εκδηλώσεις της νόσου αντικατοπτρίζουν κατά κανόνα βλάβες της λευκής ουσίας, μολονότι δεν αποκλείεται και συμπτωματολογία πιο τυπική βλαβών της φαιάς ουσίας (Lublin, 2005). Συχνότερα προσβάλλονται οι οπτικές, οι μακρές αισθητικές και κινητικές οδοί, η αυτόνομη λειτουργία της κύστης και οι διαπυρηνικές και παρεγκεφαλιδικές συνδέσεις του στελέχους (Lublin, 2005; Miller, 2006). Στον Πίνακα 2.1 παρουσιάζεται η

συχνότητα με την οποία εμφανίζονται τα κυριότερα από τα παραπάνω συμπτώματα κατά την έναρξη αλλά και στην πορεία της νόσου. Στον Πίνακα 2.2 παρουσιάζεται αναλυτικά η συχνότητα των πρώτων συμπτωμάτων στη μορφή της νόσου με έναρξη κατά ώσεις (διαλείπουσα και δευτεροπαθώς προϊούσα) και στην πρωτοπαθώς προϊούσα μορφή.

Πίνακας 2.1: Συχνότητα (%) κυριότερων συμπτωμάτων κατά την έναρξη και στην πορεία της ΣΚΠ (Lublin, 2005 στα ελληνικά Κούτσης, 2007)

Σύμπτωμα	Κατά την έναρξη	Κατά την πορεία
Οπτικό/οφθαλμοκινητικό	49	100
Πάρεση	42	88
Παραισθησίες	41	87
Δυσνέργεια	23	82
Ορθοκυστικό	10	63
Εγκεφαλικό (φλοιϊκό)	4	39

Το σύνολο ξεπερνά το 100% διότι ορισμένοι ασθενείς είχαν πολλαπλή συμπτωματολογία

Πίνακας 2.2: Συχνότητα (%) συμπτωμάτων κατά την έναρξη της ΣΚΠ όταν αυτή ξεκινά κατά ώσεις ή στην πρωτοπαθώς προϊούσα μορφή (McDonnell & Hawkins, 2002 στα ελληνικά Κούτσης, 2007).

Πρώτο Σύμπτωμα	ΣΚΠ με έναρξη κατά ώσεις	Πρωτοπαθώς προϊούσα μορφή
Κινητική διαταραχή	16,8	67,6
Αισθητική διαταραχή	38,1	18,0
Στελεχειαία/ παρεγκεφαλιδική διαταραχή	27,7	10,8
Σφιγκτηριακή διαταραχή	1,0	4,5
Διαταραχή όρασης	22,3	3,6
Άλλο	2	4,5

Η **φυσική πορεία** της ΣΚΠ, δηλαδή η εξέλιξή της άσχετα από τυχόν φαρμακευτική ή άλλη παρέμβαση, είναι απρόβλεπτη και διαφέρει από ασθενή σε ασθενή. Παρά την προφανή ανομοιογένεια, οι πάσχοντες από ΣΚΠ είναι δυνατό να ομαδοποιηθούν με κριτήριο την πορεία της νόσου και να υπαχθούν σε ορισμένες κατηγορίες-μορφές της νόσου. Οι βασικές μορφές είναι οι εξής: *διαλείπουσα μορφή (με εξάρσεις και υφέσεις: EY)*, *πρωτοπαθώς προϊούσα (III)* και *δευτεροπαθώς προϊούσα (ΔΠ)*. Επίσης, η οποιαδήποτε μονοσυμπτωματική προσβολή του ΚΝΣ (*ΜΣ: μεμονωμένο κλινικό σύνδρομο*) σε νεαρό άτομο εγείρει την υποψία ΣΚΠ (Τριανταφύλλου, 2001). Άλλωστε, σύμφωνα με τα κριτήρια McDonald (2001), ο χρόνος μέχρι τη δεύτερη ώση δεν είναι πλέον προϋπόθεση για τη διάγνωση της ‘βεβαίας’ ΣΚΠ (Πίνακας 2.3).

Παλαιότερες μελέτες ταξινομούν συχνά τις πρωτοπαθώς και δευτεροπαθώς προϊούσες μορφές μαζί ως ‘χρόνια προϊούσα μορφή’. Επίσης, δεδομένου ότι το 50-

60% της διαλείπουσας μορφής ΣΚΠ μεταπίπτει σε δευτεροπαθώς προϊούσα, σε ορισμένες μελέτες ταξινομούνται από κοινού ως ΣΚΠ με ‘έναρξη κατά ώσεις’ και διαχωρίζονται από την πρωτοπαθώς προϊούσα μορφή της νόσου.

Μια άλλη ταξινόμηση στηρίζεται στην κλινική σοβαρότητα της νόσου για να διαχωρίσει τους ασθενείς με ‘καλοήθη ΣΚΠ’, οι οποίοι παραμένουν πλήρως λειτουργικοί σε όλα τα νευρολογικά συστήματα ακόμα και 15 χρόνια μετά την έναρξη της νόσου, από τους ασθενείς με ‘κακοήθη ΣΚΠ’, όπου η νόσος ακολουθεί μια ταχέως εξελισσόμενη πορεία που οδηγεί σε σημαντική δυσλειτουργία σε πολλαπλά νευρολογικά συστήματα ή θάνατο σε σχετικά μικρό διάστημα μετά την έναρξη της νόσου.

Ο επικρατέστερος ορισμός των διαφορετικών μορφών της ΣΚΠ, τόσο σε ερευνητικό όσο και σε κλινικό επίπεδο, προκύπτει από τη μελέτη των Lublin & Reingold (1996), οι οποίοι κατέληξαν σε αυτόν από την ανάλυση των επιστημονικών εκτιμήσεων 215 ειδικών.

Οι κλινικές μορφές κατά τους Lublin & Reingold (1996)

Διαλείπουσα ΣΚΠ (με εξάρσεις και υφέσεις: ΕΥ)

Η μορφή ΕΥ χαρακτηρίζεται από σαφώς διακριτά επεισόδια υποτροπής (ώσεις), τα οποία αποδράμουν είτε πλήρως είτε μερικώς, αφήνοντας νευρολογικό υπόλειμμα. Τα χρονικά διαστήματα μεταξύ των υποτροπών χαρακτηρίζονται από στασιμότητα χωρίς προοδευτική επιδείνωση. Αυτή είναι και η αρχική πορεία για τους περισσότερους ασθενείς που εμφανίζουν τη νόσο (80-85%).

Δευτεροπαθώς προϊούσα ΣΚΠ (ΔΠ)

Ένα ποσοστό περίπου 50-60% των ασθενών με ΕΥ ΣΚΠ μεταπίπτει σε δεύτερο χρόνο σε ΔΠ μορφή. Η μορφή ΔΠ χαρακτηρίζεται από προϊούσα πορεία, ενδεχομένως με περιστασιακές εξάρσεις και ήπιες υφέσεις καθώς και περιόδους σχετικής στασιμότητας, η οποία ακολουθεί πάντα μια αρχικά διαλείπουσα πορεία. Αυτό που τη διαχωρίζει από μια διαλείπουσα μορφή με σημαντικό νευρολογικό υπόλειμμα είναι η σαφώς προϊούσα πορεία στα διαστήματα μεταξύ των υποτροπών.

Πρωτοπαθώς προϊούσα ΣΚΠ (ΠΠ)

Η μορφή ΠΠ χαρακτηρίζεται από προϊούσα πορεία από την έναρξη της νόσου και εμφανίζεται εξαρχής σε ένα 10-15% των ασθενών. Περίοδοι σχετικής στασιμότητας ή και ήπιας βελτίωσης δεν αποκλείονται. Παρατηρείται γενικά βαθμιαία προοδευτική εγκατάσταση της αναπηρίας από την αρχή χωρίς σαφείς υποτροπές. Μια σπάνια παραλλαγή της ΠΠ είναι η *προϊούσα-υποτροπιάζουσα ΣΚΠ*. Η μορφή αυτή χαρακτηρίζεται αρχικά από πρωτοπαθώς προϊούσα πορεία, η οποία όμως στη συνέχεια διακόπτεται από σαφώς διακριτές ώσεις, οι οποίες άλλοτε καταλείπουν σημαντικό υπόλειμμα και άλλοτε όχι. Τα διαστήματα μεταξύ των ώσεων χαρακτηρίζονται από σαφώς προϊούσα πορεία. Αυτή η μορφή είναι ιδιαίτερα σπάνια (κάτω του 5%) και θεωρείται ότι έχει τέτοιου βαθμού φαινοτυπική και προγνωστική ομοιότητα με την ΠΠ, ώστε ο διαχωρισμός να είναι περιττός (Kremenchutzsky et al., 1999).

Ορισμός της ώσης

Στα νέα κριτήρια η ώση (ή υποτροπή) ορίζεται ως επεισόδιο νευρολογικής διαταραχής, του τύπου που παρατηρείται στη ΣΚΠ, με ελάχιστη διάρκεια 24 ώρες, το οποίο συνοδεύεται από αντικειμενικά κλινικά ευρήματα (McDonald et al., 2001). Η αυστηρότητα του ορισμού για την αναγκαιότητα ύπαρξης αντικειμενικών κλινικών ευρημάτων αφορά στις περιπτώσεις όπου η αξιολόγηση του συγκεκριμένου επεισοδίου θα κρίνει τη διάγνωση, ενώ για γενικότερους διαγνωστικούς λόγους αρκεί η υποκειμενική αναφορά του ασθενούς. Μεμονωμένα παροξυσμικά επεισόδια δε συνιστούν ώση, αλλά απαιτούνται πολλαπλά σε διάστημα εικοσιτετραώρου. Ψευδοώσεις οφείλουν να αποκλειστούν (McDonald et al., 2001).

Πίνακας 2.3.: Τα αναθεωρημένα κριτήρια McDonald (Polman et al., 2005; στα ελληνικά Κούτσης, 2007)

Κλινική εικόνα	Επιπρόσθετα δεδομένα αναγκαία για τη διάγνωση
2 ή περισσότερες ώσεις και 2 ή περισσότερες βλάβες από αντικειμενική εξέταση	Κανένα. Τα κλινικά δεδομένα επαρκούν (η παρακλινική τεκμηρίωση θεμιτή)
2 ή περισσότερες ώσεις και 1 βλάβη από αντικειμενική εξέταση	Διασπορά στο χώρο στην MRI (συνεκτίμηση με θετικό ENY) ή νέα ώση που προσβάλλει διαφορετική περιοχή
1 ώση και 2 ή περισσότερες βλάβες από αντικειμενική εξέταση	Διασπορά στο χρόνο στην MRI ή δεύτερη ώση
1 ώση και 1 βλάβη από αντικειμενική εξέταση (κλινικά μεμονωμένο σύνδρομο)	Διασπορά στο χώρο στην MRI (συνεκτίμηση με θετικό ENY) και διασπορά στο χρόνο στην MRI ή δεύτερη ώση
Προϊούσα πορεία από την έναρξη	Προϊούσα πορεία για τουλάχιστον 1 έτος (προοπτικά ή αναδρομικά προσδιορισμένη) και 2 από τα ακόλουθα: 1. παθολογική MRI εγκεφάλου (κριτήρια πρωτοπαθώς προϊούσας, συνεκτίμηση με θετικό ENY) 2. παθολογική MRI νωτιαίου μυελού (κριτήρια πρωτοπαθώς προϊούσας), 3. θετική εξέταση ENY

3. ΓΝΩΣΤΙΚΗ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΣΤΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ ΚΑΤΑ ΠΛΑΚΑΣ

3.1 Συχνότητα και φυσική πορεία της γνωστικής δυσλειτουργίας

Γνωστική δυσλειτουργία στη ΣΚΠ εμφανίζεται στο 30-70% των ασθενών (Rogers & Panegyres, 2007; Achiron & Barak, 2006; Huijbregts et al., 2004; 2006) και οι επιπτώσεις της είναι εμφανείς στην κοινωνική λειτουργικότητα, λόγω της αρνητικής επίδρασής της στις εργασιακές δεξιότητες και στην ποιότητα ζωής (Winkelmann et al., 2007). Αυτά τα ποσοστά αφορούν όλα τα στάδια και τις μορφές της νόσου, πλην των ασθενών με κλινικά μεμονωμένο σύνδρομο (CIS) που συνήθως δε συμπεριλαμβάνονται στις σχετικές μελέτες, αν και γνωστική δυσλειτουργία εμφανίζεται και σε αυτούς τους ασθενείς (Achiron & Barak, 2003). Οι γνωστικοί τομείς που διαταράσσονται συχνότερα αφορούν στη μνήμη, στην προσοχή, στην ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών, στις επιτελικές λειτουργίες, στη νοητική ευελιξία, και στην οπτικοκατασκευαστική ικανότητα (Bobholz et al., 2003).

Οι ασθενείς με χρόνια προϊούσα πορεία παρουσιάζουν συχνότερα γνωστική διαταραχή από αυτούς με διαλείπουσα μορφή (Huijbregts et al., 2004; Rao et al., 1991; Zakzanis et al., 2000). Η σύγκριση της πρωτοπαθώς με τη δευτεροπαθώς προϊούσα μορφή, δεν οδηγεί σε ξεκάθαρα συμπεράσματα αν και διαφέρουν ως προς τη συχνότητα, τη σοβαρότητα και τους τομείς που διαταράσσονται (Foong et al., 2000). Τα σοβαρότερα γνωστικά ελλείμματα εμφανίζουν γενικά οι ασθενείς με δευτεροπαθώς προϊούσα μορφή (Zakzanis et al., 2000), αλλά μια πρόσφατη μελέτη έδειξε στους ασθενείς με πρωτοπαθώς προϊούσα μορφή χαμηλότερες επιδόσεις στη λεκτική εκμάθηση και στη λεκτική ροή (Wachowius et al., 2005). Άλλες μελέτες

δείχνουν σημαντικές διαφορές σε συγκεκριμένους γνωστικούς τομείς ανάμεσα και στους τρεις τύπους της νόσου (ΕΥ, ΠΠ, ΔΠ) (Huijbregts et al., 2004; Gaudino et al., 2001), προτείνοντας ετερογένεια και διακριτά γνωστικά προφίλ που εξαρτώνται από την πορεία της νόσου. Οι Gaudino et al. (2001) προτείνουν διαφορετικά πρότυπα δυσλειτουργίας στη μνήμη ανάλογα με τη μορφή (αναλυτικότερα στο 3.3.1: σελ. 23). Όσον αφορά στους Huijbregts et al. (2004; 2006) υποστηρίζουν πως οι ασθενείς με διαλείπουσα μορφή έχουν γενικότερα καλύτερη επίδοση στα έργα επιλεκτικής προσοχής, που απαιτούν κεντρική ταχύτητα επεξεργασίας, από τους ασθενείς με πρωτοπαθώς και δευτεροπαθώς προϊούσα μορφή. Αυτές οι διαφορές πιθανόν να οφείλονται στις πιο διάχυτες βλάβες της λευκής ουσίας στις χρόνιες προϊούσες μορφές. Προτείνουν επίσης έναν άλλο διαχωρισμό που διακρίνει την πρωτοπαθώς προϊούσα μορφή από τη διαλείπουσα και τη δευτεροπαθώς προϊούσα, βάσει των καλύτερων επιδόσεων των ασθενών με πρωτοπαθώς προϊούσα μορφή από τους ασθενείς με δευτεροπαθώς προϊούσα και διαλείπουσα μορφή σε δοκιμασίες που απαιτούν υψηλότερης τάξης διαδικασίες της μνήμης εργασίας και στη χωρική μνήμη εργασίας.

Τα αποτελέσματα των συσχετίσεων μεταξύ γνωστικής δυσλειτουργίας και διάρκειας της νόσου είναι ανομοιογενή (Rao et al., 1991; Ruggieri et al., 2003; Sperling et al., 2001), αναδύεται ωστόσο ένα συνεκτικό πρότυπο της σταθερότητας στο χρόνο των νευροψυχολογικών ελλειμμάτων αφού αν εμφανιστούν δεν είναι πιθανό να βελτιωθούν. Μπορεί όμως να εξελιχθούν μέσα στο χρόνο (Kujala et al., 1997). Εξαίρεση φαίνεται να αποτελούν κάποιες περιπτώσεις ελλειμμάτων μετά από οξείες ώσεις που αποκαθίστανται.

Προοπτικές μελέτες μας δίνουν περισσότερες πληροφορίες για την εξέλιξη των γνωστικών ελλειμμάτων σε ασθενείς με ΣΚΠ. Οι Amato et al. (2001) παρακολούθησαν για 10 χρόνια 45 ασθενείς με έναρξη της νόσου σε νεαρή ηλικία. Κατά την πρώτη εξέταση (baseline) το 74% των ασθενών δεν είχαν γνωστικά ελλείμματα, το 8% είχε ήπια και το 18% μέτρια γνωστική δυσλειτουργία. Μετά από 10 χρόνια το 44% των ασθενών παρέμειναν χωρίς ελλείμματα, ενώ το 34% είχε ήπια και το 22% μέτρια γνωστική δυσλειτουργία. Σε μια άλλη έρευνα (Kujala et al., 1997), οι ασθενείς που κατά την πρώτη εξέταση δεν παρουσίαζαν γνωστική δυσλειτουργία παρέμεναν χωρίς διαταραχή και μετά από 3 χρόνια, ενώ ασθενείς με γνωστικά ελλείμματα κατά την πρώτη εξέταση επιδεινώθηκαν μέσα σε 3 χρόνια. Διαταραχές που αναπτύσσονται ανεξάρτητα από ώσεις συνήθως δεν υποχωρούν. Η συχνότητα των μέτριων και σοβαρών γνωστικών δυσλειτουργιών διπλασιάζεται σε 4 χρόνια μετά από τη διάγνωση (Amato et al., 1995).

Εξαιτίας της σταθερότητας των νευροψυχολογικών συμπτωμάτων, η πρόιμη διάγνωση της γνωστικής δυσλειτουργίας στη ΣΚΠ φαίνεται να είναι ένας πιο έγκυρος τρόπος για την παρακολούθηση της εξέλιξης της νόσου από τα κυμαινόμενα (εξάρσεις-υφέσεις) φυσικά συμπτώματα. Η γνωστική δυσλειτουργία τυπικά ανιχνεύεται αργότερα στην πορεία της νόσου, αν και μπορεί να ανιχνευτεί ακόμα και από την πρώτη εκδήλωσή της. Διάφορες μελέτες αναφέρουν την ύπαρξη γνωστικών ελλειμμάτων στο 26- 54% των ασθενών στα πρώτα στάδια της νόσου (Achiron & Barak, 2003; Zivadinov et al., 2001). Οι τομείς που επηρεάζονται νωρίτερα είναι η μνήμη και η προσοχή και κυρίως η επίδοση σε πολύπλοκα έργα επιλεκτικής προσοχής (Dujardin et al., 1998).

3.2 Γνωστική δυσλειτουργία, πλαστικότητα και νευροαπεικόνιση

Η μελέτη των νοητικών λειτουργιών στη ΣΚΠ είχε παραμεληθεί μέχρι πριν λίγες δεκαετίες και η έρευνα είχε επικεντρωθεί στα εμφανή και ξεκάθαρα προσδιορισμένα κινητικά προβλήματα και στην κατανόηση της νόσου μέσω των νευροπαθολογικών αλλαγών στη λευκή ουσία. Η νόσηση θεωρούνταν αποκλειστική λειτουργία του φλοιού ενώ στις οδούς της λευκής ουσίας και στις υποφλοιώδεις δομές αποδιδόταν ελάχιστος ρόλος. Έχει ωστόσο καταστεί εμφανές πλέον πως η ακεραιότητα των ινών στη λευκή ουσία είναι απαραίτητη για τις γνωστικές λειτουργίες και ότι οι φλοιουποφλοιώδεις συνδέσεις ελέγχουν κυρίως την ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών ενώ οι μετωποβρεγματικές και μετωποκροταφικές συνδέονται κυρίως με την προσοχή, τη μνήμη και τις επιτελικές λειτουργίες (Penner et al., 2007).

Η απομυελίνωση και οι βλάβες στο φλοιό συζητούνται ως πιθανά στοιχεία της καταστροφής του ιστού στη ΣΚΠ (Penner et al., 2007). Δεν έχει ακόμη αποσαφηνιστεί η συμβολή στη γνωστική δυσλειτουργία των τριών διαφορετικών τύπων βλαβών που έχουν οριστεί ως: 1) οι σύνθετες φλοιό-υποφλοιώδεις βλάβες, 2) οι μικρές περιαγγειακές ενδοφλοιώδεις βλάβες και 3) η ταινιοειδής υπαραχνοειδής απομυελίνωση. Πρόσφατα οι Kutzelnigg & Lassmann (2006) χρησιμοποιώντας ευαίσθητες ανοσοκυτταροχημικές τεχνικές μελέτησαν τη σχέση της γνωστικής έκπτωσης με τους διαφορετικούς τύπους φλοιωδών βλαβών *post-mortem*. Κατέληξαν στο συμπέρασμα πως η κατανομή των βλαβών στο φλοιό μπορεί να έχει άμεση σχέση με τους γνωστικούς τομείς που παρουσιάζουν ελλείμματα στη ΣΚΠ.

Γνωστική δυσλειτουργία και μαγνητική τομογραφία (MRI).

Η συμβατική μαγνητική τομογραφία αποτελεί πλέον ένα απόλυτα αποδεκτό εργαλείο για τη διάγνωση και παρακολούθηση της πορείας των ασθενών με ΣΚΠ (McDonalds et al., 2001). Εντούτοις, δεν είναι ισχυρό εργαλείο για συσχετισμούς εγκεφαλικών βλαβών με γνωστικές μεταβολές. Αυτή μπορεί να είναι και μια αιτία για το γεγονός ότι παρατηρούνται μόνο ασθενείς συσχετίσεις μεταξύ βλαβών και δυσλειτουργίας στη ΣΚΠ (π.χ. Camp et al., 1999). Εξαιρέση αποτελούν οι μελέτες συσχέτισης τοπικών ογκομετρήσεων βλαβών με συγκεκριμένες γνωστικές λειτουργίες (Pujol et al., 2001; Sperling et al., 2001). Αυτό αποτελεί ίσως ένδειξη πως μια γενική μείωση του εγκεφαλικού όγκου επιτρέπει την αντιστάθμιση, ενώ η καταστροφή εξειδικευμένων και κρίσιμων περιοχών του εγκεφάλου έχει ως αποτέλεσμα τις γνωστικές διαταραχές. Οι Kutzelnigg & Lassmann (2006) υποστηρίζουν πως η κατανομή των απομυελινωτικών πλακών μπορεί να σχετίζεται με συγκεκριμένα γνωστικά ελλείμματα. Σε μια προοπτική έρευνα (Piras et al., 2003) παρακολούθησης της γνωστικής δυσλειτουργίας για 8,5 χρόνια εμφανίστηκαν υψηλές συσχετίσεις μεταξύ κροταφικών, ινιακών και μετωπιαίων βλαβών με τις επιδόσεις σε συγκεκριμένα έργα κατά την πρώτη εξέταση, αλλά αυτές οι συσχετίσεις δεν επιβεβαιώθηκαν στη συνέχεια. Η αύξηση του αριθμού των τοπικών βλαβών δεν αντιστοιχούσε τελικά στην εξέλιξη των γνωστικών ελλειμμάτων. Επί του παρόντος λοιπόν, η τοπική εγκεφαλική παθολογία μόνο εν μέρει μπορεί να εξηγήσει τις γνωστικές διαταραχές στη ΣΚΠ.

Οι εκτιμήσεις της συνολικής ατροφίας του εγκεφάλου και της ατροφίας συγκεκριμένων εγκεφαλικών περιοχών, στη συβατική MRI (Christodoulou et al., 2003), και τεχνικές όπως η μεταφορά μαγνήτισης (magnetization transfer MRI) και η μαγνητική φασματοσκοπία (Filippi & Grossman, 2002) εμφανίζουν καλύτερες συσχετίσεις με τις γνωστικές διαταραχές ακόμη και στην πρώτη φάση της ΣΚΠ και ακόμη και για συγκεκριμένες γνωστικές λειτουργίες. Συγκεκριμένα, η *μαγνητική φασματοσκοπία* χρησιμοποιείται ως μέθοδος εκτίμησης της αξονικής ακεραιότητας και σε κάποιες περιπτώσεις είναι χρήσιμη για τη μελέτη των γνωστικών διαταραχών στη ΣΚΠ. Σε αυτές τις μεθόδους συχνά χρησιμοποιείται ως δείκτης το N-ακέτυλο-ασπαρτικό (NAA). Μείωση των επιπέδων NAA θεωρείται πως αντανακλά αξονικές βλάβες και απώλειες. Η μείωση της αναλογίας του NAA προς την κρεατίνη (NAA/Cr) συνδέεται με υψηλότερα επίπεδα αναπηρίας σε πιο προχωρημένα στάδια της νόσου. Σε μια έρευνα των Pan et al. (2001) η μείωση των επιπέδων σε N-ακέτυλο-ασπαρτικό (NAA) σε προκαθορισμένες περιοχές ενδιαφέροντος συσχετίζονται με συγκεκριμένες γνωστικές δυσλειτουργίες. Μια πρόσφατη έρευνα των Gadea et al. (2004) αναφέρει μείωση των επιπέδων NAA/Cr σε ασθενείς με διαλείπουσα ΣΚΠ, οι οποίοι επέδειξαν τη μεγαλύτερη διαταραχή στην προσοχή. Φαίνεται λοιπόν πως η NAA μπορεί να χρησιμεύσει ως δείκτης για παθολογικές μεταβολές στο ΚΝΣ, οι οποίες είναι υπεύθυνες για τη γνωστική δυσλειτουργία. Η εγκεφαλική παθολογία με όρους μη αναστρέψιμης απομυελίνωσης και αξονικής απώλειας φαίνεται να σχετίζεται άμεσα με τη γνωστική δυσλειτουργία, ακόμη και αν δεν έχουν ακόμα καθοριστεί συγκεκριμένοι ποσοτικοί και προγνωστικοί δείκτες (Penner et al., 2007).

Γνωστική δυσλειτουργία και λειτουργική απεικόνιση εγκεφάλου.

Έρευνες στη ΣΚΠ με *PET* και *SPECT* αναφέρουν μεταβολικές αλλαγές κατά την εκτέλεση νευροψυχολογικών δοκιμασιών. Οι διαταραχές στην πρόσληψη συγκεντρώνονται κυρίως στο αριστερό ημισφαίριο στο μετωπιαίο και στον κροταφικό λοβό (Penner et al., 2007). Ακόμη, παρατηρείται συνολική και τοπική ελάττωση του εγκεφαλικού μεταβολισμού της γλυκόζης (Blinkenberg et al., 2000). Αυτά τα αποτελέσματα υποδεικνύουν ότι ο μειωμένος μεταβολισμός σε περιοχές του εγκεφάλου που σχετίζονται με συγκεκριμένες γνωστικές λειτουργίες ενδέχεται να είναι ένας κρίσιμος παράγοντας στην ανάπτυξη της γνωστικής δυσλειτουργίας στη ΣΚΠ (Penner et al., 2007).

Τα δεδομένα *fMRI* για τις νοητικές λειτουργίες δείχνουν σημαντικές αλλαγές στην εγκεφαλική οργάνωση σε σχέση με τους υγιείς μάρτυρες. Το πιο ενδιαφέρον είναι πως αυτές οι αλλαγές είναι ήδη εμφανείς σε αρχικά στάδια της νόσου όταν τα γνωστικά ελλείμματα δεν είναι ακόμα κλινικά ανιχνεύσιμα (Audoin et al., 2006). Η επιπρόσθετη ενεργοποίηση κυρίως στον προμετωπιαίο φλοιό από μια δοκιμασία μνήμης εργασίας, εξηγείται ως ένας αντισταθμιστικός μηχανισμός, για να υπάρχει φυσιολογική επίδοση. Σε ασθενείς με ήπια ως μέτρια δυσλειτουργία επιπρόσθετη ενεργοποίηση παρατηρήθηκε όταν οι ασθενείς πραγματοποιούσαν τη δοκιμασία PASAT (Mainero et al., 2004; Staffen et al., 2002). Σε αυτές τις περιπτώσεις μια μετρήσιμη ήπια γνωστική δυσλειτουργία σχετίζεται με μια σημαντική αύξηση της εγκεφαλικής ενεργοποίησης, πιθανά γιατί ο εγκέφαλος χρησιμοποιεί εναλλακτικά μονοπάτια για να εκτελέσει το έργο. Αυτό δεν συμβαίνει απαραίτητα στους ασθενείς με σοβαρή γνωστική δυσλειτουργία. Για παράδειγμα σε ένα έργο τονικής

εγρήγορσης, η λειτουργική εγκεφαλική ενεργοποίηση είναι σημαντικά μειωμένη στους ασθενείς με σοβαρή διαταραχή σε σχέση με αυτούς με ήπια (Penner et al., 2003).

Από τις μέχρι τώρα μελέτες fMRI προκύπτει πως οι ασθενείς με κλινικά μεμονωμένο σύνδρομο και αυτοί που έχουν ήπια έως μέτρια γνωστική δυσλειτουργία χρησιμοποιούν επιπρόσθετες λειτουργικές εγκεφαλικές περιοχές σε σχέση με τους μάρτυρες για να ανταποκριθούν στην εκτέλεση νευροψυχολογικών δοκιμασιών. Αυτό θα μπορούσε να σημαίνει 1) πως λειτουργικές αλλαγές είναι ήδη παρούσες πριν την κλινική ανίχνευση των ελλειμμάτων, 2) ότι η αύξηση της εγκεφαλικής ενεργοποίησης φαίνεται να επαρκεί για την αντιστάθμιση ενός ελλείμματος. Επιπλέον, η έλλειψη αυτών των αντισταθμιστικών μηχανισμών μπορεί να είναι υπεύθυνη για τη σοβαρή γνωστική δυσλειτουργία, όταν ο εγκέφαλος με ΣΚΠ δεν είναι πλέον ικανός να χρησιμοποιήσει νέα λειτουργικά δίκτυα. Σύμφωνα με αυτή την υπόθεση, η σχέση μεταξύ εγκεφαλικής ενεργοποίησης και γνωστικής δυσλειτουργίας μπορεί να εκφραστεί με μία ανεστραμμένη U-καμπύλη. Όταν οι εγκεφαλικές βλάβες είναι περιορισμένες ο εγκέφαλος προσπαθεί να ανταπεξέλθει ενεργοποιώντας περισσότερες περιοχές για την εκτέλεση μιας δοκιμασίας. Σε κάποιο στάδιο της νόσου ο εγκέφαλος δεν είναι πλέον ικανός να ανταπεξέλθει σε λειτουργικό επίπεδο στη διάχυτη καταστροφή του εγκεφαλικού ιστού και έτσι η ενεργοποίηση μειώνεται (βλέπε και Κεφ.8 για το fMRI, εγκεφαλική πλαστικότητα και γνωστική αποκατάσταση).

3.3 Τομείς γνωστικής δυσλειτουργίας

Η κλινική εικόνα της ΣΚΠ ποικίλλει εξαιτίας της σχεδόν τυχαίας κατανομής απομυελινωτικών βλαβών, οι οποίες διαχέονται σε όλο τον όγκο της λευκής ουσίας του ΚΝΣ και επιδρούν και στις γνωστικές λειτουργίες. Οι περισσότεροι κλινικοί ερευνητές αποδέχονται τη γενική έννοια σύμφωνα με την οποία η ΣΚΠ συνδέεται με νευροψυχολογικές διαταραχές, αλλά υπάρχουν πολλές αναπάντητες ερωτήσεις και αντιφάσεις σε ό,τι αφορά το μέγεθος, το πρότυπο, αλλά και το αν οι αναφερόμενες διαταραχές είναι ενδεικτικές της κλινικής πορείας και της ταξινόμησης σε τύπους. Αναζητείται ένα αξιόπιστο νευροψυχολογικό πρότυπο δοκιμασιών, το οποίο να συμβάλλει στη διαφοροποίηση της ΣΚΠ από άλλες νευρολογικές διαταραχές (Zakzanis, 2000).

Οι τομείς που επηρεάζονται συχνότερα είναι η μνήμη, η προσοχή, η ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών και οι επιτελικές λειτουργίες. Σπανιότερα παρατηρούνται ελλείμματα στη νοητική ευελιξία και στην οπτικοκατασκευαστική ικανότητα. Αντιθέτως, τα ελλείμματα στο λόγο και στα οπτικοχωρικά έργα είναι ήπια ή εμφανίζονται πολύ σπάνια (Rao et al., 1991; Bobholz et al., 2003; Winkelmann et al., 2007).

Ακολουθούν αναλυτικά οι διαταραχές που εμφανίζουν οι ασθενείς με ΣΚΠ σε βασικούς γνωστικούς τομείς. Σε αυτό το Κεφάλαιο δίνεται περισσότερο έμφαση στους τομείς αυτούς και, όταν αυτό είναι δυνατόν, σε συγκεκριμένες γνωστικές διαδικασίες που εμφανίζουν ελλείμματα στη ΣΚΠ, και λιγότερο στις διαφορές μεταξύ των κλινικών τύπων. Σε θεωρητικό επίπεδο η επιλογή και διάκριση των γνωστικών

λειτουργιών στους συγκεκριμένους τομείς στηρίζεται στις δοκιμασίες που χορηγούνται για την εκτίμηση της γνωστικής δυσλειτουργίας στη ΣΚΠ, στη βιβλιογραφία και στις συνεπαγωγές στις οποίες οδηγούμαστε για το τι αυτές εκτιμούν στο επίπεδο των γνωστικών λειτουργιών.

3.3.1. Μνήμη

Η λειτουργία της μνήμης φαίνεται πως είναι ο τομέας που συχνότερα διαταράσσεται στη ΣΚΠ. Αναφορές υποστηρίζουν πως η συχνότητα ελλειμμάτων στη μνήμη ασθενών με ΣΚΠ κυμαίνεται από 40-60% (Rogers & Panegyres, 2007; Winkelmann et al., 2007). Αυτά τα ποσοστά εκφράζουν τη διακύμανση των επιδόσεων των ασθενών στις διαφορετικές δοκιμασίες μνήμης, οι οποίες αφορούν σε διαφορετικές διαδικασίες ή στάδια επεξεργασίας. Διάφοροι ερευνητές εξέτασαν τις επιδόσεις ασθενών με ΣΚΠ σε δοκιμασίες *δηλωτικής μνήμης* (declarative memory). Αναφερόμαστε κυρίως στη *μακρόχρονη μνήμη* (long-term memory) που αφορά στην ικανότητα του οργανισμού να αποθηκεύει πληροφορίες (Lezak, 1995). Η διαδικασία της αποθήκευσης της πληροφορίας στη μακρόχρονη μνήμη, δηλαδή η *παγίωση* της πληροφορίας μπορεί να συμβεί γρήγορα ή να συνεχίζει για μεγάλες χρονικές περιόδους (Squire, 1987). Η *εκμάθηση*, η απόκτηση δηλαδή νέας πληροφορίας, εμπλέκει την παγίωση. Σύμφωνα με τον Squire (1986), η παγίωση υποτίθεται πως είναι μια διαδικασία αναδιοργάνωσης σε αναπαραστάσεις της αποθηκευμένης πληροφορίας που διαρκεί μέχρι αυτή να ξεχαστεί. Η αποτελεσματικότητα του συστήματος της μνήμης εξαρτάται και από τη δυνατότητα της ανάσυρσης. Η ανάσυρση της αποθηκευμένης πληροφορίας μπορεί να γίνει άμεσα μέσω της

ελεύθερης ανάκλησης (άμεση ή καθυστερημένη), η οποία εμπλέκει πολύπλοκη και ενεργή διαδικασία της αναζήτησης, ή μέσω της *αναγνώρισης*, η οποία είναι λιγότερο απαιτητική διαδικασία.

Σύμφωνα με τη μεταανάλυση του Zakzanis (2000) για τη γνωστική δυσλειτουργία στη ΣΚΠ, όπου συγκρίνονται διαφορετικές μελέτες και η επίδοση των ασθενών ΣΚΠ σε διαφορετικές δοκιμασίες, παρατηρούνται γενικά περισσότερα ελλείμματα στην καθυστερημένη ανάκληση από ότι στην άμεση μνήμη (στη φάση εκμάθησης) τόσο όσον αφορά σε έργα λεκτικής όσο και μη λεκτικής μνήμης (SRT, RAVLT, CVLT, ROCF (οπτικοχωρική), βλέπε ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Α). Η ελεύθερη ανάκληση φαίνεται ότι είναι πιο επηρεασμένη στα μη λεκτικά έργα. Η αναγνώριση φαίνεται λιγότερο διαταραγμένη, με εξαίρεση τους ασθενείς με σοβαρή γενικευμένη γνωστική διαταραχή και σπάνια περιλαμβάνεται στη νευροψυχολογική εκτίμηση των ασθενών με ΣΚΠ.

Όσον αφορά στη *σημασιολογική μνήμη*, η οποία περιλαμβάνει γνώσεις που έχουν αποκτηθεί πριν από την εξέταση και δεν είναι εφικτός ο εντοπισμός τους στο χώρο ή στο χρόνο, όπως για παράδειγμα στη «δοκιμασία των διασημοτήτων» ή τη «δοκιμασία των πρωθυπουργών», η επίδοση των ασθενών είναι πιο διαταραγμένη από ότι στην καθυστερημένη ανάκληση και αναγνώριση λιστών λέξεων ή σχημάτων. Εντούτοις, στην υποδοκιμασία της WAIS –R «Πληροφορίες», η οποία εκτιμά γενικές γνώσεις και άρα μπορεί να θεωρηθεί και ως δοκιμασία σημασιολογικής μνήμης, παρατηρείται ακόμα και καλύτερη επίδοση των ασθενών με διαλείπουσα σκλήρυνση κατά πλάκας από τους μάρτυρες. Ο Zakzanis (2000) προτείνει λοιπόν δύο υποθέσεις: η πρώτη υποστηρίζει μια εξήγηση για τη δυσλειτουργία της μακρόχρονης μνήμης στη ΣΚΠ, η οποία βασίζεται στην ανάσυρση. Η μακρόχρονη μνήμη στη ΣΚΠ

επηρεάζεται κυρίως κατά τη φάση της ανάσυρσης και όχι στις φάσεις της κωδικοποίησης και αποθήκευσης της πληροφορίας. Η δεύτερη υπόθεση προτείνει ένα πιο γενικευμένο πρότυπο γνωστικών ελλειμμάτων στη ΣΚΠ τόσο στην κωδικοποίηση όσο και στην ανάσυρση σε συμφωνία και με τους Thornton & Raz (1997).

Η έννοια της επιλεκτικής διαταραχής της ανάσυρσης στη μνήμη στη ΣΚΠ στηρίζεται στην παραδοχή της διατήρησης της ικανότητας κωδικοποίησης. Βασικό επιχείρημα παραμένει η παρατήρηση πως η αναγνώριση στους ασθενείς με ΣΚΠ παραμένει σχεδόν άθικτη και στις περιπτώσεις όπου η ελεύθερη ανάκληση έχει διαταραχθεί. Εντούτοις, τα ελλείμματα των ασθενών με ΣΚΠ στην ανάσυρση μπορεί να προέρχονται από τις απαιτήσεις της επεξεργασίας με τις οποίες έρχονται αντιμέτωποι στη φάση της κωδικοποίησης (Thornton et al., 2002). Σύμφωνα με τους Carroll et al., (1984), τα γενικά ελλείμματα στην κωδικοποίηση ενδέχεται να εμπλέκουν απώλεια των λεπτομερειών του πλαισίου της πληροφορίας που εισήχθη στη μακρόχρονη μνήμη. Ο υποκείμενος μηχανισμός δυσλειτουργίας που αναφέρεται ως συχνός στους ασθενείς με ΣΚΠ από τους Griffiths et al. (2008) αφορά στη συχνή δυσκολία στη χρήση σημασιολογικών χαρακτηριστικών της πληροφορίας ως ενδείξεις, οι οποίες θα διευκόλυναν την πρόσβαση στη Μακρόχρονη Μνήμη.

Η διάκριση μεταξύ ελλειμμάτων κωδικοποίησης έναντι ελλειμμάτων ανάσυρσης θεωρείται πως επιτυγχάνεται μέσω του παραδείγματος της εξειδίκευσης της κωδικοποίησης των Thomson & Tulving (1970)¹. Οι Thornton et al., (2002) εφήρμοσαν το παράδειγμα σε ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας. Τα αποτελέσματά τους προτείνουν πως οι ασθενείς με ΣΚΠ παρουσιάζουν μια επιλεκτική διαταραχή στην ανάκληση των λέξεων από την μακρόχρονη μνήμη, όταν η σύνδεση ένδειξη-στόχος στην κωδικοποίηση είναι ασθενής, αλλά όχι όταν η σύνδεση είναι ισχυρή. Θεωρούν λοιπόν, ότι οι ασθενείς με ΣΚΠ καταγράφουν την πληροφορία με ένα πιο γενικό τρόπο από τους μάρτυρες, χάνοντας τα προεξέχοντα χαρακτηριστικά του πλαισίου της κωδικοποίησης. Τα ελλείμματα στη μνήμη μπορούν να θεωρηθούν ως ελλείμματα στη σύνδεση (binding) των πληροφοριών του πλαισίου κατά τη διάρκεια της κωδικοποίησης της μάθησης. Εντούτοις, η πρόσβαση σε αυτές τις πληροφορίες μπορεί να επιτευχθεί μέσω προϋπαρχόντων συνδέσεων, οργανωμένων σε ένα σημασιολογικό δίκτυο (Thornton et al., 2002).

Ως προς τον τύπο της νόσου, το πρότυπο μνημονικής δυσλειτουργίας στις προϊούσες μορφές αναδεικνύει τις μη λεκτικές μετρήσεις ως πιο ευαίσθητες στη διαφοροποίηση των ασθενών από τους υγιείς μάρτυρες, κυρίως για την καθυστερημένη ανάκληση. Επίσης η σημασιολογική μνήμη είναι πιο διαταραγμένη

¹Αυτό το ερευνητικό παράδειγμα στηρίζεται στην αρχή που θεωρεί πως η μνήμη εξαρτάται τόσο από την εμπειρία της εκμάθησης (κωδικοποίηση) όσο και από τις συνθήκες ανάκλησης. Παρουσιάζουν ζεύγη λέξεων. Η πρώτη λέξη χρησιμοποιείται ως ένδειξη (cue) και η δεύτερη ως λέξη-στόχος (target), η λέξη δηλαδή που θα πρέπει να θυμηθεί ο συμμετέχοντας. Οι σχέσεις μεταξύ των λέξεων ένδειξη στόχος είναι είτε ασθενείς (π.χ. τράινο-μαύρο), είτε ισχυρές (π.χ. άσπρο-μαύρο). Στη συνθήκη της ανάκλησης για κάποιες λέξεις-στόχους παρουσιάζονται ενδείξεις με ασθενή σύνδεση και για άλλες με ισχυρή. Τα αποτελέσματα δείχνουν πως οι επιδόσεις στην ανάκληση είναι καλύτερες όταν οι ενδείξεις που παρέχονται στη συνθήκη ανάκλησης είναι ίδιες με αυτές στη φάση εκμάθησης. Οι αλλαγές στις ενδείξεις μειώνουν τα ποσοστά ανάκλησης, ακόμα και όταν η αλλαγή στις ενδείξεις είναι από ασθενείς στην εκμάθηση σε ισχυρές στην ανάκληση.

από την καθυστερημένη ανάκληση λίστας λέξεων (π.χ. SRTD). Το πρότυπο μνημονικής δυσλειτουργίας στη διαλείπουσα μορφή ΣΚΠ δείχνει ένα μεγαλύτερο έλλειμμα στη λεκτική μνήμη σε σχέση με την οπτικοχωρική (Zakzanis, 2000).

Η ελεύθερη ανάκληση τόσο λεκτικού όσο και οπτικοχωρικού υλικού παρουσιάζει δυσλειτουργία στη ΣΚΠ, αν και τα ελλείμματα στη λεκτική μνήμη μπορεί να είναι σοβαρότερα και να παρουσιάζονται νωρίτερα στην πορεία της νόσου (Armstrong et al., 1996; Coolidge et al., 1996). Ωστόσο, σύμφωνα με μια αναλυτική μελέτη για τη μνήμη στη ΣΚΠ (Gaudino et al., 2001), παρατηρείται χειρότερη επίδοση στην απόκτηση νέου λεκτικού υλικού, αλλά όχι στην αναγνώριση και απαιτούνται περισσότερες επαναλήψεις για την εκμάθηση οπτικό-χωρικού υλικού. Συγκεκριμένα, η μελέτη αυτή ανάδειξε δύο διαφορετικά πρότυπα μνημονικών διαταραχών. Οι ασθενείς με πρωτοπαθώς προϊούσα και με δευτεροπαθώς προϊούσα ΣΚΠ παρουσίαζαν μεγαλύτερα ελλείμματα από τους ασθενείς με διαλείπουσα μορφή στην εκμάθηση νέου λεκτικού υλικού, ενώ οι ασθενείς με διαλείπουσα και δευτεροπαθώς προϊούσα μορφή παρουσίαζαν μεγαλύτερα ελλείμματα στην εκμάθηση νέου οπτικοχωρικού υλικού σε σχέση με τους ασθενείς με πρωτοπαθώς προϊούσα μορφή.

Οι δεξιότητες άρρητης μνήμης γενικά διατηρούνται στη ΣΚΠ (Seinela et al., 2002). Επιπλέον, ένα δείγμα ασθενών με ΣΚΠ σε προχωρημένο στάδιο παρουσίαζε ελλείμματα στην αυτοβιογραφική μνήμη τα οποία σχετιζόνταν και με τη γενική γνωστική ικανότητα, όπως αυτή εκτιμήθηκε από το RAVEN (Kenealy et al., 2002). Στα επεισοδιακά αυτοβιογραφικά συμβάντα παρουσιάστηκαν περισσότερα ελλείμματα από ότι στις σημασιολογικές προσωπικές πληροφορίες. Παρατήρησαν επίσης ότι τα ελλείμματα εξαρτιόνταν από την χρονική περίοδο στην οποία

διαδραματίστηκαν τα διαφορετικά συμβάντα και το πρότυπο δυσλειτουργίας (χρονική κλίση) ήταν παρόμοιο με αυτό που αναφέρεται σε άνοιες του τύπου Alzheimer, με σημαντικότερες απώλειες για τα πιο πρόσφατα συμβάντα.

3.3.2 Προσοχή, ταχύτητα επεξεργασίας και μνήμη εργασίας

Όσον αφορά στην *προσοχή και συγκέντρωση* ο Zakzanis (2000) καταλήγει στο συμπέρασμα ότι οι μειωμένες επιδόσεις των ασθενών, σε σχέση με τους μάρτυρες, σε δοκιμασίες όπως το SDMT και το PASAT (ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Α) θα μπορούσαν να αντανακλούν προβλήματα στην ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών και όχι στη μνήμη εργασίας. Δικαιολογεί αυτό το συμπέρασμα στηριζόμενος στο ότι οι επιδόσεις ασθενών και μαρτύρων σε δοκιμασίες εύρους μνήμης σε ευθεία και αντίστροφη σειρά δεν διαφέρουν σημαντικά. Βέβαια, μπορεί απλά οι δοκιμασίες εύρους μνήμης να μην είναι ευαίσθητες για τη διάκριση των ασθενών από τους υγιείς. Παραμένει επίσης το ερώτημα για το αν η έκπτωση της ταχύτητας επεξεργασίας αντανακλά κεντρικές ή/και περιφερειακές επιδράσεις (Beatty, 1996). Προτείνονται διαφορετικοί τύποι καθυστέρησης στην επεξεργασία: υπάρχει η καθαρά κινητική καθυστέρηση, που παρατηρείται στους ασθενείς χωρίς γνωστική δυσλειτουργία, αλλά σε αυτή μπορεί να προστεθεί και η γνωστική καθυστέρηση στους ασθενείς με γνωστική δυσλειτουργία (DeSonneville, 2002) (βλέπε Κεφ.6).

Σύμφωνα με τους Winkelmann et al. (2007), ελλείμματα στην προσοχή παρατηρούνται στο 12-25% των ασθενών ανάλογα με τις δοκιμασίες. Πολύπλοκες δοκιμασίες προσοχής, όπως επιλεκτικής και διαιρεμένης προσοχής, είναι αυτές που επηρεάζονται πιο συχνά (Rao et al., 1991). Η διατήρηση της προσοχής και η

εγρήγορση μπορεί να είναι επίσης διαταραγμένες (Behmenburg, 1993). Οι ασθενείς με ολική γνωστική δυσλειτουργία θα παρουσιάσουν διαταραχή της προσοχής τους, η οποία θα επιδεινώνεται με το χρόνο, ενώ οι ασθενείς χωρίς γνωστικά ελλείμματα δεν θα αναπτύξουν προβλήματα προσοχής (Kujala et al., 1997). Οι ασθενείς με γνωστική δυσλειτουργία εκτελούν όλες τις δοκιμασίες προσοχής πιο αργά από τους ασθενείς χωρίς γνωστική δυσλειτουργία αλλά ο αριθμός λαθών είναι παρόμοιος και στις δύο ομάδες. Οι ασθενείς χωρίς γνωστική δυσλειτουργία παρουσίασαν επιβράδυνση μόνο προς το τέλος του έργου εγρήγορσης (Kujala et al., 1995), το οποίο θα μπορούσε να σχετίζεται με την κόπωση.

Παρόμοια αποτελέσματα βρίσκουμε και στους DeSonneville et al (2002). Σε αυτή τη μελέτη η σύνθετη ταχύτητα επεξεργασίας συσχετίζεται σημαντικά με τη σοβαρότητα της σκλήρυνσης κατά πλάκας (EDSS) και τη διάρκεια της νόσου. Το πρωτόκολλο των De Sonneville et al., (2002) περιλάμβανε 8 δοκιμασίες από το Πρόγραμμα Νευροψυχολογικών Δοκιμασιών του Άμστερνταμ (ANT) (βλέπε Κεφ. 4). Αυτό το ερευνητικό παράδειγμα μετράει τους χρόνους και την ακρίβεια των αποκρίσεων και κατασκευάστηκε σύμφωνα με τη θεωρία προσοχής των Shiffrin & Schneider (1977), οι οποίοι υποστηρίζουν πως η προσοχή αποτελεί έναν περιορισμό στο ρυθμό με τον οποίο η επεξεργασία της πληροφορίας γίνεται στη μνήμη εργασίας (βραχύχρονη μνήμη τότε). Ο Stenberg (1969) ορίζει τη *γνωστική επεξεργασία* ως ένα σύνολο ανεξάρτητων παραγόντων και νοητικών επιπέδων επεξεργασίας, τα οποία αντιπροσωπεύουν τη μετάβαση από την είσοδο του ερεθίσματος μέχρι την έξοδο της απόκρισης. Τα ελλείμματα στην επεξεργασία ενδέχεται να οφείλονται, αφενός σε περιορισμούς στα περιφερειακά στάδια επεξεργασίας (αντιληπτικά και απόκρισης) και αφετέρου, στα κεντρικά στάδια μνήμης και στις διαδικασίες λήψης αποφάσεων.

Τα αποτελέσματά των Sonnevile et al., (2002) έδειξαν πως οι ομάδες των ασθενών ήταν σημαντικά πιο αργές από τους μάρτυρες, ενώ στα έργα σύνθετης προσοχής οι ασθενείς με δευτεροπαθώς προϊούσα σκλήρυνση κατά πλάκας ήταν πιο αργοί από τους ασθενείς με πρωτοπαθώς προϊούσα και διαλείπουσα σκλήρυνση κατά πλάκας. Εντούτοις, οι διαφορές στην ακρίβεια των αποκρίσεων δεν ήταν σημαντικές. Αυτό το πρότυπο δυσλειτουργίας συχνά ερμηνεύεται ως μειωμένη ικανότητα για διατήρηση και χειρισμό της πληροφορίας, διεργασίες που συνήθως αποδίδονται στη μνήμη εργασίας (Baddeley, 1986) ή στο εποπτικό σύστημα (Norman & Shallice, 1986). Οι DeSonneville et al (2002) υποθέτουν ότι η ευαισθησία των ΣΚΠ ασθενών στις αυξημένες απαιτήσεις για ταχύτητα και μνήμη εργασίας ενδέχεται να είναι εκδηλώσεις μειωμένης επεξεργαστικής ικανότητας. Συνεπώς, οι ασθενείς φαίνεται πως υποφέρουν από ελλείμματα σε αυτό που ονομάζουν ελεγχόμενη ταχύτητα επεξεργασίας, η οποία είναι σειριακή, απαιτεί προσοχή και περιορίζεται από την ικανότητα της μνήμης εργασίας. Έχει προταθεί (Rogers & Panegyres, 2007) ότι αυτά τα προβλήματα στην επεξεργαστική ικανότητα και στην ταχύτητα μπορεί να εμφανιστούν νωρίς κατά τη διάρκεια της νόσου και να είναι βασικοί παράγοντες για τα ελλείμματα στην προσοχή και στην αφαιρετική σκέψη που παρατηρείται στη ΣΚΠ (Sfagos et al., 2003).

3.3.3 Γλωσσικές ικανότητες

Όσον αφορά στις *γλωσσικές δεξιότητες* ελλείμματα στη ΣΚΠ παρατηρούνται κυρίως στη λεκτική ροή. Πιο ευαίσθητη μέτρηση είναι η σημασιολογική σε σχέση με τη φωνημική λεκτική ροή. Ένα άλλο πλεονέκτημα της σημασιολογικής ροής είναι ότι η

ηλικία την επηρεάζει λιγότερο από ότι τη φωνημική. Τα μεγαλύτερα μεγέθη επίδρασης παρατηρούνται στις χρόνια προϊούσες μορφές σε σχέση με τη διαλείπουσα. Στην κατονομασία (Boston Naming Test), το μέγεθος της επίδρασης είναι μέτριο και δεν παρατηρούνται διαφορές σε σχέση με τον τύπο της νόσου. Στην υποδοκιμασία «Κατανόηση» της WAIS –R το μέγεθος της επίδρασης είναι μικρό και ακόμα μικρότερο όταν πρόκειται για ασθενείς με διαλείπουσα μορφή (Zakzanis, 2000).

3.3.4 Οπτικοχωρικές και κατασκευαστικές ικανότητες

Οι διαταραχές στην *οπτικοχωρική επεξεργασία* είναι ελάχιστες αν όχι ανύπαρκτες, όπως αυτές εκτιμήθηκαν από την επίδοση των ασθενών σε δοκιμασίες όπως το «έργο οπτικής οργάνωσης του Hooper», «την εκτίμηση της κατεύθυνσης των γραμμών», τους «Κύβους» από το WAIS –R, καθώς και την αντιγραφή του ROCF (Zakzanis, 2000). Φαίνεται πως τα ελλείμματα στην οπτικοχωρική επεξεργασία, αν όντως υπάρχουν, προκύπτουν από απλά ελλείμματα σε έργα εξαρτώμενα από την ταχύτητα, παρά από υψηλότερου επιπέδου διαταραχές στις οπτικοαντιληπτικές και οπτικοχωρικές διαδικασίες (Benton & Tranel, 1993). Μια άλλη άποψη υποστηρίζει πως τα ελλείμματα σε έργα οπτικής αντίληψης (π.χ. έργο αναγνώρισης αντικειμένων) μπορούν να θεωρηθούν ως σχετικά εστιακές και ανεξάρτητες διαταραχές σε μεμονωμένους ασθενείς (Laatu, 2001).

3.3.5 Επιτελικές λειτουργίες

Υπολογίζεται πως το 19% των ασθενών με ΣΚΠ παρουσιάζει ελλείμματα στις επιτελικές λειτουργίες (Rao et al., 1991). Επίσης, έχουν βρεθεί συσχετίσεις με μετωπιαίες βλάβες (Foong et al., 1997; Rovaris et al., 1998). Οι διαφορές μεταξύ ασθενών και μαρτύρων δεν μπορούν να εξηγηθούν ούτε από ελλείμματα στη γενική ευφυΐα ούτε από προβλήματα μνήμης. Οι χαμηλές επιδόσεις οφείλονται στα ελλείμματα των ασθενών στην εφαρμογή στρατηγικών επίλυσης προβλημάτων και διαχείρισης συγκρουόμενων πληροφοριών, στο σχηματισμό εννοιών και στην ικανότητα αναστολής (Winkelmann et al., 2007). Οι ασθενείς με χρόνια προϊούσα μορφή φαίνεται πως παρουσιάζουν επιτελικά ελλείμματα συχνότερα από τους ασθενείς με διαλείπουσα μορφή (Arnett et al., 1997).

Ο Zakzanis, (2000) μελετώντας την *γνωστική ευελιξία και την αφαιρετική σκέψη* στη ΣΚΠ, βρίσκει μέτρια διαταραχή. Στους ασθενείς με χρόνια προϊούσα μορφή ΣΚΠ η πιο ευαίσθητη μέτρηση είναι οι εμμονές στις αποκρίσεις του WCST και οι «Ομοιότητες». Φαίνεται πως οι απομυελινωτικές βλάβες συγκεντρώνονται στις μετωπιαίες δομές, αφού ο αριθμός εμμονών στις αποκρίσεις του WCST παρέχει ένα καλό δείκτη εστιακής μετωπιαίας παθολογίας (Stuss, 1996). Οι ασθενείς με προϊούσα μορφή εκφράζουν πρωταρχικά έλλειμμα στο σχηματισμό εννοιών και τάση για εμμονές. Αυτό δεν ισχύει στους ασθενείς με διαλείπουσα μορφή.

3.3.6. Γενική ευφυΐα και γενική νοητική κατάσταση.

Στις μετρήσεις της γενικής ευφυΐας, όπως αυτή εκφράζεται μέσω του γενικού νοητικού πηλίκου, οι διαφορές μεταξύ ασθενών με ΣΚΠ και ομάδας ελέγχου βρέθηκαν μέτριες στη μεταανάλυση του Zakzanis (2000). Οι διαφορές στην πρακτική υποκλίμακα της WAIS-R (PIQ) μεταξύ ασθενών και υγιών μαρτύρων είναι μεγαλύτερες σε σχέση με αυτές που βρίσκονται στη λεκτική υποκλίμακα (VIQ). Αυτό μπορεί να οφείλεται στο γεγονός ότι η ταχύτητα επεξεργασίας και η ακεραιότητα των αισθητηριακών και κινητικών λειτουργιών συμβάλλουν περισσότερο στην PIQ από ότι στη VIQ. Έτσι, δεν μπορούμε να καταλήξουμε αν οι οπτικοχωρικές λειτουργίες είναι πιο ευάλωτες από τις λεκτικές ικανότητες (Beatty, 1996). Ας σημειωθεί σε αυτό το σημείο ότι το 73% των ασθενών δεν διαφέρουν από την ομάδα ελέγχου στο συνολικό βαθμό της κλίμακας WAIS-R. Όσον αφορά μάλιστα την υποδοκιμασία «Πληροφορίες», η οποία όπως προαναφέραμε εκτιμά γενικές γνώσεις οι ασθενείς με διαλείπουσα μορφή έχουν καλύτερη επίδοση από την ομάδα ελέγχου. Ίσως λοιπόν αυτή η δοκιμασία να μπορούσε να αποτελέσει δείκτη της προνοσηρής κατάστασης των ασθενών με διαλείπουσα ΣΚΠ.

Όσον αφορά στην *άνοια* είναι πολύ σπάνια στη ΣΚΠ. Παλαιότερα είχε αναφερθεί πως φτάνει το 3,7% των ασθενών (Rodriguez et al., 1994).

4. Η ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΩΝ ΓΝΩΣΤΙΚΩΝ ΕΛΛΕΙΜΜΑΤΩΝ

Αν και το σύμπτωμα της γνωστικής δυσλειτουργίας στη ΣΚΠ θεωρείται πλέον συχνό, ακόμα δεν έχει ενσωματωθεί η πλήρης νευροψυχολογική αξιολόγηση στην κλινική νευρολογική εξέταση ρουτίνας, κυρίως εξαιτίας της έλλειψης χρόνου αλλά και για οικονομικούς λόγους (Rogers & Panegyres, 2007). Εντούτοις, η νευροψυχολογική αξιολόγηση κρίνεται απαραίτητη γιατί τα γνωστικά ελλείμματα μπορεί να εμφανιστούν όπως ήδη αναφέρθηκε πολύ νωρίς στην πορεία της νόσου και, μάλιστα, χωρίς να συσχετίζονται απαραίτητα με τη φυσική αναπηρία ή τους απεικονιστικούς δείκτες, οπότε εύκολα μπορεί να αμεληθούν. Συνεπώς, προτείνεται ως απαραίτητη τουλάχιστον μια σύντομη αξιολόγηση των γνωστικών λειτουργιών (Lensch et al., 2006; Sartori et al., 2006; Barak et al., 2002).

Για τον παραπάνω σκοπό έχουν προταθεί ορισμένες ανιχνευτικές συστοιχίες νευροψυχολογικών δοκιμασιών για την εκτίμηση διαφόρων νοητικών λειτουργιών, αλλά και εξειδικευμένες συστοιχίες δοκιμασιών για τη διερεύνηση συγκεκριμένων υποθέσεων που αφορούν στο πρότυπο δυσλειτουργίας στη ΣΚΠ, είτε προς την κατεύθυνση της ταχύτητας επεξεργασίας, είτε προς την κατεύθυνση της προσοχής ή ακόμα, ευρύτερα προς την κατεύθυνση των επιτελικών λειτουργιών. Από πολλούς ερευνητές προτείνονται συχνά και μεμονωμένες δοκιμασίες, όπως για παράδειγμα το ‘Symbol Digit Modality Task’ (Solari et al., 2002; Duque et al., 2008).

Η πρώτη πρόταση για συστηματική νευροψυχολογική εκτίμηση στους πιο σημαντικούς γνωστικούς τομείς προήλθε από τους Peyser et al. (1990), οι οποίοι πρότειναν μια εκτεταμένη συστοιχία δοκιμασιών διάρκειας τουλάχιστον 2 ωρών. Στόχος ήταν η γενική εκτίμηση των νοητικών λειτουργιών για τη διερεύνηση της

πιθανότητας άνοιας (MMSE) και η αξιολόγηση άλλων 6 βασικών τομέων γνωστικής λειτουργίας. Για την εκτίμηση των γενικών γνώσεων (σημασιολογική μνήμη) χρησιμοποιήθηκε η υποδοκιμασία Πληροφορίες της WAIS-R. Η εκτίμηση της προσοχής και συγκέντρωσης έγινε μέσω 3 διαφορετικών δοκιμασιών (SDMT: Symbol Digit Modality Task, PASAT : Paced Auditory Serial Addition Test, Stroop: Word/Color Interference Task). Στον τομέα της μνήμης οι δοκιμασίες αφορούσαν στη λεκτική μνήμη (CVLT: California Verbal Learning Test, εκμάθηση ιστορίας) και στην οπτικοχωρική (7/24 SPART: Spatial Recall Test). Οι γλωσσικές λειτουργίες αξιολογήθηκαν μέσω μιας σύντομης εκδοχής της κατονομασίας της Boston, μια δοκιμασία κατανόησης (σύντομο Token Test) και ένα έργο φωνημικής λεκτικής ροής. Επίσης, η αξιολόγηση των οπτικοχωρικών λειτουργιών έγινε με τη δοκιμασία οπτικής οργάνωσης του Hooper και τους Κύβους της WAIS-R. Τέλος, ο αφαιρετικός εννοιολογικός συλλογισμός αξιολογήθηκε μέσω του WCST (Wisconsin Card Sorting Test), του Raven's Standard Progressive Matrices και της υποδοκιμασίας της Κατανόησης της WAIS-R. Στο ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Α δίνεται σύντομη περιγραφή των δοκιμασιών.

Στη συνέχεια, οι Rao et al. (1991) ακολούθησαν μια αναλυτική διαδικασία, ώστε να επιλέξουν τις πιο ευαίσθητες δοκιμασίες για τη ΣΚΠ-τύπου δυσλειτουργία. Σε αυτή τη διαδικασία η εκτίμηση του προνοσηρού γνωστικού επιπέδου έγινε μέσω των δημογραφικών μεταβλητών. Δοκιμασίες που επηρεάζονται από την οπτική οξύτητα και την κινητική ταχύτητα είχαν αποκλειστεί εξ αρχής από τη διαδικασία αξιολόγησης. Η συχνότητα της γνωστικής διαταραχής καθορίστηκε με βάση τις απόλυτες επιδόσεις στις δοκιμασίες, οι οποίες στη συνέχεια μετατράπηκε σε σταθμισμένες τιμές υπολοίπου (η διαφορά μεταξύ της προβλεπόμενης και της

παρατηρούμενης επίδοσης). Αυτό πραγματοποιήθηκε μέσω αναλύσεων παλινδρόμησης των δημογραφικών μεταβλητών (ηλικία, φύλο, εκπαίδευση) για καθεμιά από τις 31 δοκιμασίες (Πίνακας 4.1). Τελικά επιλέχθηκαν 4 από τις 31 δοκιμασίες με βάση τα αποτελέσματα από 100 ασθενείς και 100 υγιείς μάρτυρες σε αντιστοιχία με τα δημογραφικά στοιχεία των ασθενών. Αυτές οι δοκιμασίες ήταν το PASAT (Paced Auditory Serial Addition Test) για την προσοχή, το SRT (Selective Reminding Test) για τη λεκτική μνήμη, το 7/24 SPART (Spatial Recall Test) για την οπτικοχωρική και το έργο λεκτικής ροής. Αυτή η πρώτη εκδοχή της «Σύντομης Επαναλαμβανόμενης Νευροψυχολογικής Συστοιχίας Δοκιμασιών» ('Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests', BRBN: Rao et al., 1991) ήταν αρκετά σύντομη (20 λεπτά) και διαδόθηκε ως ανιχνευτική συστοιχία δοκιμασιών στην εξέταση της ΣΚΠ με ευαισθησία που φτάνει στο 71% και ειδικότητα στο 94% (Rao et al., 1991).

Σύμφωνα με τα αποτελέσματά της παραπάνω μελέτης η γνωστική διαταραχή δεν συσχετιζόταν σημαντικά με τη διάρκεια της νόσου, την κατάθλιψη, ή τη φαρμακευτική αγωγή, αλλά συσχετιζόταν, αν και με χαμηλή συσχέτιση, με τη φυσική αναπηρία. Οι δύο πιο ευαίσθητες μετρήσεις αφορούσαν στη λεκτική και οπτικοχωρική μνήμη, αλλά δεν μπορούσε να θεωρηθεί ως πλεονασμός η χρήση και των δύο μετρήσεων (48% των ατόμων που παρουσίαζαν έλλειμμα στη λεκτική μνήμη δεν παρουσίαζαν στην οπτικοχωρική και 48% παρουσίαζαν τις αντίστροφες επιδόσεις). Το ίδιο συνέβη και με το έργο λεκτικής ροής και το PASAT (2sec). Αργότερα, προστέθηκε μια επιπλέον δοκιμασία, που διαρκεί λιγότερο από 5 λεπτά και αξιολογεί την οπτική προσοχή (SDMT). Επίσης, για την οπτικοχωρική μνήμη καθιερώθηκε μια πιο ευαίσθητη εκδοχή της 7/24 SPART, το 10/36 SPART (Boringa et al., 2001, βλέπε Μέθοδο για την περιγραφή της δοκιμασίας).

Πίνακας 4.1.: Η αρχική συστοιχία δοκιμασιών των Rao et al (1989).

ΓΝΩΣΤΙΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ*	ΔΟΚΙΜΑΣΙΑ
Ανίχνευση ανοιτών	<i>Mini Mental State Examination</i> (MMSE: Folstein et al., 1975)
Λεκτική ευφυΐα	<i>Λεκτικό νοητικό πηλίκο</i> (VIQ από δοκιμασίες της WAIS-R: Wechsler, 1981)
Μνήμη	
Άμεση	<i>Εύρος Μνήμης</i> (Wechsler, 1981)
	<i>Brown-Peterson Interference Test</i> (Brown, 1958; Peterson & Peterson, 1959)
Πρόσφατη	<i>Bushke Verbal Selective Reminding Test</i> (SRT: Bushke & Fuld, 1974)
	<i>Δοκιμασία ανάκλησης ιστορίας</i> (Caine et al., 1986)
	<i>7/24 Spatial Recall Test</i> (SPART: Babizet et al., 1968)
	<i>Controlled Oral Word Association Test</i> (COWAT: Benton et al., 1976)
Γενικές Γνώσεις/ Σημασιολογική μνήμη	<i>Η δοκιμασία των Προέδρων</i> (Caine et al., 1986)
Αφαιρετικός Συλλογισμός	<i>Wisconsin Card Sorting Test</i> (Heaton, 1981)
	<i>Booklet Category Test</i> (DePhilippis et al., 1979)
	<i>Standard Raven Progressive Matrices</i> (Raven, 1960)
Προσοχή/ Συγκέντρωση	<i>Simple vs. 2-choice Reaction Time</i> (RT: Benton, 1977)
	<i>Stenberg Memory Scanning Task</i> (Stenberg, 1969)
	<i>Paced Auditory Serial Addition Test</i> (PASAT: Gronwall, 1977)
	<i>Stroop Color/Word Interference Test</i> (Stroop, 1935)
Λόγος	<i>Abbreviated Boston Naming Test</i> (Caine et al., 1986)
	<i>Oral Comprehension</i> (Bayles et al., 1987)
Οπτικοχωρική Αντίληψη	<i>Hooper Visual Organization Test</i> (Hooper, 1958)
	<i>Judgment of Line Orientation</i> (Benton, 1983)
	<i>Facial Recognition</i> (Benton, 1983)
	<i>Visual Form Discrimination</i> (Benton, 1983)

Σχεδόν παράλληλα παρουσιάστηκαν και άλλες δύο συστοιχίες νευροψυχολογικών δοκιμασιών για την ανίχνευση γνωστικών δυσλειτουργιών στη ΣΚΠ, η SEFCI: “Screening Examination for Cognitive Impairment”(Beatty et al., 1995) και η Συστοιχία των Basso et al. (1996)). Από την κλίμακα SEFCI προκύπτει ένας εννοιολογικός δείκτης, μια καινοτομία σε σχέση με τις υπόλοιπες συστοιχίες που χρησιμοποιούνται ευρέως στη ΣΚΠ. Αυτός ο δείκτης προκύπτει από 2 δοκιμασίες: μία δοκιμασία λεξιλογίου (SILS-V) και μία δοκιμασία λεκτικής αφαιρετικής σκέψης (SILS-A). Επιπλέον, η συστοιχία περιλαμβάνει μια δοκιμασία λεκτικής μνήμης (λίστα 10 ουσιαστικών) και το προφορικό SDMT, ως δοκιμασία ταχύτητας επεξεργασίας.

Και οι δύο συστοιχίες περιλαμβάνουν μετρήσεις λεκτικής μνήμης, συγκέντρωσης και ταχύτητας επεξεργασίας. Οι συστοιχίες διαφέρουν στο ότι η SEFCI περιλαμβάνει δοκιμασίες λεξιλογίου και λεκτικής αφαιρετικής σκέψης, ενώ η συστοιχία των Basso et al. μετρήσεις γραφαισθησίας και στερεογνωσίας. Αυτές οι επιπλέον δοκιμασίες στη συστοιχία των Basso et al., ίσως να επεξηγούν γιατί οι Basso et al. βρήκαν και σημαντική συσχέτιση της γνωστικής δυσλειτουργίας με τη φυσική αναπηρία ενώ δε βρήκαν οι Beatty et al.. Αυτές οι δοκιμασίες είναι σχετικά σύντομες στη χορήγηση (40 λεπτά περίπου) και έχουν υψηλή και παρόμοια μεταξύ τους ευαισθησία και ειδικότητα στην ανίχνευση των ασθενών με ΣΚΠ που παρουσιάζουν γνωστική δυσλειτουργία.

Η σύγκριση μεταξύ της BRBN και της SEFCI (Solari et al., 2002) έδειξε πως και οι δύο συστοιχίες είναι εξίσου αποδεκτές από τους ασθενείς και εύκολες στη χορήγηση. Η χορήγηση της SEFCI απαιτεί λιγότερο χρόνο από τη χορήγηση της BRBN. Εντούτοις, η BRBN ήταν σημαντικά αλλά ελάχιστα πιο ευαίσθητη στην

ανίχνευση γνωστικής δυσλειτουργίας σύμφωνα με το κριτήριο της χαμηλής επίδοσης σε μία ή περισσότερες μετρήσεις. Μια άλλη συγκριτική μελέτη αφορούσε σε τρεις συστοιχίες δοκιμασιών: την SEFCI, την πρώτη μορφή της BRBN και μία εξίσου σύντομη συστοιχία την RBANS (Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status: Randolph (1998), η οποία όμως δεν κατασκευάστηκε ειδικά για τη διάγνωση γνωστικών ελλειμμάτων στη ΣΚΠ (Auperlee, 2002). Από τη σύγκριση προέκυψε πως οι δύο πρώτες η SEFCI και η BRBN είναι πιο ευαίσθητες στην ανίχνευση γνωστικών ελλειμμάτων σε ασθενείς με ΣΚΠ.

Η πιο πρόσφατη συστηματική προσπάθεια για την κατασκευή ενός αποτελεσματικού εργαλείου ανίχνευσης γνωστικής δυσλειτουργίας στη ΣΚΠ είχε ως αποτέλεσμα την κλίμακα MACFIMS (Minimal Assessment of Cognitive Function in MS: Benedict et al., 2002; 2006). Ο καθορισμός των κατάλληλων εργαλείων προέκυψε από μια συνάντηση ειδικών από τέσσερις αγγλόφωνες χώρες το 2001. Οι στόχοι τους ήταν αφενός να προτείνουν όσο γίνεται πιο σύντομη συστοιχία για κλινική παρακολούθηση και για έρευνα και αφετέρου να διακρίνουν στρατηγικές για βελτίωση των μεθόδων αξιολόγησης των ασθενών με ΣΚΠ στο μέλλον. Έτσι, προέκυψε η MACFIMS, που διαρκεί 90 λεπτά και περιλαμβάνει επτά δοκιμασίες στους παρακάτω τομείς: α) ταχύτητα επεξεργασίας και μνήμη εργασίας, β) εκμάθηση και μνήμη, γ) επιτελικές λειτουργίες του λόγου, δ) χωρική επεξεργασία και ε) ανώτερες επιτελικές λειτουργίες. Οι δοκιμασίες ελέγχου της ταχύτητας επεξεργασίας και της μνήμης εργασίας είναι το PASAT και το SDMT όπως και στη BRBN. Για την αξιολόγηση της εκμάθησης και της μνήμης προτάθηκαν το CVLT-II (California Verbal Learning Test: Delis et al., 2000) για τη λεκτική εκμάθηση και μνήμη και το BVMT-R (Brief Visuospatial Memory Test-Revised: Benedict, 1997) για την

οπτικοχωρική. Όσον αφορά στην εκτίμηση των ανώτερων επιτελικών λειτουργιών προτιμήθηκε το D-KEFS (Delis-Kaplan Executive Function System: Delis et al., 2001), εξαιτίας κυρίως των δύο εναλλακτικών μορφών του σε περίπτωση επανεξέτασης. Τέλος, η δοκιμασία φωνημικής λεκτικής ροής COWAT (Controlled Oral Word Association Test) και το JLO (Judgment of Line Orientation Test) συστήθηκαν για την αξιολόγηση του λόγου και της χωρικής επεξεργασίας, αντίστοιχα (Benton et al., 1994).

Η εγκυρότητα της κλίμακας ελέγχθηκε σε ένα δείγμα 291 ατόμων (Benedict et al., 2006). Σε αυτή την έρευνα αναδείχθηκε επίσης ένας παράγοντας επεισοδιακής μνήμης μετά από ανάλυση βασικών συνιστωσών (παραγόντων) (PCA). Όσον αφορά στην προγνωστική ικανότητα των δοκιμασιών για το μέλλον των ασθενών στην εργασία τους, τα μοντέλα παλινδρόμησης συγκράτησαν τις δοκιμασίες λεκτικής μνήμης και επιτελικών λειτουργιών.

Μια εναλλακτική πρόταση προέρχεται από τους Denney et al. (2004; 2005; 2008), οι οποίοι πρότειναν μια κλίμακα γνωστών δοκιμασιών για την αξιολόγηση των επιτελικών λειτουργιών και της ταχύτητας επεξεργασίας πληροφοριών και μνήμης, αλλά προσαρμοσμένες σε H/Y. Οι δοκιμασίες είναι η TOL (Tower of London) για την εκτίμηση της ικανότητας σχεδιασμού και στρατηγικής επίλυσης προβλημάτων, η WCST (Wisconsin Card Sorting Test) για την εννοιολογική κατηγοριοποίηση, το Stroop (Stroop Color-Word Interference Test) για την επιλεκτική προσοχή και ικανότητα αναστολής, και μια μέτρηση για τη λεκτική άμεση και καθυστερημένη ανάκληση και αναγνώριση, η PALT (Paired Associates Learning Test). Από τις παραπάνω δοκιμασίες προκύπτουν 12 μετρήσεις οι αρχικές τιμές των οποίων

μετατρέπονται σε σταθμισμένες τιμές και ο μέσος όρος τους έχει ως αποτέλεσμα ένα γνωστικό δείκτη που παρέχει μια εκτίμηση για τη συνολική επίδοση του ασθενούς.

Σε μια άλλη μελέτη ελέγχθηκε η οικολογική εγκυρότητα των κλινικών δοκιμασιών εξέτασης μνήμης και προσοχής στη ΣΚΠ (Higginson, 2000), ο βαθμός δηλαδή στον οποίο οι κλινικές μετρήσεις γνωστικής λειτουργίας αντανακλούν τη λειτουργική δυσλειτουργία σε πραγματικές συνθήκες (real world settings). Προτάθηκαν δύο προσεγγίσεις: στη μία συνδυάζονται νευροψυχολογικές μετρήσεις με πληροφορίες από συμπεριφορικές παρατηρήσεις, ερωτηματολόγια και κλίμακες αυτοεκτίμησης, στην άλλη αναπτύσσονται νέες δοκιμασίες που παρουσιάζουν μεγαλύτερη ομοιότητα με τις καθημερινές συμπεριφορές (π.χ. το Rivermead Memory Behavioral Test (Wilson, 1985) και το Test of Everyday Attention (Robertson et al., 1994). Αυτές οι δύο προσεγγίσεις φαίνεται να συμβάλλουν διαφορετικά στην κατανόηση διαταραχών μνήμης και προσοχής, αφού δεν παρατηρείται συσχέτιση μεταξύ τους.

Οι παραπάνω συστοιχίες δοκιμασιών χρησιμοποιήθηκαν από διαφορετικές ομάδες με κάποιες προσθήκες, όπως για παράδειγμα από τους Camp et al. (1999; 2005), οι οποίοι πρόσθεσαν στη BRBN μία δοκιμασία λεκτικού και χωρικού συλλογισμού, τη VESPAR (Verbal and Spatial Reasoning Test: Langton & Warrington, 1995).

Άλλες ομάδες ερευνητών χρησιμοποίησαν εναλλακτικά πρωτόκολλα για τον έλεγχο συγκεκριμένων νοητικών λειτουργιών που συχνά θεωρούνται εκ των προτέρων ως ελλειμματικές στη ΣΚΠ. Ενδεικτικά, αναφέρουμε το πρωτόκολλο των Foong et al. (1997; 2000), οι οποίοι ερεύνησαν πιο συγκεκριμένα τις επιτελικές λειτουργίες και εκτίμησαν την προσοχή, τη βραχυπρόθεσμη μνήμη και τη μνήμη

εργασίας, μέσω δοκιμασιών σε Η/Υ από το λογισμικό CANTAB (Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery: Sahakian et al., 1992).

Το πρωτόκολλο των De Sonneville et al. (2002) περιλάμβανε 8 δοκιμασίες από το Πρόγραμμα Νευροψυχολογικών Δοκιμασιών του Άμστερνταμ (ANT). Αυτό το παράδειγμα χρόνων αντίδρασης κατασκευάστηκε σύμφωνα με τη θεωρία προσοχής των Shiffrin & Schneider (1977). Τα ελλείμματα στην επεξεργασία ενδέχεται να οφείλονται σε περιορισμούς, αφενός στα περιφερειακά στάδια επεξεργασίας (αντιληπτικά και απόκρισης) και αφετέρου στα κεντρικά στάδια μνήμης και στις διαδικασίες λήψης αποφάσεων. Οι 8 δοκιμασίες είναι οι εξής: 1) μια απλή δοκιμασία απόκρισης ως βασική εκτίμηση (baseline), 2) μία δοκιμασία διαιρεμένης προσοχής: οπτικοχωρική επεξεργασία (κωδικοποίηση), 3) μια άλλη δοκιμασία διαιρεμένης προσοχής: μνημονική ανίχνευση, 4) μία δοκιμασία οργάνωσης της απόκρισης, 5) μία δοκιμασία εστιασμένης προσοχής, 6) μία δοκιμασία διατήρησης της προσοχής, 7) μία δοκιμασία ευελιξίας της προσοχής (εναλλαγή της προσοχής με όρους ταχύτητας επεξεργασίας, 8) μία δοκιμασία παρακολούθησης: συντονισμός χεριού-ματιού και έλεγχος λεπτής κινητικότητας.

Οι Beatty et al. (1999) πρότειναν μια εναλλακτική, αλλά και αρκετά εκτεταμένη συστοιχία νευροψυχολογικών δοκιμασιών (2 ώρες), ως κατάλληλη για συλλογή δεδομένων σε ασθενείς με ΣΚΠ. Αυτή περιλαμβάνει το SDMT (Symbol Digit Modality Task), το PASAT (Paced Auditory Serial Addition Test), τη συστοιχία δοκιμασιών προσοχής TAP (Test batterie zur Aufmerksamkeit sprufung), το SRT (Selective Reminding Test), το 10/36 SPART (Spatial Recall Test), τη δοκιμασία φωνημικής λεκτικής ροής, τη δοκιμασία βραχύχρονης μνήμης Brown-Peterson, μια σύντομη εκδοχή της δοκιμασίας κατονομασίας της Boston Naming Test και ένα

αυτοχορηγούμενο ερωτηματολόγιο για την εκτίμηση της διάθεσης, Chicago Multiscale Depression Inventory (CMDI: Nyehuis et al., 1995).

Σύμφωνα με τους Solari et al. (2002), οι μεμονωμένες δοκιμασίες που διακρίνουν καλύτερα τους ασθενείς με ΣΚΠ από τους μάρτυρες είναι το SRT (Selective Reminding Test), το PASAT (Paced Auditory Serial Addition Test) και το SDMT (Symbol Digit Modality Task).

5. ΓΝΩΣΤΙΚΑ ΕΛΛΕΙΜΜΑΤΑ ΚΑΙ ΕΠΙΒΑΡΥΝΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Για τη διάγνωση γνωστικής δυσλειτουργίας στη ΣΚΠ πρέπει να ληφθούν υπόψη τα συνοδά κλινικά συμπτώματα και οι συνθήκες που μπορεί να επιδρούν δευτερογενώς στη νόσηση και εξαιτίας τους να εμφανίζονται ή να επιδεινώνονται ορισμένα γνωστικά ελλείμματα, όπως κάποιες ψυχιατρικές διαταραχές και κυρίως η κατάθλιψη, η κόπωση και η φυσική αναπηρία. Πρόσφατα έχει διερευνηθεί και η επίδραση γενετικών παραγόντων στις γνωστικές λειτουργίες.

5.1 Κόπωση

Υπολογίζεται πως το 90% των ασθενών με ΣΚΠ παραπονούνται κάποια στιγμή για υπερβολική κόπωση (Winkelmann et al., 2007, Engel et al., 2004). Αυτό το πρόβλημα επηρεάζει την ικανότητα του ασθενούς να εργαστεί καθώς και την ποιότητα ζωής. Πολλοί ασθενείς αναφέρουν πως η κόπωση επηρεάζει και τις νοητικές επιδόσεις τους (Parmenter et al., 2003). Αν και ακόμη δεν έχει ξεκάθαρα στοιχειοθετηθεί άμεση αιτιακή σχέση μεταξύ κόπωσης και γνωστικών ελλειμμάτων, φαίνεται πως υπάρχει αμοιβαία αλληλεπίδραση (Beatty et al., 2003; Parmenter et al., 2003).

Η γνωστική δραστηριότητα και η κόπωση μπορεί να επηρεάζονται από κοινού από τη διαταραχή εγκεφαλικής αιμάτωσης, όπως για παράδειγμα, τις διακυμάνσεις στην παροχή ή στο μεταβολισμό της γλυκόζης (Krupp et al., 2000). Η κόπωση μπορεί να προκαλέσει μειωμένες επιδόσεις, ενώ και τα γνωστικά ελλείμματα μπορεί να οδηγήσουν σε αυξημένη εξάντληση. Οι Krupp et al (2004) αναφέρουν πως η γνωστική δυσλειτουργία των ασθενών με ΣΚΠ μπορεί να προκαλέσει αυξημένη

κόπωση αλλά το αυξημένο αίσθημα κόπωσης δεν συνεπάγεται πάντα έκπτωση στις γνωστικές επιδόσεις. Έχει βρεθεί ισχυρή συσχέτιση μεταξύ της αυτοαναφερόμενης κόπωσης και της υποκειμενικής γνωστικής επίδοσης αλλά όχι και της αντικειμενικής μέτρησης αυτών των επιδόσεων (Fraser et al., 2003). Αρκετές μελέτες υποστηρίζουν τη συσχέτιση μεταξύ κόπωσης και κατάθλιψης (Bakshi et al., 2000; Flachenecker et al., 2002).

5.2 Κατάθλιψη

Ο επιπολασμός της οξείας κατάθλιψης καθόλη τη διάρκεια της ζωής στη ΣΚΠ υπολογίζεται περίπου στο 50% (Feinstein, 2003). Επίσης, είναι αποδεκτή η αμοιβαία αλληλεπίδραση μεταξύ γνωστικής διαταραχής και κατάθλιψης (Winkelmann et al., 2007). Ωστόσο, επί του παρόντος, οι περισσότερες μελέτες επικεντρώνονται στην επίδραση της κατάθλιψης στις γνωστικές λειτουργίες. Η πλειοψηφία των ερευνών αποτυγχάνει να αποδείξει μια άμεση συσχέτιση μεταξύ κατάθλιψης και αντικειμενικών γνωστικών επιδόσεων, ενώ οι Arnett et al (1999) αναφέρουν επιδράσεις των γνωστικών λειτουργιών στην κατάθλιψη. Συγκεκριμένα υποστηρίζουν ότι η γνωστική δυσλειτουργία μπορεί να προκαλέσει κατάθλιψη σε ασθενείς με ΣΚΠ αν εφαρμόζουν στρατηγική αποφυγής του προβλήματος και επιδεικνύουν μικρότερα επίπεδα ενεργής αντιμετώπισης.

Στην κλινική πραγματικότητα, αν βασιστούμε στο ιατρικό ιστορικό, στις υποκειμενικές αιτιάσεις και στην κλινική εξέταση, παραμένει δύσκολη η διαφοροδιάγνωση μεταξύ κατάθλιψης, κόπωσης και γνωστικής δυσλειτουργίας. Εφόσον δεν υπάρχει μια συνολική δοκιμασία ανίχνευσης των παραπάνω, απαιτείται

αναλυτική εξέταση για την εκτίμηση της σοβαρότητας των ξεχωριστών συμπτωμάτων.

Σπανιότερα εμφανίζονται και άλλες ψυχιατρικές διαταραχές. Η ευφορία που περιγραφόταν σε παλαιότερη βιβλιογραφία, αποτελεί εκδήλωση συναισθηματικής άρσης των αναστολών και παρατηρείται σχεδόν αποκλειστικά σε προχωρημένες μορφές της νόσου (Miller, 2006). Ψυχωσική συμπτωματολογία και διπολική διαταραχή μπορεί να εμφανιστούν σπάνια στην πορεία της ΣΚΠ (Feinstein et al., 1992).

5.3 Φυσική αναπηρία και διάρκεια της νόσου

Τα γνωστικά ελλείμματα δεν συσχετίζονται ξεκάθαρα με τη φυσική αναπηρία όπως αυτή μετρείται με την κλίμακα EDSS (Rao et al., 1991). Μικρές φυσικές διαταραχές μπορεί να συνυπάρχουν με σοβαρά γνωστικά ελλείμματα όπως και σοβαρή φυσική αναπηρία μπορεί να παρατηρείται σε ασθενείς που δεν παρουσιάζουν γνωστική διαταραχή (Ruggieri et al., 2003). Όσον αφορά στη διάρκεια της νόσου, δεν αναφέρεται συνήθως σημαντική συσχέτιση. Αυτά τα αρνητικά αποτελέσματα εξηγούνται από το γεγονός πως η μακρά διάρκεια των συμπτωμάτων δεν είναι απαραίτητα συνώνυμη με εγκεφαλική παθολογία, εφόσον συχνά συνδέονται με μυελικές βλάβες, οι οποίες δεν επιδρούν στη νόηση (DeSonneville et al., 2002).

5.4 Γενετικοί παράγοντες: οι Απολιποπρωτεΐνες

Η APOE είναι η κύρια απολιποπρωτεΐνη έκφρασης στον εγκέφαλο, εμπλέκεται στη μεταφορά λιπιδίων και επιδρά στη νευρωνική ανάπτυξη και αποκατάσταση μετά από βλάβη. Το ε4 αλληλίο του APOE γονιδίου έχει συνδεθεί με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης της Νόσου Alzheimer, και φαίνεται πως αυξάνει το κίνδυνο εμφάνισης γνωστικών ελλειμμάτων και σε υγιείς ηλικιωμένους (Savettieri et al., 2004). Η συμμετοχή της APOE στη διαταραχή των νοητικών λειτουργιών στη ΣΚΠ είναι ένα θέμα που έχει πρόσφατα διερευνηθεί. Σε μια πρώτη μελέτη δεν βρέθηκε θετική συσχέτιση του αλληλίου ε4 με τη γνωστική δυσλειτουργία (Oliveri et al., 1999). Η διεύρυνση αυτής της μελέτης σε μεγαλύτερο αριθμό ασθενών υπέδειξε μια αύξηση της συχνότητας γνωστικής δυσλειτουργίας μόνο σε άνδρες φορείς του ε4 (Savettieri et al., 2004). Σε δύο πιο πρόσφατες δημοσιεύσεις παρατηρήθηκε συσχέτιση του αλληλίου ε4 με γνωστική δυσλειτουργία και, κυρίως, με διαταραχή στη λεκτική μάθηση και μνήμη (Shi et al., 2008) και αυξημένο ποσοστό φορέων του ε4 σε ασθενείς με βαριά γνωστική δυσλειτουργία (Parmenter et al., 2007).

Σημαντική βρέθηκε και η επίδραση της APOE στις νοητικές λειτουργίες των ασθενών με ΣΚΠ σε μια πρόσφατη ελληνική μελέτη (Koutsis et al., 2007). Συγκεκριμένα, οι φορείς του αλληλίου ε4 είχαν εξαπλάσια σχετική πιθανότητα παρουσίασης ελλείμματος στη λεκτική μάθηση σε σχέση με τους μη φορείς. Η επίδραση ήταν εξειδικευμένη (domain-specific) και αφορούσε σε δυσλειτουργία στη λεκτική μάθηση και δεν παρατηρήθηκε σε άλλους γνωστικούς τομείς που αξιολογήθηκαν με βάση την BRBN.

Μια άλλη ανταλλάξιμη απολιποπρωτεΐνη η APOA1 πρόσφατα συνδέθηκε και αυτή με την εμφάνιση άνοιας σε μια επιδημιολογική μελέτη (Saczynski et al., 2007). Σε αυτήν την περίπτωση όμως φαίνεται πως τα μεγαλύτερα επίπεδα σε APOA1 συνδέονται με μικρότερη πιθανότητα εμφάνισης άνοιας. Πρόσφατα μελετήθηκε η επίδραση της APOA1 απολιποπρωτεΐνης σε ασθενείς με ΣΚΠ και βρέθηκε πως ο πολυμορφισμός της “-75-G promoter” συνδέεται με την επίδοση στις γνωστικές μετρήσεις (Koutsis et al., 2009). Πιο συγκεκριμένα, οι φορείς του αλληλίου “-75-G promoter” της APOA1 παρουσίαζαν συνολικά καλύτερες επιδόσεις από τους μη-φορείς στις νευροψυχολογικές δοκιμασίες και κυρίως στη σημασιολογική λεκτική ροή και στη συνθήκη παρεμβολής του Stroop Word/ Color Interference Task και είχαν τριπλάσια μείωση του σχετικού κινδύνου για συνολική γνωστική δυσλειτουργία.

6. ΜΟΝΤΕΛΑ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗΣ ΚΑΤΑ ΠΛΑΚΑΣ-ΤΥΠΟΥ ΓΝΩΣΤΙΚΗΣ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ

Τα τελευταία χρόνια έχουν λοιπόν συγκεντρωθεί πολλά δεδομένα για τον προσδιορισμό της ΣΚΠ-τύπου γνωστικής δυσλειτουργίας. Αυτό που παραμένει αρκετά δύσκολο είναι η θεωρητική ερμηνεία αυτών των δεδομένων.

6.1. Το μοντέλο της υποφλοιώδους άνοιας έναντι φλοιώδους άνοιας τύπου Νόσου Alzheimer.

Σύμφωνα με τα μοντέλα που προσπαθούν να εξηγήσουν το πρότυπο γνωστικής δυσλειτουργίας στη ΣΚΠ με βάση τις αντίστοιχες εγκεφαλικές βλάβες, θεωρείται πως οι εγκεφαλικές βλάβες στην πολλαπλή σκλήρυνση διαφέρουν από τις τυπικές φλοιώδεις βλάβες των ανοιών και ιδιαίτερα της άνοιας τύπου Νόσου Alzheimer (ΝΑ) (Gainotti, 2006). Οι Rao et al. (1990) προτείνουν ότι η ΣΚΠ-τύπου δυσλειτουργία μπορεί να θεωρηθεί ως μια μορφή υποφλοιώδους τύπου άνοιας, οφειλόμενη κυρίως στη διακοπή των φλοιο-υποφλοιωδών κυκλωμάτων που συνδέουν τον μετωπιαίο φλοιό με το θάλαμο και τα βασικά γάγγλια. Μερικοί ερευνητές υποστηρίζουν, σύμφωνα με τα νευροπαθολογικά ευρήματα, την επικράτηση των εγκεφαλικών βλαβών της λευκής ουσίας στη ΣΚΠ στο επίπεδο των μετωπιαίων λοβών (Benedict et al., 2002; Arnett et al., 2003). Άλλοι όμως δε βρίσκουν διαφορά με τις αντίστοιχες βλάβες και στις οπίσθιες εγκεφαλικές περιοχές (Brassigton et al., 1998), ενώ ορισμένοι υποστηρίζουν πως η εγκεφαλική δομή που επηρεάζεται συχνότερα είναι το μεσολόβιο (Edwards et al., 2001).

Σύμφωνα με τον Gainotti (2006) η διαφορά ανάμεσα στη Νόσο Alzheimer (NA) και τη ΣΚΠ δεν αφορά μόνο στην υποκείμενη εγκεφαλική παθολογία (φλοιώδεις έναντι υποφλοιωδών βλαβών στη φαιά έναντι της λευκής ουσίας), αλλά και στην ανατομική εξέλιξη της παθολογίας (με συγκεκριμένη σειρά έναντι τυχαίας), αλλά και στην ενδοατομική συνεκτικότητα των αντίστοιχων γνωστικών ελλειμμάτων. Πιο συγκεκριμένα, στη NA υπάρχουν συγκεκριμένα νευροπαθολογικά στάδια της πορείας (Braak & Braak, 1995) και ακολουθείται μια σχετικά προδιαγεγραμμένη ανατομική εξέλιξη. Πρώτα επηρεάζονται οι έσω κροταφομεταιχμιακές δομές (ενδορρινικός φλοιός και ιππόκαμπος) και μετά οι βλάβες επεκτείνονται στις οπίσθιες συνειρμικές περιοχές και στους μετωπιαίους λοβούς, ενώ μένουν άθικτες, επιλεκτικά, οι αισθητηριακές και οι κινητικές προβλητικές περιοχές. Το νευροψυχολογικό πρότυπο αντιστοιχεί στην οργάνωση της κατανομής των νευροπαθολογικών βλαβών και σχεδόν πάντα ξεκινά με σοβαρά προβλήματα στην επεισοδιακή μνήμη (εξαιτίας της εμπλοκής του ιππόκαμπου) για να ακολουθήσουν, προοδευτικά, ελλείμματα σε άλλους γνωστικούς τομείς, όπως η σημασιολογική μνήμη, οι επιτελικές λειτουργίες και η οπτικοχωρική επεξεργασία, που υποστηρίζονται από νεοφλοιώδεις συνειρμικές περιοχές. Από την άλλη μεριά, η ανατομική κατανομή των πλακών στη ΣΚΠ κατά τη διάρκεια των διαφορετικών σταδίων της νόσου είναι σχετικά απρόβλεπτη και επιδρούν σε διαφορετικούς γνωστικούς τομείς σε διαφορετικούς ασθενείς με ΣΚΠ. Κατά τον ίδιο τρόπο, τα συγκεκριμένα γνωστικά ελλείμματα που μπορεί να παρουσιάζουν ασθενείς με ίδια διάρκεια της νόσου διαφέρουν όχι μόνο ως προς τους γνωστικούς τομείς, αλλά ακόμη και εντός ενός συγκεκριμένου τομέα. Για παράδειγμα, μπορεί κάποιος ασθενής να παρουσιάζουν ελλείμματα στην προσοχή,

αλλά όχι στη μνήμη, αλλά και εντός της μνήμης να παρουσιάζουν ελλείμματα στη λεκτική μνήμη, αλλά όχι στην οπτικοχωρική (Rao et al., 1991).

6.2. Ο ρόλος της ταχύτητας επεξεργασίας της πληροφορίας στη γνωστική δυσλειτουργία στη ΣΚΠ.

Οι μελέτες που λαμβάνουν υπόψη τον τύπο της νόσου είναι σε γενικές γραμμές σύμφωνες με τα ευρήματα του Κεφ. 3. Εντούτοις, παρατηρείται σημαντική απόκλιση στα πρότυπα γνωστικής έκπτωσης μεταξύ μεμονωμένων ασθενών. Αυτή η απόκλιση θα μπορούσε να υποστηρίξει ότι δεν υπάρχει ένα κύριο έλλειμμα που να εξηγεί τη γνωστική δυσλειτουργία (Huijbregts et al., 2006).

Κάποιες μελέτες ωστόσο υποστηρίζουν ως πρωταρχικό γνωστικό έλλειμμα της ΣΚΠ την ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών (De Sonneville et al., 2002; Demaree et al., 1999). Ο Gainotti (2006) προσπάθησε να διαμορφώσει το πρότυπο γνωστικής δυσλειτουργίας στη ΣΚΠ παρατηρώντας την κατανομή των γνωστικών ελλειμμάτων που εμφανίζονται πρώτα σε ένα δείγμα 75 ασθενών με ΣΚΠ και συγκεκριμένα ασθενών που παρουσίαζαν ελλειμματική επίδοση μόνο σε μια μέτρηση. Αν και παρατηρήθηκε αρκετή ανομοιογένεια στο πρότυπο των πρώιμων γνωστικών ελλειμμάτων, ο Gainotti πρότεινε ότι κεντρικό ρόλο φαίνεται να παίζει η ταχύτητα επεξεργασίας. Έτσι, πρότεινε το μοντέλο της *προοδευτικής επιβράδυνσης της ταχύτητας επεξεργασίας*. Σύμφωνα με αυτό το μοντέλο παρουσιάζεται επιβράδυνση των μηχανισμών απαρτίωσης της πληροφορίας λόγω διακοπής των οδών της λευκής ουσίας που επιτρέπουν την ενδοημισφαιρική και διημισφαιρική

επικοινωνία μεταξύ εγκεφαλικών δομών που υποστηρίζουν διάφορες αισθητηριακές, κινητικές και γνωστικές λειτουργίες.

Η επιβράδυνση της ταχύτητας επεξεργασίας ενδέχεται λοιπόν να προκύπτει όχι μόνο από ένα επίπεδο υψηλής απαρτίωσης, αλλά και από ένα έμμεσο αισθητηριακοκινητικό επίπεδο, το οποίο να επηρεάζει τη γρήγορη αντιληπτική επεξεργασία των πληροφοριών και την απόκριση (*Έμμεσες αισθητηριακό-κινητικές διαταραχές* Gainotti, 2006).

Μια προσέγγιση πιο θεωρητική προέρχεται από τον Kail (1998), ο οποίος υπέθεσε βάσει των δεδομένων του ότι η ΣΚΠ προκαλεί μια γενικευμένη επιβράδυνση των γνωστικών διαδικασιών, που ταιριάζει με την *‘υπόθεση του νευρωνικού θορύβου’* (*neural noise hypothesis*: Kail, 1997). Επισημαίνεται ότι η υπόθεση αυτή έχει χρησιμοποιηθεί και για την εξήγηση της επιβράδυνσης των γνωστικών λειτουργιών λόγω γήρανσης. Σύμφωνα με αυτή τη θεωρία, η πληροφορία μεταδίδεται μέσα στο νευρικό σύστημα με διαφορετικό βαθμό αξιοπιστίας κάθε φορά και ενάντια στα εμπόδια του τυχαιοποιημένου νευρωνικού θορύβου. Συνεπώς, η βραδύτερη επεξεργασία της πληροφορίας που σχετίζεται με την γήρανση, αλλά και με τη ΣΚΠ πιθανόν να αντικατοπτρίζει είτε ένα ασθενές νευρωνικό σήμα, είτε την ύπαρξη περισσότερου θορύβου στο βάθος. Τα δεδομένα του ήταν χρονομετρούμενες εργαστηριακές και ψυχομετρικές δοκιμασίες (χρόνοι αντίδρασης επιλογής απόκρισης, οπτικής ανίχνευσης, νοεροί υπολογισμοί). Τα αποτελέσματά του έδειξαν πως οι ασθενείς με ΣΚΠ ανταποκρίνονται πιο αργά από τους μάρτυρες με εκθετικά αυξανόμενο χρόνο σε συνάρτηση με τους χρόνους αντίδρασης των μαρτύρων. Οι διαφορές μεταξύ ασθενών και μαρτύρων ήταν σχετικά μικρές όταν οι μάρτυρες

αποκρινόντουσαν γρήγορα και μεγαλύτερες σε συνθήκες όπου οι μάρτυρες απαντούσαν πιο αργά.

Ο Kail θεωρεί πως αν αποδώσουμε την επιβράδυνση της επεξεργασίας των πληροφοριών στους ασθενείς με ΣΚΠ στην απομυελίνωση, θα πρέπει να υποθέσουμε πως αυτή η επιβράδυνση θα είναι γενικευμένη και δεν θα περιορίζεται σε συγκεκριμένες δοκιμασίες (Kail, 1998). Αυτή η υπόθεση θα εξηγούσε ενδεχομένως και γιατί οι ασθενείς με ΣΚΠ συχνά εμφανίζουν προβλήματα στη μνήμη και στην αφαιρετική σκέψη (Rao et al., 1991). Ίσως, βέβαια, καθένα από αυτά να συνιστούν ανεξάρτητες γνωστικές διαταραχές της ΣΚΠ. Προτείνεται μια εναλλακτική πρόταση που προέρχεται από μελέτες σε ηλικιωμένα άτομα (Kail & Salthouse, 1994). Οι ηλικιωμένοι, όπως και οι ασθενείς με ΣΚΠ, επεξεργάζονται τις πληροφορίες πιο αργά και συχνά θυμούνται και προβαίνουν σε συλλογισμούς λιγότερο αποτελεσματικά. Σε αυτήν την περίπτωση, η γήρανση σχετίζεται με χαμηλότερη ταχύτητα επεξεργασίας, η οποία επηρεάζει την αφαιρετική σκέψη άμεσα και έμμεσα, μειώνοντας την ικανότητα *μνήμης εργασίας*, η οποία είναι απαραίτητη στην επιτέλεση συλλογιστικών έργων (Salthouse, 1993). Η μνήμη εργασίας (working memory) ορίζεται ως η ικανότητα να διατηρούμε προσωρινά στη μνήμη και ταυτόχρονα να χειριζόμαστε διαφορετικά δεδομένα ή σκέψεις με στόχο την επιτέλεση κάποιου έργου ή την επίλυση κάποιου προβλήματος (Baddeley, 1986). Αν και η ταχύτητα επεξεργασίας και η μνήμη εργασίας συνδέονται ισχυρά, ενδείξεις από διαφορετικούς τομείς έρευνας (π.χ. γενετική και αναπτυξιακή ψυχολογία) και η σύγκριση μεταξύ ασθενών και μαρτύρων υποδεικνύουν πως θα πρέπει να θεωρούνται ανεξάρτητες θεωρητικές οντότητες (Huijbregts et al., 2006).

7. ΜΝΗΜΗ ΕΡΓΑΣΙΑΣ, ΠΡΟΣΟΧΗ ΚΑΙ ΕΠΙΤΕΛΙΚΕΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΕΣ

Πρόσφατα υπάρχει μια τάση μετάθεσης των μοντέλων κατανόησης των ΣΚΠ-τύπου δυσλειτουργίας από τα μοντέλα της έκπτωσης της ταχύτητας επεξεργασίας των πληροφοριών στα μοντέλα της μνήμης εργασίας. Εντούτοις, δεν έχει ακόμα τεθεί σαφές θεωρητικό μοντέλο της μνήμης εργασίας που θα μπορούσε να ερμηνεύσει τις διαφορές στις επιδόσεις των ασθενών με ΣΚΠ που παρουσιάζουν ελλείμματα σε συγκεκριμένα έργα και όχι σε άλλα.

Καταρχάς λοιπόν, στην παρούσα μελέτη υιοθετούμε τον συναινετικό ορισμό των Miyake & Shah (1999), όπως προκύπτει από δέκα γνωστά γνωσιακά μοντέλα. Σύμφωνα με αυτόν, με τον όρο «μνήμη εργασίας» (*ME*) αναφερόμαστε «... στο σύνολο των μηχανισμών ή διαδικασιών που εμπλέκονται στον έλεγχο, στη ρύθμιση και στην ενεργό διατήρηση των σχετικών με το έργο πληροφοριών στην υπηρεσία της σύνθετης νόησης, συμπεριλαμβανομένων τόσο των νέων όσο και των οικείων έργων και δεξιοτήτων. Αποτελείται από ένα σύνολο διαδικασιών και μηχανισμών και δεν θεωρείται ένας σταθερός «χώρος» ή «κουτί» στη γνωσιακή αρχιτεκτονική. Δεν είναι ένα εντελώς ενιαίο σύστημα, με την έννοια ότι περιλαμβάνει πολλαπλούς αναπαραστασιακούς κώδικες και/ ή διαφορετικά υποσυστήματα. Οι περιορισμοί στην ικανότητα της *ME* προκύπτουν από πολλούς παράγοντες και ενδέχεται να είναι η αναδυόμενη ιδιότητα των πολλαπλών μηχανισμών και διαδικασιών που εμπλέκονται. Η *ME* είναι στενά συνδεδεμένη με τη Μακρόχρονη Μνήμη και τα περιεχόμενά της αποτελούνται κυρίως από τις επίκαιρα ενεργοποιημένες αναπαραστάσεις της Μακρόχρονης Μνήμης, οι οποίες είναι στενά συνδεδεμένες με ενεργοποιημένες ενδείξεις ανάκλησης και έτσι μπορούν γρήγορα να επανενεργοποιηθούν».

Από τα γνωστά μας μοντέλα για τη μνήμη εργασίας θεωρούμε ότι το «Μοντέλο των πολλαπλών συνιστωσών» (Baddeley & Logie 1999) είναι μεθοδολογικά χρήσιμο για την επεξήγηση των δεδομένων της παρούσας έρευνας γιατί στηρίζεται πιο άμεσα σε εμπειρικά δεδομένα όπως στην παρούσα μελέτη. Επιπλέον, σύμφωνα με αυτό το μοντέλο, δίνεται η δυνατότητα σε κάθε περίπτωση και ανάλογα με τα εμπειρικά δεδομένα που διαθέτουμε κάθε φορά να προσδιορίζονται διαφορετικοί μηχανισμοί της ΜΕ (για παράδειγμα ως προς το υλικό, την οδό επεξεργασίας κτλ). Τα σημαντικά στοιχεία του μοντέλου είναι τα εξής:

1. Η ΜΕ περιλαμβάνει πολλαπλές εξειδικευμένες συνιστώσες της νόησης, οι οποίες μας επιτρέπουν την κατανόηση και νοερή αναπαράσταση του άμεσου περιβάλλοντος, τη συγκράτηση πληροφοριών από την άμεση εμπειρία του παρελθόντος, την υποστήριξη της απόκτησης νέας γνώσης, την επίλυση προβλημάτων και το σχηματισμό, το συσχετισμό και τη δράση σύμφωνα με τους επίκαιρους στόχους.
2. Αυτές οι εξειδικευμένες συνιστώσες περιλαμβάνουν ένα εποπτικό σύστημα (*επιτελικό κέντρο*) και δύο επικουρικά, εξειδικευμένα συστήματα προσωρινής μνήμης, μια φωνολογική αποθήκη (*φωνολογικός μηχανισμός*) και μία οπτικοχωρική αποθήκη (*οπτικοχωρικό σημειωματάριο*).
3. Τα δύο εξειδικευμένα συστήματα προσωρινής μνήμης χρησιμοποιούνται για να συγκρατούν ενεργά τα μνημονικά ίχνη, τα οποία συμπίπτουν με αυτά που εμπλέκονται στην αντίληψη. Ο «φωνολογικός μηχανισμός» συγκρατεί τις λεκτικές και ακουστικές πληροφορίες χρησιμοποιώντας μια προσωρινή αποθήκη και αυτό επιτυγχάνεται μέσω μηχανισμών επανάληψης στην παραγωγή του λόγου (αρθρωτικό σύστημα επανάληψης). Το «οπτικοχωρικό

σημειωματάριο» συγκρατεί οπτικοχωρικές πληροφορίες που αφορούν σε κίνηση στο χώρο (inner scribe: εσωτερικός χαρακτήρας) και οπτικά πρότυπα (visual cache: οπτική αποθήκη), και συμμετέχει ενεργά στην προετοιμασία για δράση ή παραγωγή εικόνων.

4. Το *επιτελικό κέντρο* εμπλέκεται στον έλεγχο και στη ρύθμιση του συστήματος μνήμης εργασίας. Θεωρείται πως έχει πολλαπλούς επιτελικούς ρόλους, όπως να συντονίζει τα δύο παραπάνω συστήματα προσωρινής μνήμης, όπως και της εστιασμένης και εναλλασσόμενης προσοχής και ενεργοποίησης των αναπαραστάσεων από τη μακρόχρονη μνήμη, αλλά δεν εμπλέκεται στην προσωρινή αποθήκευση. Το επιτελικό κέντρο δεν είναι απαραίτητα ένα ενιαίο σύστημα. Ανοιχτό παραμένει το ερώτημα αν το επιτελικό κέντρο υποστηρίζει διαφορετικές λειτουργίες ή απλά αντανακλά διαφορετικές ενέργειες μικρότερου αριθμού υποκείμενων διαδικασιών. Ενδέχεται επίσης οι παραπάνω διαδικασίες να απαρτίζουν κάποια κοινή ικανότητα όπως η διέγερση ή η αναστολή. Το επιτελικό κέντρο μπορεί να θεωρηθεί ως ένα σύστημα στο εσωτερικό του οποίου αλληλεπιδρά ένα σύνολο εξίσου σημαντικών διαδικασιών ελέγχου, με τον γενικό έλεγχο να αποτελεί μια αναδυόμενη ιδιότητα ή ακόμα μπορεί να υπάρχει μια ιεραρχία διαδικασιών με κάποια κυρίαρχη ελεγκτική διαδικασία.

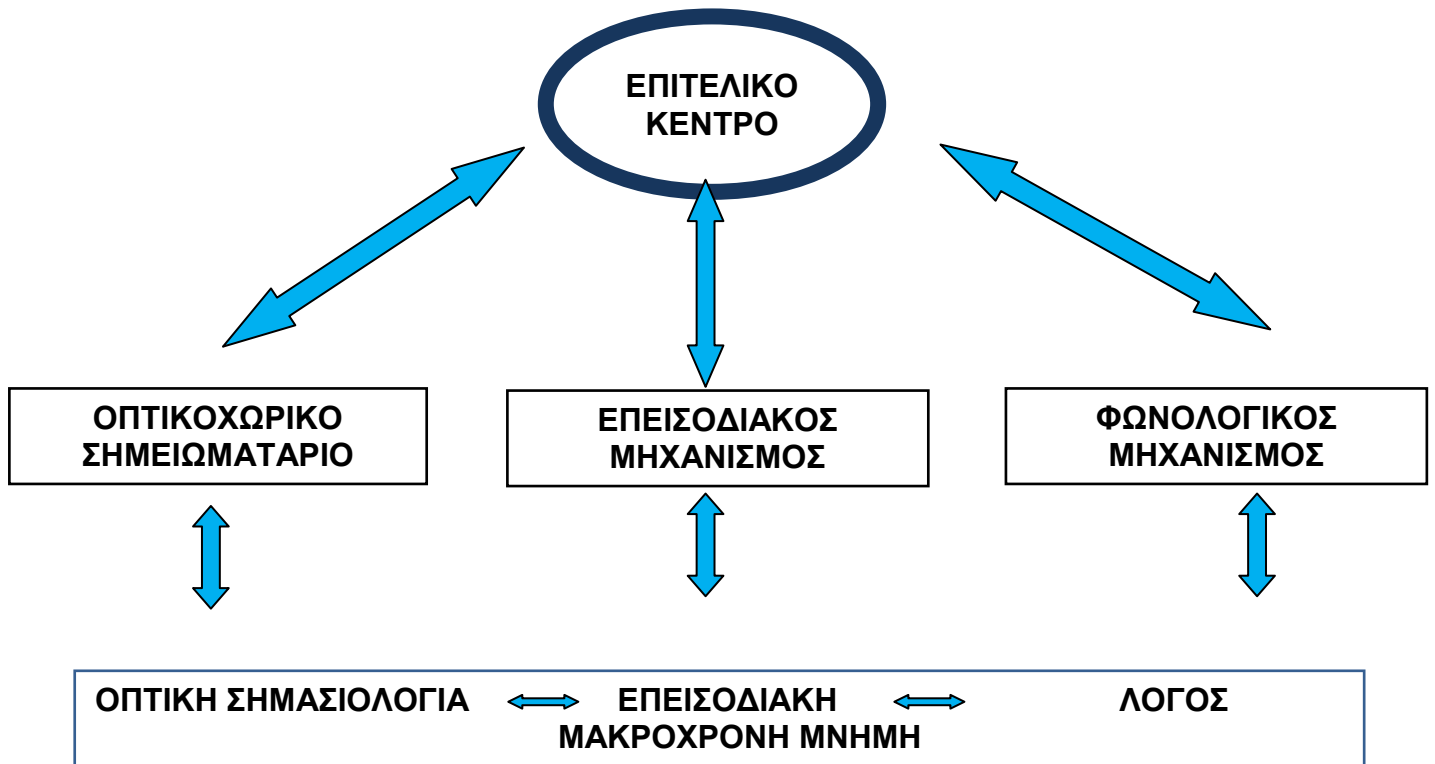
Αυτό το μοντέλο προκύπτει από μελέτες σε υγιή άτομα και άτομα με εγκεφαλικές βλάβες, χρησιμοποιώντας ένα ευρύ φάσμα πειραματικών μεθοδολογιών και αποτελεί χρήσιμο πλαίσιο για την επεξήγηση πολλών εμπειρικών ευρημάτων για τη ΜΕ.

Ο Baddeley (2000) συμπληρώνει το μοντέλο με την προσθήκη μιας επιπλέον συνιστώσας, τον «*επεισοδιακό μηχανισμό*». Ο «επεισοδιακός μηχανισμός» αποτελεί

ένα σύστημα περιορισμένων δυνατοτήτων, το οποίο παρέχει προσωρινή αποθήκευση της πληροφορίας που διατηρείται σε πολυδιάστατο κώδικα και είναι ικανό να συνδέει πληροφορίες από τα επικουρικά συστήματα και τη μακρόχρονη μνήμη σε μοναδικές επεισοδιακές αναπαραστάσεις. Η συνειδητή εγρήγορση θεωρείται η κύρια οδός ανάσυρσης από την αποθήκη. Το συμπληρωμένο μοντέλο διαφέρει από το παλιό στο γεγονός ότι η προσοχή εστιάζεται μάλλον στις διαδικασίες απαρτίωσης της πληροφορίας, παρά στην απομόνωση των υποσυστημάτων. Κατ' αυτόν τον τρόπο παρέχει μια καλύτερη βάση για την προσέγγιση πολύπλοκων διαστάσεων του επιτελικού ελέγχου στη μνήμη εργασίας.

Αυτός ο μηχανισμός θεωρείται επεισοδιακός με την έννοια ότι συγκρατεί επεισόδια, όπου η πληροφορία ολοκληρώνεται στο χρόνο και εκτείνεται σε αυτόν. Υπό αυτή την έννοια θυμίζει την έννοια της επεισοδιακής μνήμης του Tulving (1989). Εντούτοις, υποτίθεται ότι η αποθήκευση στον «επεισοδιακό μηχανισμό» είναι προσωρινή και μπορεί να παραμένει άθικτη ακόμα και σε ασθενείς με σοβαρή αμνησία και σοβαρές διαταραχές στη μακρόχρονη μνήμη. Υποθέτουμε λοιπόν πως παίζει σημαντικό ρόλο στην τροφοδότηση προς τη μακρόχρονη μνήμη, αλλά και στην ανάσυρση από τη μακρόχρονη μνήμη. Επιπρόσθετα, θεωρείται πως έχει περιορισμένη ικανότητα εξαιτίας των υπολογιστικών απαιτήσεων για ταυτόχρονη πρόσβαση σε ένα ευρύ φάσμα διαφορετικών κωδικών (Hummel, 1999). Η πρόσβαση στον «επεισοδιακό μηχανισμό» γίνεται μέσω της συνειδητής εγρήγορσης από το επιτελικό κέντρο. Το επιτελικό κέντρο μπορεί επιπλέον να επηρεάζει το περιεχόμενο της αποθήκευσης δίνοντας προσοχή σε μια συγκεκριμένη πηγή πληροφοριών είτε αντιληπτική, είτε σε άλλα τμήματα της ΜΕ, είτε από τη Μακρόχρονη Μνήμη. Σύμφωνα με τα παραπάνω, ο «επεισοδιακός μηχανισμός» δεν είναι απλά ένας

μηχανισμός για την προσομοίωση του περιβάλλοντος, αλλά και για τη δημιουργία καινούργιων γνωσιακών αναπαραστάσεων, οι οποίες με τη σειρά τους ενδέχεται να διευκολύνουν την επίλυση προβλημάτων. Συνοπτικά το ανανεωμένο μοντέλο παρουσιάζεται στο Σχήμα 7.1.



Σχήμα 7.1: Η σύγχρονη εκδοχή του μοντέλου πολλαπλών συνιστωσών της μνήμης εργασίας.

Ο επεισοδιακός μηχανισμός θεωρείται ικανός για την αποθήκευση πληροφοριών σε πολυδιάστατο κώδικα. Έτσι, παρέχει μια προσωρινή διασύνδεση μεταξύ των επικουρικών συστημάτων (φωνολογικού μηχανισμού και οπτικοχωρικού σημειωματάρου) και της Μακρόχρονης Μνήμης (MM). Ελέγχεται από το επιτελικό κέντρο, το οποίο είναι υπεύθυνο για την ενοποίηση πληροφοριών από διαφορετικές πηγές σε συναφή επεισόδια. Αυτά τα επεισόδια είναι συνειδητά ανακλήσιμα. Ο μηχανισμός χρησιμεύει ως ένας χώρος στο μοντέλο ξεχωριστός από τη μακρόχρονη μνήμη, αλλά ο οποίος αποτελεί σημαντικό στάδιο για την εκμάθηση στην επεισοδιακή μακρόχρονη μνήμη. Η οπτική σημασιολογία, επεισοδιακή MM και ο λόγος αναπαριστούν τα «αποκρυσταλλωμένα» γνωσιακά συστήματα ικανά να συσσωρεύουν μακρόχρονη γνώση και οι συνιστώσες του μοντέλου αναπαριστούν «ρέουσες» ικανότητες (όπως η προσοχή και η προσωρινή αποθήκευση), οι οποίες δε μεταβάλλονται με τη γνώση.

Η σχέση μεταξύ μνήμης εργασίας και προσοχής.

Η μνήμη εργασίας και η προσοχή μπορούν να θεωρηθούν ξεχωριστές λειτουργίες σε στενή αλληλεπίδραση, η οποία καθορίζεται διαφορετικά στα διάφορα γνωσιακά μοντέλα. Τόσο η έννοια της μνήμης εργασίας όσο και της προσοχής αναφέρονται στον έλεγχο της πληροφορίας και θεωρείται πως και οι δύο έννοιες επιβάλλουν περιορισμούς σε σχέση με το πόση πληροφορία μπορεί να ελεγχθεί (επεξεργαστεί) κάθε φορά (Kintsch et al., 1999). Γενικά, η προσοχή μπορεί να διακριθεί αφενός στον επιλεκτικό έλεγχο και αφετέρου στη νοητική ενέργεια ή στους διαθέσιμους νοητικούς πόρους. Η *επιλεκτική προσοχή* καθορίζει ποια αισθητηριακή πληροφορία θα κωδικοποιηθεί στη μνήμη εργασίας, ποια κινητική απάντηση θα εκτελεστεί και ποια νοητική αναπαράσταση θα ενεργοποιηθεί.

Σύμφωνα με τους Engle et al., (1999), οι λειτουργίες ελέγχου της προσοχής αποτελούν μέρος ενός ευρύτερου συστήματος μνήμης εργασίας. Σε αυτό το σύστημα η ΜΕ συνίσταται στη Βραχυπρόθεσμη Μνήμη σε συνδυασμό με την ‘ελεγχόμενη προσοχή’. Επίσης, η προσοχή μπορεί να θεωρηθεί μέρος της ΜΕ, αφού η ΜΕ εμπεριέχει όχι μόνο πληροφορίες από την εστία της προσοχής, αλλά και έξω από αυτήν.

Σε κάποια μοντέλα όπως για παράδειγμα των Lovett et al. (1999), η προσοχή εκλαμβάνεται ως νοητική ενέργεια ή σε σχέση με τους διαθέσιμους νοητικούς πόρους και υπό αυτή την έννοια εξισώνεται με την έννοια της ΜΕ. Οι Kintsch et al. (1999) παρουσιάζουν επίσης την άποψη της «συνέπειας» (effect view), όπου η προσοχή θεωρείται μια αναδυόμενη ιδιότητα της υποκείμενης γνωσιακής αρχιτεκτονικής.

Οι O'Reilly et al. (1999) προτείνουν ότι ΜΕ και προσοχή συνδέονται αφού και οι δύο ορίζονται εν μέρει από τους μηχανισμούς που καθορίζουν τι ενεργοποιείται σε συγκεκριμένες συνθήκες (πλαίσιο). Η προσοχή προκύπτει από την επίδραση του ανταγωνισμού μεταξύ των αναπαραστάσεων που υλοποιούνται από *ανασταλτικούς διάμεσους νευρώνες* στο φλοιό, αλλά και από υποφλοιώδεις μηχανισμούς στο θάλαμο και στα βασικά γάγγλια. Αυτή η αναστολή παρέχει ένα μηχανισμό με τον οποίο κάποιες πληροφορίες αγνοούνται, ενώ άλλες αποτελούν εστία προσοχής. Η υπόθεση αυτής της ιδιότητας της προσοχής την καθιστά ευρύτερη έννοια και όχι αποκλειστικά τμήμα της ΜΕ.

Η έννοια των επιτελικών λειτουργιών.

Η επιτελική λειτουργία πρώτα περιγράφηκε ως «επιτελικό κέντρο» από τους Baddeley & Hitch (1974) και μετά ορίστηκε από τη Lezak (1983) ως μια διάσταση που αφορά στο «πώς» εκφράζεται η συμπεριφορά. Οι επιτελικές λειτουργίες περιλαμβάνουν τις ικανότητες καθορισμού στόχων, σχεδιασμού και διεξαγωγής των στόχο-κατευθυνόμενων σχεδίων, καθώς και την αποτελεσματική επίδοση. Η Lezak πρόσθεσε πως αυτές οι συμπεριφορές είναι όλες απαραίτητες για μια προσαρμοστική, κοινωνικά υπεύθυνη και αποτελεσματική αυτοσυντηρούμενη συμπεριφορά ενός ενήλικα. Θεωρεί πως όσο οι επιτελικές λειτουργίες είναι άθικτες, ένα άτομο έστω και με σημαντική γνωστική απώλεια θα μπορεί να συνεχίσει να είναι ανεξάρτητος και παραγωγικός (Lezak et al., 2004). Οι επιτελικές ικανότητες περιγράφονται γενικά ως υψηλού επιπέδου γνωστικές λειτουργίες, οι οποίες θεωρείται πως ελέγχονται κυρίως από τους μετωπιαίους λοβούς (Stuss et al., 2002). Ο Luria (1973) αναγνώρισε τους

μετωπιαίους λοβούς ως «την αναγκαία συσκευή για την οργάνωση της πνευματικής δραστηριότητας ως ολότητα, συμπεριλαμβανομένου του σχεδιασμού της πνευματικής πράξης και τον έλεγχο της επίδοσης σε αυτή» (σελ. 340). Άλλωστε, η αρχική νευροψυχολογική μελέτη των επιτελικών λειτουργιών οφείλεται σημαντικά σε αναφορές ασθενών με προμετωπιαίες βλάβες (Stuss & Benson, 1986).

Στην προσπάθεια κατανόησης της δομής των επιτελικών λειτουργιών οι Jurado & Rosselli (2007) εστίασαν σε τέσσερις βασικούς τομείς: τον έλεγχο προσοχής, το σχεδιασμό, την εναλλαγή συνόλων και τη λεκτική ροή (Fisk & Sharp, 2004).

Ένα βασικό, αναπάντητο ερώτημα, παραμένει αν μπορεί να υπάρξει μια ‘ενοποιητική θεωρία’ ή αλλιώς ένας μοναδικός υποκείμενος μηχανισμός, ο οποίος να μπορεί να εξηγήσει όλες τις συνιστώσες της επιτελικής λειτουργικότητας ή αν οι διαφορετικές συνιστώσες αποτελούν σχετιζόμενες, αλλά διακριτές διαδικασίες. Ορισμένοι ερευνητές (Duncan et al., 1996; Parkin & Java, 1999; De Frias et al., 2006) τάσσονται υπέρ ενός κεντρικού παράγοντα όπως είναι, για παράδειγμα, η γενική ευφυΐα (Spearman’s *g*) ή η μνήμη εργασίας, στον οποίο υπόκειται η επιτελική λειτουργικότητα και η οργάνωση της στοχοκατευθυνόμενης συμπεριφοράς. Ορισμένοι δεν αποδέχονται καν τη χρησιμότητα της επιτελικής δομής υποστηρίζοντας ότι όλες οι επιτελικές λειτουργίες μοιράζονται τομείς με την ρέουσα ευφυΐα (Salthouse et al., 2003; 2006). Επίσης υποστηρίζουν πως η συλλογιστική σκέψη και η αντιληπτική ταχύτητα αναπαριστούν τους υποκείμενους παράγοντες για όλες τις επιτελικές λειτουργίες. Από την άλλη, οι Godefroy et al (1999) ξεκινώντας από την παρατήρηση πως μερικοί ασθενείς με βλάβες στο μετωπιαίο λοβό είχαν καλή επίδοση σε ορισμένα έργα που θεωρείται πως αξιολογούν τις

επιτελικές λειτουργίες και ελλειμματική σε άλλα έθεσαν το ερώτημά της ύπαρξης ενός κεντρικού παράγοντα που να σχετίζεται με όλες τις μετρήσεις των επιτελικών λειτουργιών. Τα αποτελέσματά τους φαίνεται να συμφωνούν περισσότερο με την άποψη ότι οι επιτελικές λειτουργίες εξαρτώνται από πολλαπλές, ξεχωριστές διαδικασίες ελέγχου. Αυτή η υπόθεση υποστηρίζεται από το σχετικά συνεκτικό πρότυπο, το οποίο παρατηρείται σε διαφορετικές μελέτες και δείχνει ότι οι συσχετίσεις μεταξύ διαφορετικών επιτελικών έργων είναι μικρές ($r \leq 0,40$) και μερικές φορές δεν είναι καν στατιστικά σημαντικές (Miyake et al., 2000; Salthouse et al., 2003). Οι χαμηλές συσχετίσεις μπορεί να οφείλονται στην επίδραση μη επιτελικών λειτουργιών ή σε μεταβλητές που αντανακλούν διαφορετικούς τύπους επιτελικών ικανοτήτων αντί για μια ενιαία δομή (Salthouse et al., 2003).

Οι Miyake et al. (2000) μελέτησαν τρεις συχνά αναφερόμενες επιτελικές λειτουργίες (εναλλαγή, ενημέρωση και αναστολή) και συμπέραναν πως αν και είναι ξεκάθαρα διακριτές λειτουργίες, φαίνεται πως μοιράζονται έναν υποκείμενο κοινό μηχανισμό. Σύμφωνα με τα αποτελέσματά τους, προτείνουν πως οι επιτελικές λειτουργίες είναι ξεχωριστές δομές, αλλά με μέτριες μεταξύ τους συσχετίσεις, άρα υποθέτουν τόσο ενιαίες, όσο και μη-ενιαίες συνιστώσες του επιτελικού συστήματος. Ένας πιθανός κοινός μηχανισμός μπορεί να θεωρηθεί ο βασικός ανασταλτικός μηχανισμός και η διατήρηση του στόχου και του πλαισίου της πληροφορίας στη μνήμη εργασίας. Σε αυτό το μοντέλο των Miyake et al. (2000) στηρίχθηκαν οι Fisk & Sharp (2004) και πρόσθεσαν, μετά από μια ανάλυση παραγόντων, έναν επιπλέον παράγοντα που θεώρησαν πως αποτελεί τον τέταρτο παράγοντα του επιτελικού συστήματος, τη λεκτική ροή. Η λεκτική ροή θεωρείται ως επιπρόσθετη επιτελική διαδικασία, η οποία μετράει την αποτελεσματικότητα πρόσβασης στο νοητικό λεξικό.

8. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΩΝ ΓΝΩΣΤΙΚΩΝ ΕΛΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΣΤΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ

ΚΑΤΑ ΠΛΑΚΑΣ

Αν και πλέον είναι αναγνωρισμένη η επίδραση της γνωστικής δυσλειτουργίας στην καθημερινή λειτουργικότητα των ασθενών με ΣΚΠ δεν διαθέτουμε αρκετά στοιχεία για αποτελεσματικότητα των στρατηγικών διαχείρισης της. Η αντιμετώπιση των γνωστικών διαταραχών στη ΣΚΠ συνίσταται στη φαρμακευτική αντιμετώπιση και στη γνωστική αποκατάσταση.

Η *φαρμακευτική προσέγγιση* βασίζεται κυρίως στη χρήση νοσοτροποποιητικών φαρμάκων, συμπτωματικών θεραπειών για την αντιμετώπιση της κόπωσης ή και αναστολέων της ακετυλχολινεστεράσης (AChEI). Η *νοσοτροποποιητική θεραπεία* σύμφωνα με κάποιες μελέτες θεωρείται πως μπορεί ακόμα και να βελτιώσει μεταξύ των άλλων τις γνωστικές λειτουργίες. Τα θετικά αποτελέσματα της στις γνωστικές λειτουργίες, υποτίθεται πως εμφανίζονται βραχυπρόθεσμα χάρη στη αντιφλεγμονώδη δράση της και μακροπρόθεσμα εξαιτίας των προστατευτικών μηχανισμών της ως προς την καταστροφή του εγκεφαλικού ιστού. Έχει υποστηριχθεί για παράδειγμα ότι σκευάσματα όπως οι ιντερφερόνες και η glatiramer acetate, υποτίθεται πως μπορεί να αποτρέψουν ή να επιβραδύνουν την εξέλιξη της γνωστικής δυσλειτουργίας περιορίζοντας την ανάπτυξη νέων εγκεφαλικών βλαβών ή μειώνοντας την πρόοδο της εγκεφαλικής ατροφίας (Amato et al., 2006).

Συγκεκριμένα, η χορήγηση β-1b ιντερφερόνης συνδέεται με βελτίωση της οπτικοχωρικής ικανότητας ασθενών με διαλείπουσα ΣΚΠ (Barak & Achiron, 2002). Η β-1a ιντερφερόνη χορηγήθηκε σε ασθενείς με διαλείπουσα ΣΚΠ για 2 έτη και αναφέρθηκε βελτίωση της ταχύτητας επεξεργασίας πληροφοριών, της μνημονικής

εκμάθησης και των οπτικοχωρικών και επιτελικών ικανοτήτων (Fischer et al., 2000). Επίσης, η μεθοτρεξάτη σε ασθενείς με προϊούσα μορφή έδειξε μέτρια βελτίωση στη λεκτική ροή, στην οπτικοχωρική ικανότητα, στην ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών, στη μνήμη και στην αφηρημένη σκέψη (Winkelmann et al., 2007). Εν συντομία, αν και κάποιες μελέτες νοσοτροποποιητικών φαρμάκων υποδεικνύουν ορισμένα θετικά αποτελέσματα στις γνωστικές λειτουργίες, αυτού του είδους η θεραπεία επί του παρόντος δεν είναι μια ευρέως αποδεκτή στρατηγική για το χειρισμό της νοητικής δυσλειτουργίας στη ΣΚΠ (Penner & Karpos, 2006).

Όσον αφορά στη *συμπτωματική θεραπεία*, έχει χρησιμοποιηθεί η αμανταδίνη για τη βελτίωση του αισθήματος κόπωσης. Σύμφωνα με ορισμένες μελέτες λειτουργικής απεικόνισης, όπως έχουμε προαναφέρει (Κεφ 5), υποτίθεται πως η κόπωση και η γνωστική δυσλειτουργία ενδέχεται να μοιράζονται ένα κοινό φυσιοπαθολογικό υπόστρωμα, που να οφείλεται στη μείωση του μεταβολισμού της γλυκόζης στον εγκέφαλο (Bakshi, 2003). Αν και σε μικρές μελέτες τα αποτελέσματα ήταν κυρίως αρνητικά (Amato et al., 2006), σε δύο πιλοτικές μελέτες φάνηκε πως η χρήση της αμανταδίνης επιφέρει μια μικρή βελτίωση στην προσοχή και στην ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών (Cohen & Fisher, 1989; Geisler et al., 1996).

Οι *αναστολείς της ακετυλχολινεστεράσης* (AChEI), όπως η doneπιζίλη, η ριβασταγμίνη και η γκαλανταμίνη, χρησιμοποιούνται ευρέως στη Νόσο Alzheimer (NA), και πρόσφατα χορηγήθηκαν στη ΣΚΠ. Η χορήγησή τους στηρίχθηκε στην υπόθεση πως τα χολινεργικά ελλείμματα στη ΣΚΠ προκύπτουν από τη διακοπή των χολινεργικών οδών και της διαταραγμένης αξονικής μεταφοράς της ακετυλχολίνης εξαιτίας της απομυελίνωσης και της αξονικής διάσχισης. Ένας άλλος μηχανισμός δράσης ενδέχεται να περιλαμβάνει την προαναφερθείσα αύξηση στο μεταβολισμό της

γλυκόζης (Amato et al., 2006). Τα αποτελέσματα από τις περισσότερες πιλοτικές δοκιμές με AchEI είχαν ενθαρρυντικά αποτελέσματα με βασικότερη αυτή των Krupp et al (2004), όπου σε τυχαιοποιημένη διπλή τυφλή δοκιμή εκτιμήθηκαν 69 ασθενείς με γνωστική δυσλειτουργία, από τους οποίους μια ομάδα έλαβε για 24 εβδομάδες δονεπιζίλη (10 mg) και μια άλλη placebo. Οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε νευροψυχολογική εκτίμηση δύο φορές, πριν από την αγωγή (baseline) και μετά τις 24 εβδομάδες θεραπείας. Αρχικά, διερευνήθηκε η ύπαρξη μεταβολών στις μετρήσεις της λεκτικής μνήμης (SRT). Στη συνέχεια, έγινε αξιολόγηση των μεταβολών σε δοκιμασίες άλλων νοητικών λειτουργιών, λαμβάνοντας υπόψη την αναφορά του ασθενούς σχετικά με τη βελτίωση της μνήμης, αλλά και την εντύπωση του ιατρού για τη μεταβολή των νοητικών λειτουργιών. Τα αποτελέσματα έδειξαν πως οι ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε η δονεπιζίλη είχαν σημαντική βελτίωση της επίδοσης τους στη δοκιμασία λεκτικής μνήμης. Το πλεονέκτημα της δονεπιζίλης παρέμεινε ακόμη και μετά τον έλεγχο διάφορων συμμεταβλητών όπως η ηλικία, η φυσική αναπηρία, η αρχική επίδοση στη δοκιμασία μνήμης, ο τύπος της νόσου και το φύλο. Στις υπόλοιπες δοκιμασίες δεν σημειώθηκε σημαντική βελτίωση. Εντούτοις, οι αναφορές των ασθενών για βελτίωση της μνήμης ήταν σχεδόν διπλάσιες στην ομάδα της δονεπιζίλης από ότι στην ομάδα placebo. Η εντύπωση των εξεταστών επίσης ήταν ότι υπήρχε βελτίωση των ασθενών με δονεπιζίλη. Τα ενθαρρυντικά αποτελέσματα περιορίζονται ωστόσο από το μέγεθος του δείγματος. Επίσης, παρουσιάστηκαν κάποιες παρενέργειες με κύρια τα περιέργα όνειρα. Προτάθηκε λοιπόν ότι θα έπρεπε να ελεγχθεί και ποια είναι η κατάλληλη δοσολογία για τη χορήγηση σε ασθενείς με ΣΚΠ (Krupp et al., 2004).

Οι περισσότερες μελέτες ελέγχου *τεχνικών αποκατάστασης* των γνωστικών διαταραχών αφορούν σε ασθενείς με αγγειακά επεισόδια ή κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις ενώ ελάχιστες μελέτες αφορούν σε συγκεκριμένες τεχνικές αποκατάστασης για ασθενείς με ΣΚΠ. Η γνωστική αποκατάσταση θα έπρεπε να αποτελεί τμήμα μιας ολοκληρωμένης θεραπευτικής στρατηγικής, η οποία θα σχεδιαζόταν από τη στιγμή της διάγνωσης της ΣΚΠ (Amato et al., 2006). Το επίκεντρο πρέπει να είναι πρωταρχικά ο ασθενής, αλλά να συμπεριλαμβάνεται και η οικογένεια και ο κοινωνικός περίγυρος, συνδυάζοντας γνωστικές στρατηγικές, φαρμακευτική αγωγή, υποστήριξη στις κοινωνικές δυσκολίες και ενδεχόμενη αντιμετώπιση ψυχοπαθολογικών καταστάσεων. Πιο συγκεκριμένα, σε ένα πρόγραμμα γνωστικής αποκατάστασης το πρώτο βήμα είναι μια σαφής και επεξηγηματική αξιολόγηση που εστιάζεται στους παρακάτω τρεις τομείς: στη νευροψυχολογική λειτουργικότητα (εκτίμηση των δυσκολιών αλλά και των άθικτων ικανοτήτων του ατόμου), στο προνοσηρό νοητικό επίπεδο του ασθενούς (εκτίμηση των νοητικών ικανοτήτων του ασθενούς πριν την έναρξη της νόσου) και στα προβλήματα που αντιμετωπίζει στις δραστηριότητες της καθημερινότητάς του. Στη συνέχεια, μπορεί να ξεκινήσει η υλοποίηση του προγράμματος. Η αντιμετώπιση των ελλειμμάτων του ασθενούς πρέπει να αφορά σε καταστάσεις της πραγματικής ζωής (Amato et al., 2003).

Η γνωστική αποκατάσταση συνίσταται σε στρατηγικές επανάκτησης ή/και σε αντισταθμιστικές στρατηγικές. Οι *στρατηγικές επανάκτησης* (restorative strategies) βασίζονται στις θεωρίες πλαστικότητας και αφορούν στη συστηματική εξάσκηση της λειτουργίας για την ανάκτηση της χαμένης λειτουργικότητας του εγκεφάλου, μέσω ασκήσεων μνήμης, συγκέντρωσης και προσοχής (π.χ. με Η/Υ). Η ανάπτυξη ενός προγράμματος γνωστικής εξάσκησης με άμεσα και συγκεκριμένα θεραπευτικά

αποτελέσματα, προϋποθέτει τη γνώση των μηχανισμών επανάκτησης και πλαστικότητας ειδικά όσον αφορά στη νόσο που μας απασχολεί. Στη ΣΚΠ η παραδοχή περί *προσαρμοστικής λειτουργικής πλαστικότητας* φαίνεται να είναι εύλογη, εφόσον η απομυελίνωση, η οποία αποτελεί το βασικό μηχανισμό της νόσου, οδηγεί στην καταστροφή των συνδέσεων των νευρικών ινών (Penner & Karpos, 2006). Η προσαρμοστική λειτουργική πλαστικότητα επιτρέπει τη δραστηριοποίηση των υπαρχουσών παράλληλων και μέχρι τώρα λανθανόντων οδών επεξεργασίας των πληροφοριών (Cifelli et al., 2002; Parry et al., 2003). Αυτές οι νέες οδοί μπορεί να συμβάλουν στην αναστρεψιμότητα ενός γνωστικού ελλείμματος και θα μπορούσαν να θεωρηθούν υπεύθυνες για την ασθενή σχέση που βρίσκεται συχνά μεταξύ εγκεφαλικών βλαβών και λειτουργικής δυσλειτουργίας (Filippi et al., 2001). Ο τελικός σκοπός λοιπόν των προγραμμάτων γνωστικής επανεκπαίδευσης είναι η διέγερση λανθανουσών ή καινούργιων οδών και η αναστρεψιμότητα των ελλειμμάτων μέσω αυτών των νευρωνικών μεταβολών. Βέβαια, αυτό δεν είναι τόσο εύκολο εφόσον η οργάνωση συγκεκριμένων γνωστικών διαδικασιών συσχετίζεται με άλλες διαδικασίες όπως η εκμάθηση και η προσπάθεια, έτσι ώστε η απομόνωση των εγκεφαλικών περιοχών που εμπλέκονται σε ένα γνωστικό έργο να είναι απρόβλεπτη ακόμα και σε ένα υγιή εγκέφαλο.

Οι *στρατηγικές αντιστάθμισης* (compensatory strategies) αφορούν στην εκπαίδευση του ασθενή σε χρήση μέσων και μεθόδων υποκατάστασης ή βελτιστοποίησης των ικανοτήτων που παραμένουν άθικτες, ώστε να διευκολύνουν την καθημερινότητά του και να ενισχύσουν την αυτονομία του (π.χ. χρήση οργανογραμμάτων, οργάνωση σπιτιού με λειτουργικά βοηθήματα (Φακάς, 2005). Οι αντισταθμιστικές στρατηγικές γνωστικής αποκατάστασης όπως η γνωστική

επαναπλαισίωση (reframing), θεωρούνται χρήσιμες λόγω της απρόβλεπτης πορείας των γνωστικών μεταβολών που σχετίζονται με τη ΣΚΠ. Η γνωστική επαναπλαισίωση είναι ένας τρόπος επαναπροσδιορισμού ενός άλυτου προβλήματος σε ένα άλλο πρόβλημα όπου άλλες στρατηγικές αντιμετώπισης μπορεί να φανούν χρήσιμες (Mohr et al., 1999). Για παράδειγμα, αν μια διαταραχή της μνήμης επαναπλαισιωθεί ως ένα οργανωτικό πρόβλημα, αυτό θα επιτρέψει στον ασθενή να χρησιμοποιήσει άλλες στρατηγικές όπως να συγκεντρώνει πληροφορίες, να σχεδιάζει και να θέτει στόχους (π.χ. ανάπτυξη συστημάτων υπενθυμίσεων, χρήση σημειωματάριου, λίστα με πράγματα που πρέπει να κάνει) (Allen et al., 1998; Canellopoulou et al., 1998). Η θετική επαναπλαισίωση, μια ειδική μορφή γνωστικής αντιμετώπισης φαίνεται να συνδέεται με καλύτερη προσαρμογή στη ΣΚΠ (Mohr et al., 1999).

Η μεγαλύτερη έρευνα γνωστικής αποκατάστασης στη ΣΚΠ περιλαμβάνει 240 άτομα (Lincoln et al., 2002), τα οποία αξιολογήθηκαν αρχικά με μια σύντομη συστοιχία δοκιμασιών. Έπειτα, έγινε τυχαίοποιημένη κατανομή σε 3 ομάδες. Στη μια ομάδα πραγματοποιήθηκε μια λεπτομερής νευροψυχολογική αξιολόγηση και το προσωπικό που εμπλεκόταν στη φροντίδα των ασθενών ενημερώθηκε αναλυτικά για τα αποτελέσματα. Στη δεύτερη ομάδα, μετά τη λεπτομερή νευροψυχολογική αξιολόγηση, ακολούθησε ένα πρόγραμμα γνωστικής αποκατάστασης για κάθε έλλειμμα που διαπιστώθηκε. Στην τρίτη ομάδα δεν πραγματοποιήθηκε κάποια επιπλέον νευροψυχολογική εκτίμηση. Η σύγκριση των τριών ομάδων έγινε στους 4 και 8 μήνες μετά την πρώτη αξιολόγηση. Συνολικά, τα αποτελέσματα δεν έδειξαν σημαντικά οφέλη της παρέμβασης στη διάθεση, στην ποιότητα ζωής, στα υποκειμενικά γνωστικά ελλείμματα και στην αυτονομία. Μπορεί να παρατηρήθηκαν οφέλη σε μεμονωμένους ασθενείς, αλλά όχι στο σύνολο των ασθενών που

υποβλήθηκαν στην παρέμβαση. Βέβαια η θεραπεία δεν ήταν εντατική και το μεγαλύτερο τμήμα της γινόταν στο σπίτι των ασθενών και ήταν δύσκολο να ελεγχθεί η ποικιλία των καταστάσεων όπου εφαρμόστηκε το πρόγραμμα.

Οι Solarì et al (2004), έλεγξαν την αποτελεσματικότητα της επανεκπαίδευσης της μνήμης και της προσοχής σε ασθενείς με ΣΚΠ με τη βοήθεια προγραμμάτων σε Η/Υ. Οι συμμετέχοντες ήταν 82 ασθενείς με ΣΚΠ με υποκειμενικές αιτιάσεις για προβλήματα στη μνήμη και στην προσοχή, η οποία επιβεβαιωνόταν αν οι επιδόσεις τους ήταν κάτω του 80^{ου} εκατοστημορίου σε τουλάχιστον δύο δοκιμασίες της συστοιχίας BRBN. Οι ασθενείς κατανεμήθηκαν τυχαίοποιημένα σε δύο ομάδες, με βάση δύο ξεχωριστές παρεμβάσεις στον Η/Υ: στην πρώτη ομάδα η παρέμβαση γινόταν εξειδικευμένα για τη μνήμη και την προσοχή (πειραματική ομάδα) και στη δεύτερη ομάδα η παρέμβαση αφορούσε στην οπτικοκατασκευαστική ικανότητα και στον οπτικοκινητικό συντονισμό (ομάδα ελέγχου). Οι δύο ομάδες παρακολούθησαν 16 συνεδρίες σε διάστημα 8 εβδομάδων. Επιτυχία των παρεμβάσεων θεωρήθηκε η βελτίωση των επιδόσεων κατά τουλάχιστον 20% σε τουλάχιστον 2 μετρήσεις της BRBN, 8 εβδομάδες μετά την πρώτη αξιολόγηση, πριν την έναρξη των παρεμβάσεων. Τα αποτελέσματα έδειξαν πως οι ασθενείς και των δύο ομάδων παρουσίασαν παρόμοια βελτίωση. Η πειραματική ομάδα είχε σημαντικά καλύτερη επίδοση μόνο στη δοκιμασία σημασιολογικής ροής της BRBN. Το συμπέρασμα λοιπόν, ήταν πως με βάση αυτή την παρέμβαση δεν μπορεί να υποστηριχθεί η αποτελεσματικότητα της εξειδικευμένης, στη μνήμη και στην προσοχή, επανεκπαίδευσης στη ΣΚΠ. Αυτό θα μπορούσε να σημαίνει πως αυτό που έχει σημασία για τη βελτίωση των γνωστικών λειτουργιών είναι η παρέμβαση και όχι το συγκεκριμένο πρόγραμμα θεραπείας. Οι Penner & Kappos (2004) επισημαίνουν πως

η παρέμβαση στην ομάδα ελέγχου δεν ελέγχθηκε ως προς τις εμπλεκόμενες διαδικασίες προσοχής. Ακόμη και τα οπτικοχωρικά έργα χαμηλής πολυπλοκότητας απαιτούν ένα βαθμό προσοχής και συγκέντρωσης. Άρα, η εξάσκηση σε αυτές τις λειτουργίες μπορεί να συμβάλλει στη βελτίωση της επίδοσης σε μετρήσεις όπως το «Symbol Digit Modalities Test» (SDMT) ή το οπτικοχωρικό τεστ μνήμης (SPART). Άλλωστε, οι ασθενείς που συμμετείχαν σε αυτή την έρευνα δεν παρουσίαζαν απαραίτητα γνωστικά ελλείμματα πριν την εφαρμογή του προγράμματος (κάτω από το 80^ο εκατοστημόριο δεν μπορεί να θεωρηθεί ελλειμματική μια επίδοση). Όσο πιο καλή επίδοση έχουμε πριν την παρέμβαση, τόσο μικρότερα περιθώρια για βελτίωση υπάρχουν.

Θετικό αποτέλεσμα γνωστικής παρέμβασης αναφέρουν οι Plohmman et al., (1998). Στη μελέτη τους, ασθενείς με ΣΚΠ εκπαιδεύτηκαν με ένα λογισμικό εξάσκησης της προσοχής σε H/Y (AIXTENT: Sturm et al., 1993). Σύμφωνα με τα αποτελέσματά τους, η εξειδικευμένη γνωστική παρέμβαση έχει θετικότερα αποτελέσματα από μια γενική, μη-εξειδικευμένη, παρέμβαση. Άλλωστε, φάνηκε πως ακόμη και η εξάσκηση σε βασικές λειτουργίες της προσοχής, όπως η εγρήγορση, είναι αποτελεσματική και για πιο πολύπλοκες λειτουργίες της προσοχής όπως είναι η επιλεκτική προσοχή, όπου εκτός από την ακρίβεια της απόκρισης, η ταχύτητα επίσης έχει σημαντική επίδραση στην επίδοση.

Σε μια άλλη μελέτη με τη συμμετοχή πολλών κέντρων (Muller et al., in press) συγκρίθηκαν δύο μέθοδοι αποκατάστασης της προσοχής: 1) ένα εξειδικευμένο ενισχυτικό πρόγραμμα αποκατάστασης σε H/Y και 2) ένα γενικό εργοθεραπευτικό πρόγραμμα. Σε συμφωνία με την έρευνα των Solari et al., (2004), η σύγκριση της επίδοσης πριν και μετά την παρέμβαση δεν υπέδειξε σημαντικές διαφορές μεταξύ των

δύο ομάδων. Εντούτοις, ένα ενδιαφέρον εύρημα αυτής της μελέτης φαίνεται να είναι η διαφορετική ανταπόκριση στην παρέμβαση ανάλογα με την υπολειτουργία της προσοχής. Επίσης, οι Muller et al., υποστήριξαν, ότι η ταχύτητα επεξεργασίας που διαταράσσεται συχνά στη ΣΚΠ ήταν πιο ανθεκτική στην παρέμβαση, ενώ η λιγότερο συχνά διαταραγμένη ακρίβεια των αποκρίσεων ανταποκρινόταν καλύτερα στη θεραπεία.

Ένα πρόγραμμα αποκατάστασης για πολλούς γνωστικούς τομείς αναπτύχθηκε από τους Haupt et al., (1996; 2001) και εφαρμόστηκε σε ασθενείς με ΣΚΠ για 4 μήνες. Τα αποτελέσματα έδειξαν βελτίωση της λειτουργίας της μνήμης για την ομάδα παρέμβασης. Οι ασθενείς με ήπια ως μέτρια γνωστική δυσλειτουργία αναφέρουν επίσης βελτίωση μετά τη θεραπεία. Το όφελος από τη γνωστική εξάσκηση εκφράζεται επιπλέον μέσω συμπεριφορικών δεδομένων. Αντιθέτως, οι ασθενείς με σοβαρή γνωστική δυσλειτουργία δεν παρουσίασαν κάποια βελτίωση. Φαίνεται λοιπόν πως η σοβαρή γνωστική δυσλειτουργία οφείλεται στην αδυναμία δημιουργίας νέων λειτουργικών δικτύων (Winkelmann et al., 2007).

Οι Thomas et al., (2006) συμπεριέλαβαν στη συστηματική έρευνά τους διαφορετικές ψυχολογικές παρεμβάσεις για τη ΣΚΠ, από 16 σχετικές έρευνες. Σίγουρα δεν μπορούμε να καταλήξουμε σε ένα μοναδικό συμπέρασμα εξαιτίας της ποικιλομορφίας των παρεμβάσεων. Πέρα από τη σημασία της γνωστικής αποκατάστασης, αναφέρονται στη σημασία της Γνωστικής Συμπεριφορικής Θεραπείας για την προσαρμογή των ασθενών και την αντιμετώπιση της νόσου. Άλλωστε, αυτή η μέθοδος θεωρείται αποτελεσματική και για την αντιμετώπιση της κατάθλιψης στη ΣΚΠ (Thomas et al., 2006).

Τα ευρήματα από τις παραπάνω μελέτες έχουν μεγάλη σημασία για την ανάπτυξη νέων εργαλείων και την εφαρμογή στρατηγικών αποκατάστασης. Η εκτίμηση της γνωστικής επανεκπαίδευσης/αποκατάστασης είναι δύσκολη και η σύγκριση μεταξύ διαφορετικών μελετών είναι αδύνατη εξαιτίας της μεγάλης ανομοιογένειας στο μέγεθος των δειγμάτων, στη σύνθεση των δειγμάτων τόσο των ασθενών (πορεία της νόσου, σοβαρότητα της γνωστικής δυσλειτουργίας) όσο και των ομάδων ελέγχου, στην επιλογή των μεθόδων γνωστικής παρέμβασης, στις μετρήσεις που αξιολογούνται πριν και μετά τις παρεμβάσεις. Παρά τους παραπάνω μεθοδολογικούς περιορισμούς, φαίνεται πως οι γνωστικές παρεμβάσεις είναι χρήσιμες για τους ασθενείς με ΣΚΠ, είτε είναι εξειδικευμένες σε ορισμένους τομείς είτε όχι. Αυτό το αρχικό εύρημα πρέπει να δώσει την ώθηση να συνεχίσουμε με νέες έρευνες γνωστικής αποκατάστασης, εστιάζοντας στην ανάπτυξη εργαλείων για την εξάσκηση, αλλά και των κατάλληλων νευροψυχολογικών μετρήσεων εκτίμησης των αποτελεσμάτων των παρεμβάσεων. Αυτό θα επέτρεπε τη σύγκριση μεταξύ των διαφορετικών μελετών και θα βελτιώνε την κατανόηση για την αποτελεσματικότητα της γνωστικής αποκατάστασης στη ΣΚΠ. Το f-MRI εμφανίζεται ως ένα εν δυνάμει εργαλείο για την οπτικοποίηση και επιβεβαίωση των αποτελεσμάτων (Penner & Karpos, 2006).

fMRI, εγκεφαλική πλαστικότητα και γνωστική αποκατάσταση.

Οι μελέτες με fMRI αναδεικνύουν αυθόρμητες διεργασίες λειτουργικής αναδιοργάνωσης του ΣΚΠ εγκεφάλου. Αν αυτοί οι μηχανισμοί είναι τόσο ισχυροί ώστε να κρατήσουν τις συμπεριφορικές επιδόσεις των ασθενών σε υψηλά επίπεδα,

τότε θα ήταν ενδιαφέρον να χρησιμοποιηθούν αυτοί οι μηχανισμοί για τη γνωστική αποκατάσταση. Σύμφωνα με αυτό το σκεπτικό, θα πρέπει να αναγνωριστούν για κάθε ασθενή οι γνωστικές λειτουργίες που βασικά έχουν επηρεαστεί από τη νόσο, να συνθέσουμε μια διαδικασία εξάσκησης για αυτές τις λειτουργίες, ώστε να διεγερθούν εναλλακτικές οδοί από το πρόγραμμα εξάσκησης και έτσι να βελτιωθεί και η γνωστική λειτουργία (Penner et al., 2006). Η γνωστική αποκατάσταση λοιπόν, μπορεί να θεωρηθεί ως παρέμβαση που στοχεύει σε αλλαγές σε συγκεκριμένα νευρωνικά κυκλώματα. Βέβαια, αν και αρκετές απεικονιστικές μελέτες παρέχουν κάποιες καλές ενδείξεις για τους μηχανισμούς επανάκτησης και πλαστικότητας στη ΣΚΠ, ακόμα δεν υπάρχουν τα κατάλληλα εργαλεία για την αξιολόγηση των αποτελεσμάτων ενός προγράμματος γνωστικής αποκατάστασης (Penner & Karpos, 2006). Οι μελέτες που διερευνούν τη γνωστική αποκατάσταση της ΣΚΠ είναι ακόμα λίγες και τα αποτελέσματα δύσκολα συγκρινόμενα, αφού διαφέρουν κάθε φορά ανάλογα με τις τεχνικές εξάσκησης, αλλά και τα εργαλεία αξιολόγησης.

Οι Penner et al., (2006) προσπαθούν να καθιερώσουν το fMRI ως ένα εργαλείο αξιολόγησης της γνωστικής αποκατάστασης. Επιχειρηματολογούν ξεκινώντας με την παραδοχή πως αν η γνωστική αποκατάσταση θεωρηθεί ως μια διαδικασία επαγωγής διεργασιών πλαστικότητας στον εγκέφαλο, τότε το fMRI είναι χρήσιμο για την επιβεβαίωση αυτής της διαδικασίας. Πραγματοποίησαν δύο πιλοτικές μελέτες για να εξακριβώσουν αν η εξάσκηση της προσοχής με πρόγραμμα ασκήσεων σε Η/Υ επιφέρει αλλαγές στη λειτουργική οργάνωση του εγκεφάλου. Οι 11 ασθενείς που συμμετείχαν κατηγοριοποιήθηκαν ως προς διαφορετικές διαδικασίες της προσοχής σε ασθενείς με ήπια ή σοβαρή διαταραχή και ακολούθησαν ένα πρόγραμμα εξάσκησης για 3 με 4 εβδομάδες με ένα ειδικό λογισμικό με ασκήσεις

επιλεκτικής προσοχής. Μετά το διάστημα αυτό οι ασθενείς επανεξετάστηκαν και συμπεριφορικά με νευροψυχολογικές μετρήσεις και με εξέταση fMRI. Το μετά την εκπαίδευση fMRI και στις δύο ομάδες ασθενών έδειξε επιπρόσθετα ενεργοποίηση σε σχέση με το πριν την εκπαίδευση 3 δομών που σχετίζονται με την προσοχή: ο οπίσθιος φλοιός του προσαγωγείου, το προτείχισμα και η ραχιαία μετωπιαία έλικα. Αυτές οι δομές θεωρείται πως έχουν εξειδικευμένες λειτουργίες στο δίκτυο της προσοχής, όπως στην εστίαση και στην αναστολή (Von Zerssen et al., 2001), στην εναλλαγή της προσοχής και στην αλλαγή έργου (Dove et al., 2000; Krause et al., 1999; Nagahama et al., 1999) και στην επιλογή δράσης (Passingham et al., 1993). Η βελτίωση στην επίδοση των ασθενών σε σχέση με την ενεργοποίηση επιπλέον εξειδικευμένων στην προσοχή περιοχών είναι μια ένδειξη, αν και τα αποτελέσματα είναι περιορισμένα για να γενικευτούν, πως η γνωστική αποκατάσταση σε συνδυασμό με fMRI μπορεί να διευκολύνει στην κατανόηση, αλλά και στη διαχείριση των μηχανισμών πλαστικότητας. Σε μια άλλη μελέτη (Draganski et al., 2004), όπου η παρέμβαση διήρκησε περισσότερο (3 μήνες) παρατηρήθηκαν στη συμβατική μαγνητική τομογραφία ακόμα και δομικές αλλαγές στη φαιά ουσία.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

9. Ο ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ ΚΑΙ ΟΙ ΥΠΟΘΕΣΕΙΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ.

Τα γνωστικά ελλείμματα είναι από τα συχνότερα σε εμφάνιση συμπτώματα της ΣΚΠ (30-70%) και επηρεάζουν σημαντικά τη λειτουργικότητα των νέων ασθενών στους οποίους κυρίως εμφανίζεται η νόσος. Εντούτοις, μέχρι στιγμής δεν χορηγείται συγκεκριμένη φαρμακευτική αγωγή για αυτά τα συμπτώματα και ελάχιστες είναι όπως είδαμε οι μελέτες για Γνωστική Νευροψυχολογική Αποκατάσταση, με αμφιλεγόμενα αποτελέσματα. Ως εκ τούτου, κρίνεται απαραίτητο να τεθούν κάποιες θεωρητικές βάσεις στις οποίες θα μπορούν να στηριχθούν εξειδικευμένες θεραπευτικές παρεμβάσεις.

Ο βασικός στόχος αυτής της μελέτης είναι η διευκρίνιση της ΣΚΠ-τύπου γνωστικής δυσλειτουργίας και των ενδεχόμενων διαφορετικών προτύπων γνωστικής δυσλειτουργίας ασθενών με σκλήρυνση κατά πλάκας με όρους της Γνωσιακής Επιστήμης. Στην προσπάθεια διερεύνησης των γνωστικών ελλειμμάτων που παρατηρούνται στη ΣΚΠ θα κινηθούμε παράλληλα σε δύο επίπεδα. Το πρώτο επίπεδο περιλαμβάνει τις αναλύσεις των νευροψυχολογικών μετρήσεων στο δικό μας δείγμα ασθενών, σε συνάρτηση με τις δημογραφικές και κλινικές μεταβλητές. Το δεύτερο περιλαμβάνει το συνδυασμό τους με τα βιβλιογραφικά δεδομένα για περαιτέρω κατανόηση της ΣΚΠ-τύπου γνωστικής δυσλειτουργίας και των τυχόν παραλλαγών που θα μας οδηγούσαν στα διάφορα πρότυπα, τα οποία αναφέρονται σε σχετικές μελέτες.

Η επικρατούσα άποψη υποστηρίζει την ύπαρξη ενός πρωταρχικού γνωστικού ελλείμματος όπως αυτό της ταχύτητας επεξεργασίας, που σχετίζεται κυρίως με

υποφλοιώδεις βλάβες. Προτείνουμε μια εναλλακτική επεξηγηματική προσέγγιση η οποία βασίζεται σε ελλείμματα στη μνήμη εργασίας και στις επιτελικές λειτουργίες ευρύτερα (βλέπε Κεφ. 7). Βασιζόμενοι σε μια συστοιχία δοκιμασιών, η οποία είναι εφικτό να χορηγείται στους περισσότερους ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας, θα προσπαθήσουμε να κάνουμε τη μετάβαση από την κλινική πραγματικότητα στην ερμηνεία των επιδόσεων των ασθενών με γνωσιακά μοντέλα. Η συστοιχία των δοκιμασιών που επιλέξαμε περιλαμβάνει τις δοκιμασίες της «Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests» (BRBN: Rao et al., 1991) και το Stroop (Stroop Color-Word Interference Test: Stroop, 1935). Η αναλυτική περιγραφή της συστοιχίας ακολουθεί στο Κεφάλαιο 10.4. Η δομική εγκυρότητα αυτής της συστοιχίας των δοκιμασιών θα ελεγχθεί για πρώτη φορά και αναμένουμε πως οι συνιστώσες που θα προκύψουν θα συμβάλλουν στην καλύτερη κατανόηση των γνωστικών ελλειμμάτων στη σκλήρυνση κατά πλάκας. Επίσης, θα γίνει παράλληλη σύγκριση όλων των τύπων των ασθενών με βεβαία σκλήρυνση κατά πλάκας μαζί με τους ασθενείς με κλινικά μεμονωμένο σύνδρομο, ώστε να διευκρινίσουμε ποια γνωστικά ελλείμματα παρουσιάζονται από τα πρώτα στάδια της νόσου.

Ο κύριος προβληματισμός για να γίνει αποδεκτή η παραδοχή της επικρατούσας άποψης για το επίπεδο της ταχύτητας επεξεργασίας ως πρωταρχικού γνωστικού ελλείμματος στη ΣΚΠ πηγάζει από την έλλειψη, στη σχετική βιβλιογραφία, ενός ορισμού που θα διαχώριζε αυτή την έννοια από άλλες σχετικές (π.χ. προσοχή, επιτελικές λειτουργίες). Εξάλλου, η διάκριση μεταξύ αισθητηριακό-κινητικής (περιφερειακής) και γνωστικής (κεντρικής) επεξεργασίας (Cerella, 1985; Myerson et al., 2003) δεν είναι εύκολο να προσδιοριστεί με τις νευροψυχολογικές μετρήσεις, εφόσον το έργο που προτείνεται στους συμμετέχοντες είναι πάντα έκδηλο

(ρητό) και εμπλέκεται κάποια διαδικασία επιλογής δράσης (action selection) ακόμα και σε ένα απλό έργο ταχύτητας αντίδρασης (Barkley, 1996). Αλλωστε η υπόθεση του Kail (1998) περί γενικευμένης επιβράδυνσης στη ΣΚΠ, εφόσον η επιβράδυνση οφείλεται στην απομυελίνωση, είναι δύσκολο να επιβεβαιωθεί, αφού προϋποθέτει ότι οι ασθενείς με ΣΚΠ και γνωστικές διαταραχές θα παρουσιάζουν ελλείμματα σε όλες τις δοκιμασίες που απαιτούν ταχύτητα επεξεργασίας. Γενικά, η ταχύτητα επεξεργασίας δεν είναι μία καθορισμένη θεωρητική έννοια, αφού δεν υπάρχουν στις διάφορες νευροψυχολογικές δοκιμασίες προκαθορισμένες ενδείξεις και μέσω αυτών δεν αξιολογείται κάποιος γνωστός μηχανισμός ταχύτητας επεξεργασίας (χαμηλές συσχετίσεις με άλλες μετρήσεις) (Deary et al., 2000).

Από την άλλη πλευρά, η ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών (ΤΕΠ) δεν μπορεί ούτε και να διαψευστεί από τα αποτελέσματα των νευροψυχολογικών μετρήσεων. Απλά, στην παρούσα μελέτη, θεωρείται πως η ΤΕΠ είναι ένα επίπεδο ανάλυσης των διαταραχών στη ΣΚΠ, το οποίο δεν μπορεί να συμβάλλει στην περαιτέρω κατανόηση των γνωστικών δυσλειτουργιών στη ΣΚΠ και στην αντιμετώπιση τους, αλλά πρόκειται για μια αναγωγή σύμφωνα με την οποία οι απομυελινωτικές βλάβες συνεπάγονται διαταραχές στην ταχύτητα επεξεργασίας. Ακόμα και αν αυτή η αναγωγή ισχύει, οι απεικονιστικές μέθοδοι διαπιστώνουν στη ΣΚΠ και φλοιώδεις βλάβες πέραν των υποφλοιωδών.

Η μνήμη εργασίας είναι ένας ευρύτερος όρος της γνωστικής νευροψυχολογίας, που εμπλέκει περισσότερες διαδικασίες. Ένας βασικός λόγος που ελέγχουμε μοντέλα της μνήμης εργασίας για την επεξήγηση των δεδομένων μας στη ΣΚΠ-τύπου νοητική δυσλειτουργία είναι ότι θεωρείται ένας μικρόκοσμος στο πεδίο της νόησης (Miyake & Shah, 1999) και ως ένας όρος που μπορεί να συμβάλει στην

ανάπτυξη ενοποιητικών θεωριών της νόησης στο πλαίσιο της Γνωσιακής Επιστήμης. Στην παρούσα μελέτη αναμένουμε να αναδειχθούν ένα ή περισσότερα πρότυπα γνωστικής δυσλειτουργίας στη ΣΚΠ, τα οποία να μπορούν να ερμηνευτούν με βάση ενός κοινού υποκείμενου μηχανισμού μνήμης εργασίας ή διαφορετικών διαδικασιών αυτής πιθανά και σε συνάρτηση με τις επιτελικές λειτουργίες. Τίθεται επίσης το ερώτημα αν υπάρχουν ελλείμματα σε διακριτές διαδικασίες της δηλωτικής μνήμης ή αν τα ελλείμματα στις μετρήσεις της δηλωτικής μνήμης είναι συνέπεια των ελλειμμάτων της μνήμης εργασίας. Παρακάτω παραθέτονται αναλυτικά οι υποθέσεις.

Οι υποθέσεις εργασίας.

Υποθέσεις 1 : Ελέγχονται οι σχέσεις μεταξύ των επιδόσεων στις νευροψυχολογικές δοκιμασίες ασθενών και ομάδας ελέγχου και δημογραφικών μεταβλητών (φύλο, ηλικία, εκπαίδευση). Αναμένεται αρνητική συσχέτιση της ηλικίας με τις επιδόσεις όπως συμβαίνει για τις περισσότερες νευροψυχολογικές μετρήσεις στον υγιή πληθυσμό, δηλαδή όσο μεγαλύτερες οι ηλικίες, τόσο μικρότερες οι επιδόσεις. Θετικές αναμένονται οι συσχετίσεις των επιδόσεων με τα έτη της εκπαίδευσης, δηλαδή τα περισσότερα έτη εκπαίδευσης θα συνδέονται με υψηλότερες επιδόσεις. Όσον αφορά στους ασθενείς εξετάζονται επιπλέον οι σχέσεις των επιδόσεων στις νευροψυχολογικές δοκιμασίες με ορισμένες κλινικές μεταβλητές όπως η φυσική αναπηρία, η διάρκεια της νόσου και η ηλικία έναρξης αυτής, αλλά και η διάθεση των ασθενών. Οι συσχετίσεις των επιδόσεων των ασθενών στις νευροψυχολογικές μετρήσεις με τις κλινικές μεταβλητές αναμένονται αρνητικές, εφόσον όπως είδαμε στο Κεφ. 5 θεωρούνται επιβαρυντικοί παράγοντες και ως προς τις νοητικές λειτουργίες. Όσον αφορά στις συσχετίσεις μεταξύ των δεικτών από διαφορετικές δοκιμασίες, αναμένονται χαμηλές έως μέτριες εφόσον υποθέτουμε πως κάθε δοκιμασία ερευνά εν μέρει τουλάχιστον διαφορετικές γνωστικές δοκιμασίες. Οι συσχετίσεις μεταξύ των δεικτών των ίδιων δοκιμασιών αναμένονται υψηλές, εφόσον θεωρούμε πως οι μεμονωμένες μετρήσεις εκτιμούν παρόμοιες δομές και ο βασικός υποκείμενος μηχανισμός είναι κοινός (Boringa et al, 2001).

Υποθέσεις 2: Διερευνούμε σε πόσες συνιστώσες μπορούν να διακριθούν οι μετρήσεις που προκύπτουν από τη συστοιχία δοκιμασιών, εφόσον συχνά ακόμα και για δοκιμασίες που χρησιμοποιούνται ευρέως, παρατηρείται ανομοιογένεια στο τι γνωστικές διαδικασίες εκτιμούν σε διαφορετικές ομάδες ασθενών. Για τη συγκεκριμένη συστοιχία δοκιμασιών δεν υπάρχει αντίστοιχη έρευνα εξαγωγής συνιστωσών, ώστε να μπορούμε να κάνουμε υποθέσεις για το ποιες γνωστικές διαδικασίες μπορεί να εμπλέκονται σε κάθε δοκιμασία και αν προκύπτουν ξεχωριστές συνιστώσες στους ασθενείς από ότι στους μάρτυρες. Πιο συγκεκριμένα:

- Ελέγχουμε αν οι μετρήσεις της δηλωτικής μνήμης αποτελούν ξεχωριστή συνιστώσα και αν ναι αν όλες συμπεριλαμβάνονται στην ίδια συνιστώσα, η οποία θα αντανakλούσε τη λειτουργία της μνήμης, ή αν θα υπήρχε διάκριση σε σχέση με το είδος της εισερχόμενης πληροφορίας σε συνιστώσες λεκτικής και οπτικοχωρικής μνήμης. Υπάρχει βέβαια και η περίπτωση σύμφωνα με τους Gaudino et al., (2001), οι μετρήσεις της εκμάθησης να αποτελούν συνιστώσα ξεχωριστή από τις μετρήσεις της καθυστερημένης ανάκλησης.
- Όσον αφορά στη δοκιμασία σημασιολογικής λεκτικής ροής το ερώτημα που προκύπτει είναι αν αντιστοιχεί σε μια συνιστώσα με μετρήσεις που θεωρούνται πως εκτιμούν τις επιτελικές λειτουργίες. Υπάρχει ωστόσο το ενδεχόμενο επειδή πρόκειται για σημασιολογική λεκτική ροή να απαιτείται πέρα των διαδικασιών ενεργούς αναζήτησης και άθικτο σημασιολογικό δίκτυο, οπότε και θα ανήκει στην ίδια συνιστώσα με τις μετρήσεις της λεκτικής μνήμης. Τέλος, είναι δυνατό να μην ανήκει σε καμιά συνιστώσα όπως και στη μελέτη των Benedict et al. (2006) για μια άλλη συστοιχία

δοκιμασιών, γεγονός που πιθανά θα σήμαινε ότι είναι το μοναδικό έργο που εκτιμά κυρίως το λόγο.

- Οι επιτελικές μετρήσεις υποθέτουμε ότι θα μπορεί να διακρίνονται σε διαφορετικές συνιστώσες, όπου θα μπορούσε να διακρίνεται μια συνιστώσα της ταχύτητας επεξεργασίας πληροφοριών για τις χρονομετρούμενες μετρήσεις.
- Αναμένουμε επιπλέον πως οι συνιστώσες που θα προκύψουν θα συμβάλλουν στην ερμηνεία των αποτελεσμάτων με όρους μνήμης εργασίας. Διάκριση μπορεί να γίνει και σε σχέση με το αν οι μηχανισμοί της μνήμης εργασίας που εμπλέκονται στις δοκιμασίες αφορούν στο οπτικό επικουρικό σύστημα (οπτικοχωρικό σημειωματάριο) ή στο ακουστικό (φωνολογικό μηχανισμό), οπότε θα μπορούσαν να γίνουν υποθέσεις για ελλείμματα στα επικουρικά συστήματα. Μια άλλη διάκριση θα μπορούσε να αναδεικνύει διαφορετικές πτυχές του επιτελικού κέντρου (π.χ. νοητική εκκίνηση και ικανότητα αναστολής και επιλεκτικής προσοχής).

Υποθέσεις 3: Στη συνέχεια, υποθέτουμε πως η ΣΚΠ-τύπου γνωστική δυσλειτουργία, όπως αυτή περιγράφεται από τη σύντομη συστοιχία δοκιμασιών, θα διαφοροποιείται ανάλογα με τον κλινικό τύπο της νόσου. Η σύγκριση των επιδόσεων στις διάφορες μετρήσεις μεταξύ των διαφορετικών υποομάδων των ασθενών θα δείξει αν υπάρχουν πρότυπα δυσλειτουργίας ξεχωριστά για κάθε τύπο ή αν απλά διαφοροποιούνται η διαλείπουσα μορφή έναντι της ‘χρόνιας προϊούσας μορφής’ (ΠΠ, ΔΠ) ή ακόμα οι μορφές με ‘έναρξη κατά ώσεις’ (ΕΥ, ΔΠ) έναντι της πρωτοπαθώς προϊούσας μορφής.

Επίσης, πιθανά να αναδειχθούν τα γνωστικά ελλείμματα που εμφανίζονται από τα πρώτα στάδια της νόσου ακόμα και σε ασθενείς με κλινικά μεμονωμένο σύνδρομο.

10. ΜΕΘΟΔΟΣ (Α)

10.1. Συμμετέχοντες.

Όλοι οι ασθενείς με ΣΚΠ (N=282) που συμμετείχαν στη μελέτη παρακολουθούνται τακτικά στο Ειδικό Εξωτερικό Ιατρείο Απομυελινωτικών Νόσων της Α Νευρολογικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών ή νοσηλεύτηκαν στο αντίστοιχο τμήμα του Αιγινήτειου Νοσοκομείου την περίοδο από τον Νοέμβριο του 2004 έως τον Δεκέμβριο του 2008. Για να συμπεριληφθούν στη μελέτη οι ασθενείς έπρεπε να πληρούν τα κριτήρια McDonald et al (2001) για τη διάγνωση της ΣΚΠ. Σύμφωνα με αυτά, οι ασθενείς ταξινομήθηκαν σε έναν από τους τρεις βασικούς τύπους πορείας της νόσου (ΕΥ: διαλείπουσα, ΠΠ: πρωτοπαθώς προϊούσα, ΔΠ: δευτεροπαθώς προϊούσα). Οι ασθενείς με μονοσυμπτωματική προσβολή του ΚΝΣ (ΜΣ), σύμφωνα πάντα με τα ίδια κριτήρια, συμπεριλήφθηκαν και αποτέλεσαν τον τέταρτο τύπο για τη συγκεκριμένη μελέτη. Από τους 282 ασθενείς αποκλείστηκαν 50 από τις αναλύσεις. Τα κριτήρια αποκλεισμού ήταν τα εξής: 1) νέα ώση τουλάχιστον 4 εβδομάδες πριν την αξιολόγηση, 2) ασαφές ιστορικό ή αβεβαιότητα της διάγνωσης, 3) αδύνατη η εξέταση με τις συγκεκριμένες μετρήσεις επειδή υπήρχε ήδη μεγάλη νοητική έκπτωση (MMSE<25), 4) σοβαρή αναπηρία (EDSS>7), 5) μειωμένη οπτική οξύτητα, 6) σοβαρή ψυχιατρική διαταραχή, 7) ατελής εξέταση λόγω υπερβολικού άγχους του ασθενούς, 8) η ελληνική γλώσσα δεν ήταν μητρική και 9) ηλικία κάτω των 18 ετών. Το τελικό δείγμα περιλάμβανε 232 ασθενείς: 82 άνδρες (35,3%) και 150 γυναίκες (64,7%).

Εκτός από τους ασθενείς, επιλέχθηκαν και 60 μάρτυρες από την κοινότητα (25 άνδρες (41,7%) και 35 γυναίκες (58,3%)). Το δείγμα περιλάμβανε συμμετέχοντες που να έχουν όσο το δυνατό κοινά δημογραφικά χαρακτηριστικά με όλες τις υποομάδες των ασθενών. Μια σύντομη συνέντευξη προηγήθηκε της νευροψυχολογικής εξέτασης, ώστε να αποκλειστούν οι εθελοντές που τυχόν είχαν ιστορικό ψυχιατρικής ή νευρολογικής νόσου, μαθησιακές δυσκολίες, κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις, καρδιακές παθήσεις, αλκοολισμού ή χρήσης ουσιών. Όλοι είχαν ως μητρική τους γλώσσα την Ελληνική και φυσιολογική οπτική οξύτητα.

10.2. Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά.

Το ιατρικό ιστορικό ελήφθη και η αναλυτική νευρολογική εξέταση έγινε από εξειδικευμένους νευρολόγους. Δημογραφικά στοιχεία (ηλικία, φύλο, εκπαίδευση), καθώς και κάποια κλινικά στοιχεία όπως η διάρκεια της νόσου και η ηλικία έναρξης της νόσου βάσει του ιστορικού, λαμβάνονταν υπόψη στις αναλύσεις.

Η φυσική αναπηρία υπολογίστηκε με τη χρήση της κλίμακας EDSS (Expanded Disability Status Scale: Kurtzke, 1983) για τη χρονική περίοδο μέσα στην οποία έγινε η νευροψυχολογική εκτίμηση. Η εξέταση των ασθενών έγινε εκτός υποτροπής, μετά 3 μήνες τουλάχιστον από την τελευταία ώση (Hogh et al., 2000). Ο βαθμός αναπηρίας στην κλίμακα EDSS, καθορίζεται από τα ευρήματα της αντικειμενικής νευρολογικής εκτίμησης και της αξιολόγησης της βάδισης του ασθενούς. Η κλίμακα EDSS αποτελεί την ευρύτερα χρησιμοποιούμενη κλίμακα εκτίμησης αναπηρίας στη ΣΚΠ (Sharrack & Hughes, 1996). Λαμβάνει τιμές από 0.0 (κανένα αντικειμενικό εύρημα) έως 10.0 (θάνατος από ΣΚΠ) και αποτελείται από

συνολικά 20 βαθμίδες που αντιπροσωπεύουν προοδευτικά αυξανόμενο νευρολογικό έλλειμμα ή αναπηρία (0.0, 1.0, 1.5, 2.0 κ.ο.κ μέχρι το 10.0). Η ποσοτικοποίηση της αντικειμενικής νευρολογικής εξέτασης βασίζεται στα ευρήματα 8 λειτουργικών συστημάτων (πυραμιδικό, παρεγκεφαλιδικό, στελεχιαίο, νοητικό, ουροποιητικό, αισθητικό, οπτικό και 'άλλες λειτουργίες') λαμβάνοντας έναν βαθμό από 0 έως 5 ή 6 σε καθένα από αυτά. Με βάση το συνδυασμό των βαθμών στα διάφορα λειτουργικά συστήματα προσδιορίζεται η κλίμακα EDSS από 0.0 έως 3.5. Για τους ασθενείς με αναπηρία στη βάδιση η EDSS υπολογίζεται με βάση τη μέγιστη απόσταση που μπορούν να βαδίσουν χωρίς διακοπή (500, 300, 200 ή 100 μέτρα) και λαμβάνει τιμές 4.0, 4.5, 5.0 και 5.5 αντίστοιχα. Όταν απαιτείται ετερόπλευρη ή αμφοτερόπλευρη στήριξη για τη βάδιση ο βαθμός στην EDSS τοποθετείται στο 6.0 ή 6.5 αντίστοιχα, ενώ όταν οι ασθενείς είναι καθηλωμένοι σε αναπηρικό αμαξίδιο λαμβάνουν τιμές 7.0 ή 7.5. Για τους ασθενείς που είναι καθηλωμένοι στο κρεβάτι ο βαθμός EDSS ορίζεται ως 8.0 ή 8.5.

10.3. Αξιολόγηση της κατάθλιψης και της γενικής νοητικής κατάστασης.

Η ψυχική διάθεση 160 ασθενών εκτιμήθηκε με τη μεταφρασμένη στα ελληνικά κλίμακα κατάθλιψης του Beck (Beck Depression Inventory (BDI): Beck, 1961). Η κλίμακα συμπληρώνεται από τον ίδιο τον ασθενή. Η BDI αποτελείται από 21 ερωτήσεις, οι οποίες βαθμολογούνται η καθεμιά από 0-3. Στη συνέχεια, υπολογίζεται το συνολικό άθροισμα, το οποίο αυξάνει ανάλογα με το πλήθος και τη σοβαρότητα των καταθλιπτικών συμπτωμάτων. Οι βαθμοί από 0-10 αντιστοιχούν σε απουσία

κατάθλιψης, από 11-17 σε ήπιας μορφής κατάθλιψη, 18-23 σε μέτριας μορφής και πάνω από 23 σε βαριάς μορφής κατάθλιψη.

Επιπρόσθετα, σε 148 ασθενείς χορηγήθηκε η ανιχνευτική κλίμακα MMSE (Mini Mental State Examination: Folstein et al., 1975), η οποία είναι κλινικά πολύ δημοφιλής κυρίως λόγω της ευκολίας και συντομίας στη χορήγηση και στη βαθμολόγηση. Εξετάζεται ο προσανατολισμός, η λεκτική μνήμη, η προσοχή-ικανότητα υπολογισμών, η επανάληψη και κατονομασία, η γραφή και η κατασκευαστική ικανότητα των ασθενών και η βαθμολογία κυμαίνεται από το 0 έως το 30.

10.4. Περιγραφή του δείγματος.

Οι διαφορές μεταξύ των ομάδων ως προς τα δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά αναλύθηκαν με τη μέθοδο ανάλυσης διακύμανσης ('one-way ANOVA': SPSS 13.0; Chicago IL) για τις μεταβλητές σε κλίμακα (ηλικία, χρόνια εκπαίδευσης, διάρκεια νόσου, δείκτης κατάθλιψης BDI, MMSE), με Mann-Whitney U τεστ για ανεξάρτητα δείγματα για την ιεραρχική κλίμακα EDSS και Pearson χ^2 τεστ για τη δυωνυμική μεταβλητή φύλου.

Τα δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά των ομάδων των ασθενών και της ομάδας ελέγχου παρουσιάζονται στον Πίνακα 10.1. Οι μάρτυρες και οι ασθενείς με κλινικά μεμονωμένο σύνδρομο (ΜΣ) είναι νεότεροι από τους ασθενείς με πρωτοπαθώς προϊούσα (ΠΠ) και δευτεροπαθώς προϊούσα (ΔΠ) πορεία της νόσου. Οι διαφορές μεταξύ των υποομάδων στην κατανομή των φύλων και στα έτη εκπαίδευσης δεν είναι στατιστικά σημαντικές. Οι διαφορές που παρατηρούνται είναι

συμβατές με τον ορισμό των διαφορετικών κλινικών τύπων. Πιο συγκεκριμένα, οι ασθενείς με διαλείπουσα μορφή (ΕΥ) και με κλινικά μεμονωμένο σύνδρομο (ΜΣ) έχουν μικρότερο βαθμό στην κλίμακα φυσικής αναπηρίας (EDSS) από τους ασθενείς με χρόνια προϊούσα πορεία της νόσου (ΠΠ, ΔΠ), καθώς και οι ασθενείς με πρωτοπαθώς προϊούσα (ΠΠ) από τους ασθενείς με δευτεροπαθώς προϊούσα (ΔΠ). Η διάρκεια της νόσου είναι μεγαλύτερη στην υποομάδα των ασθενών με ΔΠ σε σχέση με τις υπόλοιπες υποομάδες (ΕΥ, ΠΠ, ΜΣ). Επίσης, οι ασθενείς με κλινικά μεμονωμένο σύνδρομο (ΜΣ) έχουν σημαντικά μικρότερη διάρκεια νόσου σε σχέση με τις άλλες ομάδες ασθενών, όπως αυτό είναι αναμενόμενο. Η ηλικία έναρξης της νόσου διαφοροποιείται στην ομάδα των ασθενών με ΠΠ ΣΚΠ σε σχέση με όσους έχουν διαλείπουσα μορφή ή ΔΠ πορεία. Οι ασθενείς με ΠΠ εμφάνισαν τη νόσο σε μεγαλύτερη ηλικία από τους ασθενείς με ΔΠ και ΕΥ. Σε μεγαλύτερη ηλικία παρουσιάζουν συμπτώματα οι ασθενείς με ΜΣ σε σχέση με τους ασθενείς με ΕΥ και ΔΠ.

Η γενική νοητική κατάσταση 148 ασθενών όπως αυτή εκτιμήθηκε από το MMSE δεν παρουσιάζει στατιστική διαφορά μεταξύ των διαφορετικών υποομάδων, για αυτό δεν αναλύθηκε περαιτέρω. Άλλωστε δεν θεωρείται ευαίσθητο εργαλείο για τη διάγνωση γνωστικών ελλειμμάτων στη ΣΚΠ (Rogers & Panegyres, 2007; Swirsky-Sacchetti et al., 1992).

Όσον αφορά στην κλίμακα Beck (BDI), παρατηρείται μια προοδευτική αύξηση του δείκτη κατάθλιψης σε σχέση με τη διάρκεια και τη βαρύτητα της νόσου (Πίνακα 10.1). Λιγότερα συμπτώματα κατάθλιψης παρατηρούνται στους ασθενείς με ΜΣ και αυξάνονται σταδιακά (ΜΣ<ΕΥ<ΠΠ<ΔΠ). Εντούτοις, οι διαφορές είναι

στατιστικά σημαντικές μόνο για τους ασθενείς με ΔΠ που έχουν μεγαλύτερες τιμές στο δείκτη BDI σε σχέση με τους ασθενείς με ΕΥ και με ΜΣ.

Πίνακας 10.1: Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά των ομάδων των ασθενών και της ομάδας ελέγχου και βαθμοί MMSE και BDI των ασθενών.

	Μάρτυρες	EY **	ΠΠ **	ΔΠ **	ΜΣ **	Σημαντικές διαφορές *
N	60	130	30	30	42	
Ηλικία(έτη)	37,98(12,34)	35,20(8,93)	43,74(10,14)	44,23(8,49)	34,63(8,34)	EY<ΠΠ, ΔΠ, ΜΣ<ΠΠ,ΔΠ
Εκπαίδευση (έτη)	15,06(3,52)	13,80(2,86)	13,00(2,88)	13,55(3,34)	13,38(3,10)	NS
Φύλο (Α/Γ)%	41,7/58,3	34,4/65,6	35,3/64,7	47,5/54,3	40,3/59,5	NS
EDSS (βαθμός)		1,70(1,42)	3,72(1,46)	5,31(1,49)	1,29(1,13)	EY, ΜΣ<ΠΠ, ΔΠ, ΠΠ<ΔΠ
Έναρξη της νόσου (έτη)		28,12(8,66)	39,21(11,06)	26,91(7,34)	34,05(8,03)	ΠΠ>EY, ΔΠ, ΜΣ>EY, ΔΠ
Διάρκεια της νόσου (έτη)		6,63(5,36)	5,19(4,56)	17,01(7,93)	0,91(1,4)	ΜΣ<EY, ΠΠ, ΔΠ, ΔΠ>EY, ΠΠ, ΜΣ
MMSE (βαθμός)**		28,08(2,60)	28,10(2,47)	27,28(2,57)	28,23(1,79)	NS
BDI (βαθμός)**		10,72(8,51)	12,63(8,62)	17,29(8,20)	6,90(8,47)	ΔΠ> EY, ΜΣ

* οι τιμές είναι μέσοι όροι (τυπικές αποκλίσεις) - one-way ANOVA και post hoc για την ηλικία, την εκπαίδευση, την ηλικία έναρξης, τη διάρκεια της νόσου, το MMSE και την Beck ($p<0,05$), Mann-Whitney U test για το EDSS, Pearson χ^2 για το φύλο.

**EY = διαλείπουσα μορφή, ΠΠ = πρωτοπαθώς προϊούσα, ΔΠ = δευτεροπαθώς προϊούσα, ΜΣ = μεμονωμένο κλινικό σύνδρομο, MMSE = Mini Mental State Examination, BDI = Beck Depression Inventory.

10.5. Νευροψυχολογικές δοκιμασίες.

Οι ασθενείς όλων των τύπων ΣΚΠ εξετάστηκαν με μια σύντομη νευροψυχολογική συστοιχία τη «Σύντομη Επαναλαμβανόμενη Νευροψυχολογική Συστοιχία Δοκιμασιών» ('Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests', BRBN: Rao et al., 1991; Boringa et al., 2001). Η επιλογή αυτής της κλίμακας έγινε αφενός γιατί είναι σύντομη και καλά αποδεκτή από τους ασθενείς, άρα και πρακτική στη χορήγηση, και αφετέρου έχει αποδειχθεί πως είναι ευαίσθητη στην ανίχνευση γνωστικής δυσλειτουργίας (Solarì et al., 2002). Επιπλέον, χρησιμοποιείται σε μελέτες σε όλο τον κόσμο, άρα τα αποτελέσματα και συμπεράσματα είναι εύκολα συγκρίσιμα. Η σύγκριση των αποτελεσμάτων των ασθενών με μια ομάδα ελέγχου με αντίστοιχα δημογραφικά χαρακτηριστικά επιτρέπει τη χρήση της ελληνικής προσαρμογής, εφόσον δεν υπάρχουν τα αντίστοιχα εργαλεία σταθμισμένα στα ελληνικά. Τα δεδομένα της ομάδας ελέγχου συγκρίθηκαν με τα πρώτα αποτελέσματα στάθμισης στον κόσμο σε Ολλανδικό πληθυσμό (Boringa et al., 2001). Οι ερευνητές τότε υποστήριξαν ότι οι σταθμισμένες τιμές τους θα μπορούσαν να εφαρμοστούν σε διαφορετικές εκδοχές της BRBN σε διαφορετικές γλώσσες, εφόσον η γλώσσα φαίνεται πως έχει μικρή επίδραση στις δοκιμασίες της συστοιχίας. Μια σύντομη σύγκριση των τιμών της ομάδας ελέγχου μας με τα σταθμισμένα Ολλανδικά δεδομένα (Giogkarakì et al, 2007) επιβεβαιώνουν την παραπάνω παραδοχή, αφού δεν παρατηρούνται σημαντικά μεγέθη επίδρασης στις μετρήσεις της λεκτικής μνήμης μεταξύ της ολλανδικής και ελληνικής προσαρμογής ($0,01 \leq d \leq 0,11$), όπως αυτά υπολογίστηκαν μέσω του δείκτη Cohen d (1988) (βλέπε σελ. 102). Η συστοιχία

αποτελείται από 5 δοκιμασίες (9 μετρήσεις), οι οποίες περιγράφονται αναλυτικά παρακάτω και σε συντομία στον Πίνακα 10.2.

Το *'Buschke Selective Reminding Test'* (SRT: Bushke & Fuld, 1974) αποτελεί μια εκτίμηση της λεκτικής εκμάθησης και μνήμης μιας λίστας 12 λέξεων. Η φάση της εκμάθησης περιλαμβάνει 6 προσπάθειες (Rao et al., 1991; Boringa et al., 2001). Ο εξεταστής διαβάζει μια λίστα 12 λέξεων με ρυθμό μία λέξη ανά δευτερόλεπτο. Αμέσως μετά, το άτομο καλείται να ανακαλέσει όσες πιο πολλές λέξεις θυμάται (η σειρά ανάκλησης δεν παίζει ρόλο). Μετά από κάθε προσπάθεια ο εξεταστής επαναλαμβάνει μόνο όσες λέξεις δεν ανακλήθηκαν στη συγκεκριμένη προσπάθεια. Από αυτή τη δοκιμασία εξάγονται τρεις δείκτες. Ο πρώτος δείκτης είναι της *Μακρόχρονης Αποθήκευσης (SRTL)* και αντιπροσωπεύει το σύνολο των λέξεων που έχουν ανακληθεί σε 2 συνεχόμενες προσπάθειες χωρίς υπενθύμιση. Για κάθε λέξη που ανακαλείται δύο διαδοχικές φορές, υπολογίζεται στο συνολικό βαθμό και η κάθε επόμενη προσπάθεια ανεξάρτητα αν εξακολουθεί να ανακαλείται. Ο δείκτης της *Συνεκτικής Μακρόχρονης Ανάκλησης (SRTC)* είναι το σύνολο των λέξεων που ανακαλούνται δύο συνεχόμενες φορές και σε όλες τις επόμενες προσπάθειες χωρίς υπενθύμιση. Ο δείκτης της *Καθυστερημένης Ανάκλησης (SRTD)* είναι ο αριθμός των λέξεων που ανακαλούνται μετά 15 λεπτά. Η εκδοχή του SRT που χρησιμοποιήθηκε έχει σταθμιστεί στον ελληνικό πληθυσμό (Zalonis et al., 2007).

Το *'10/36 Spatial Recall Test'* (SPART: Barbizet & Cany, 1968) εκτιμά την οπτικοχωρική μάθηση και μνήμη. Απαιτεί από τους εξεταζόμενους να ανακαλέσουν τη θέση που έχουν 10 πούλια, τα οποία έχουν τοποθετηθεί τυχαιοποιημένα σε ένα τετράγωνο πίνακα που μοιάζει με σκακιάρα 6X6 τετραγώνων. Η διάταξη παραμένει πάντα η ίδια για όλους τους συμμετέχοντες. Ο εξεταζόμενος

βλέπει για 10 δευτερόλεπτα τη διάταξη. Έπειτα, πρέπει να αναπαραστήσει την ίδια σε έναν άδειο πίνακα. Ο εξεταζόμενος, ανεξαρτήτως αποτελέσματος, ξαναβλέπει την αρχική διάταξη και η διαδικασία επαναλαμβάνεται άλλες δύο φορές. Καταγράφονται δύο δείκτες: ο ένας είναι το σύνολο των σωστών απαντήσεων στις 3 προσπάθειες άμεσης ανάκλησης (*SPARTi*) και ο άλλος είναι η καθυστερημένη ανάκληση μετά 15 λεπτά (*SPARTd*).

Το *'Symbol Digit Modality Task'* (*SDMT*: Smith 1991) εξετάζει την ταχύτητα της επεξεργασίας οπτικής πληροφορίας, τη σύνθετη οπτική αντίληψη και σάρωση, τη μνήμη εργασίας και τη διατήρηση της προσοχής. Ο εξεταζόμενος έχει μπροστά του έναν πίνακα με 9 σύμβολα χωρίς νόημα τα οποία αντιστοιχούνται αυθαίρετα με τους αριθμούς από το 1-9. Από κάτω επαναλαμβάνονται ανακατεμένα τα παραπάνω σύμβολα. Σύμφωνα με την εντολή το άτομο πρέπει να αντικαταστήσει προφορικά όσο γίνεται πιο γρήγορα τα σύμβολα με τους αριθμούς που τους αντιστοιχούν κοιτάζοντας τον υπερκείμενο πίνακα. Ο δείκτης αποτελείται από το σύνολο των σωστών αντικαταστάσεων σε 90 δευτερόλεπτα.

Το *'Paced Auditory Serial Addition Test'* (*PASAT* Gronwall, 1977) εκτιμά την ικανότητα νοερών υπολογισμών, τη μνήμη εργασίας και την αναστολή των παρεμβολών, τη συγκέντρωση και την ταχύτητα επεξεργασίας ακουστικών πληροφοριών. Οι εξεταζόμενοι καλούνται να προσθέσουν διαδοχικά 60 ζεύγη μονοψήφιων αριθμών, κατά τρόπο ώστε ο κάθε αριθμός να προστίθεται στον αμέσως προηγούμενο και να δίνουν κάθε φορά προφορικά το αποτέλεσμα. Οι αριθμοί παρουσιάζονται ηχογραφημένοι, αρχικά με ρυθμό ενός ψηφίου ανά 3 δευτερόλεπτα (*PASAT3*) και σε μια δεύτερη δοκιμή με ρυθμό ενός ψηφίου ανά 2 δευτερόλεπτα (*PASAT2*). Η επίδοση εκτιμάται από το σύνολο των σωστών απαντήσεων στις δύο

εκδοχές της δοκιμασίας. Επιπλέον, υπολογίζονται οι σωστές δυάδες για κάθε εκδοχή της δοκιμασίας, δηλαδή οι σωστές απαντήσεις σε δύο συνεχόμενα ζεύγη (Fisk et al., 2001). Αυτές οι μετρήσεις (*PASAT3D*, *PASAT2D*) απαιτούν από τον εξεταζόμενο να εκτελέσει τη δοκιμασία σύμφωνα με την εντολή, ώστε να αποφεύγονται οι στρατηγικές ομαδοποίησης, όπου συχνά οι εξεταζόμενοι για να ελέγξουν τη ροή της εισερχόμενης πληροφορίας προτιμούν μετά από την πρόσθεση ενός ζεύγους αριθμών να παραλείπουν συστηματικά ένα ή περισσότερους από τους επόμενους αριθμούς. Οι Fisk et al (2001) εκτιμούν ότι αυτή η μέτρηση δίνει έμφαση στη μνήμη εργασίας.

Το **'Word List Generation'** (WLG: Boringa et al., 2001) είναι ένα έργο σημασιολογικής λεκτικής ροής, το οποίο εκτιμά την αυθόρμητη παραγωγή λέξεων μιας συγκεκριμένης κατηγορίας (φρούτα και λαχανικά) σε συγκεκριμένο χρονικό διάστημα (90 δευτερόλεπτα). Καταγράφεται το σύνολο των σωστών λέξεων.

Η BRBN θεωρείται ευαίσθητη κλίμακα (Solari et al., 2002), η οποία ωστόσο δεν αρκεί για να υποστηριχθεί η υπόθεση επικράτησης της ελλειμματικής ταχύτητας επεξεργασίας στη ΣΚΠ-τύπου νοητική δυσλειτουργία. Ο βασικός λόγος είναι η έλλειψη μιας άμεσης μέτρησης της ταχύτητας επεξεργασίας των πληροφοριών, καθώς δεν ελέγχονται χρόνοι αντίδρασης. Έτσι, προστέθηκε στο πρωτόκολλο μια εκδοχή Stroop (Πίνακας 10.3).

Πίνακας 10.2: Σύντομη παρουσίαση των δοκιμασιών και μετρήσεων της BRBN.

ΔΟΚΙΜΑΣΙΕΣ	ΜΕΤΡΗΣΕΙΣ	ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ
Selective Reminding Test (SRT): <i>λίστα 12 λέξεων (6 προσπάθειες)</i>	Μακρόχρονη Αποθήκευση (SRTL)	Άμεση λεκτική ανάκληση (αποθήκευση)
	Συνεκτική Μακρόχρονη Ανάκληση (SRTC)	Άμεση λεκτική ανάκληση (μηχανισμός ανάσυρσης)
	Καθυστερημένη Ανάκληση (SRTD)	Καθυστερημένη λεκτική μνήμη (μετά 15 λεπτά)
10/36 Spatial Recall Test (SPART) <i>10 πούλια σε πίνακα 6X6 τετραγώνων</i>	Άμεση ανάκληση SPARTi	Άμεση οπτικοχωρική ανάκληση (το σύνολο 3 προσπαθειών)
	Καθυστερημένη ανάκληση SPARTd	Καθυστερημένη οπτικοχωρική ανάκληση (μετά από 15 λεπτά)
Symbol Digit Modality Task (SDMT) <i>αντιστοιχία 9 συμβόλων με 9 αριθμούς</i>	Αριθμός σωστών αντιστοιχίσεων σε 90''	ταχύτητα επεξεργασίας οπτικής πληροφορίας, σύνθετη οπτική αντίχνευση και σάρωση και διατήρηση της προσοχής
Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT) <i>διαδοχική πρόσθεση 60 μονοψήφιων ζευγών ηχογραφημένων αριθμών</i>	PASAT3 αριθμός σωστών υπολογισμών	Σε ρυθμό ανά 3'': νοητικοί υπολογισμοί, συγκέντρωση, ταχύτητα επεξεργασίας ακουστικής πληροφορίας
	<u>PASAT3D</u> Υπολογισμός σωστών 2άδων	έμφαση στη μνήμη εργασίας
	PASAT2 αριθμός σωστών υπολογισμών	Σε ρυθμό ανά 2''
	<u>PASAT2D</u> Υπολογισμός σωστών 2άδων	έμφαση στη μνήμη εργασίας
Word List Generation (WLG) <i>Φρούτα και λαχανικά</i>	Αριθμός λέξεων που ανήκουν σε αυτή την κατηγορία σε 90''	Σημασιολογική λεκτική ροή

* οι υπογραμμισμένες μετρήσεις είναι αυτές που προστέθηκαν ειδικά για αυτή τη μελέτη

Το *Stroop* (Stroop Color-Word Interference Test: Stroop, 1935) είναι μία δοκιμασία που δίνει μεγάλο πλούτο πληροφοριών που αφορούν σε διάφορες γνωστικές λειτουργίες όπως η ανάγνωση, η κατονομασία χρωμάτων και κυρίως η επιλεκτική προσοχή και η αναστολή απόκρισης (Lezak, 1995). Η δοκιμασία στηρίζεται σε ευρήματα που δείχνουν πως μας παίρνει περισσότερο χρόνο να κατονομάσουμε τα χρώματα όταν τα βλέπουμε σχηματικά από το να τα διαβάσουμε και ακόμα περισσότερο χρόνο όταν πρέπει να κατονομάσουμε τα χρώματα με τα οποία είναι γραμμένα ονόματα διαφορετικών χρωμάτων από το μελάνι. Στη δοκιμασία παρεμβολής χρώμα/λέξη, Stroop έχουν βρεθεί ελλείμματα σε ασθενείς με ΣΚΠ (Rao et al., 1991, Vitkovitch et al., 2002).

Χορηγήσαμε μια σύντομη εκδοχή της δοκιμασίας 5 χρωμάτων (μπλε, κόκκινο, πράσινο, μωβ, καφέ). Πρόκειται για μια σύντομη εκδοχή του Stroop, για να αποφευχθεί η κόπωση των ασθενών. Δείχνουμε στο σύνολο τρεις καρτέλες (5 λέξεις ή χρώματα σε κάθε σειρά X 10 σειρές) στους εξεταζόμενους και εξάγουμε 4 δείκτες (3 χρόνους αντίδρασης και μία μέτρηση για την ακρίβεια της απόκρισης). Στην πρώτη καρτέλα υπάρχουν 50 ονόματα των 5 χρωμάτων που επαναλαμβάνονται ανακατεμένα και μετράμε την ταχύτητα ανάγνωσης των λέξεων χρωμάτων (*StroopR*). Στη δεύτερη καρτέλα υπάρχουν χρωματιστά τετράγωνα του κάθε χρώματος που επαναλαμβάνονται και μετράμε την ταχύτητα κατονομασίας χρωμάτων (*StroopC*). Η τρίτη συνθήκη ονομάζεται συνθήκη παρεμβολής γιατί ο εξεταζόμενος πρέπει να κατονομάσει το χρώμα στο οποίο είναι γραμμένο το όνομα ενός άλλου χρώματος (π.χ. το χρώμα με το οποίο είναι γραμμένο το όνομα είναι κόκκινο και αποτελεί τη σωστή απάντηση, ενώ παρεμβάλλεται το μπλε το οποίο είναι το όνομα που είναι γραμμένο με κόκκινο) και αυτόματα το άτομο έχει την τάση να διαβάσει, οπότε για

για σωστή απάντηση απαιτείται η ικανότητα αναστολής. Από αυτή τη συνθήκη εξάγουμε την ταχύτητα κατονομασίας των χρωμάτων (*StroopI*) και τον αριθμό των λαθών όπου το άτομο δεν επιτυγχάνει να αναστείλει την ανάγνωση του ονόματος (*Strooperr*).

Πίνακας 10.3: Σύντομη παρουσίαση των μετρήσεων Stroop.

ΔΟΚΙΜΑΣΙΕΣ	ΜΕΤΡΗΣΕΙΣ	ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ
<p style="text-align: center;">Stroop</p> <p style="text-align: center;"><i>Δοκιμασία αναστολής της απόκρισης (3 συνθήκες)</i></p>	Ανάγνωση ονομάτων χρωμάτων (StroopR)	Ταχύτητα ανάγνωσης σε ms
	Κατονομασία χρωμάτων (StroopC)	Ταχύτητα κατονομασίας χρωμάτων σε ms
	Αναστολή της αυτόματης απόκρισης στη συνθήκη παρεμβολής (StroopI)	Ταχύτητα κατονομασίας χρωμάτων σε ms
	Λάθη στην αναστολή απόκρισης (Strooperr)	Αριθμός λαθών στη συνθήκη παρεμβολής

10.6. Στατιστική επεξεργασία.

Στατιστικές αναλύσεις 1: Περιγραφικοί δείκτες και συσχετίσεις των μεταβλητών.

Ακολούθησε περιγραφική ανάλυση (μέσοι όροι και τυπικές αποκλίσεις) των νευροψυχολογικών μετρήσεων, της Beck και του MMSE (Εξαρτημένες Μεταβλητές) και ανάλυση των μεταξύ τους συσχετίσεων. Στη συνέχεια για την εξέταση των

πρώτων υποθέσεων υπολογίστηκαν Pearson r συσχετίσεις (για έτη ηλικίας και εκπαίδευσης, διάρκεια νόσου και BDI) και Spearman rank order συσχετίσεις (για EDSS), ώστε να εξεταστούν οι σχέσεις μεταξύ κλινικών και δημογραφικών στοιχείων και επίδοσης στις δοκιμασίες. Αν και δεν υπάρχουν κάποιοι γενικά αποδεκτοί κανόνες σχετικά με το πότε ένας δείκτης συσχέτισης θεωρείται υψηλός, μέτριος ή χαμηλός, ερμηνεύουμε εμπειρικά τα δεδομένα μας σύμφωνα με τον πίνακα των Ρούσσο & Τσαούση (2002). Σε περίπτωση που ο δείκτης είναι μικρότερος ή ίσος με 0,29 θεωρείται πως δεν υπάρχει συσχέτιση μεταξύ δύο μεταβλητών. Όταν ο δείκτης κυμαίνεται από 0,30 έως 0,49 η συσχέτιση θεωρείται χαμηλή, από 0,50 έως 0,69 μέτρια, από 0,70 έως 0,79 υψηλή και από 0,80 έως 0,99 πολύ υψηλή. Η σχέση μεταξύ επίδοσης στις δοκιμασίες και φύλου εξετάστηκε μέσω Student t -tests (2-tailed) ανεξάρτητων δειγμάτων.

Στατιστική Ανάλυση 2: Ανάλυση των Κυρίων Συνιστωσών (PCA).

Η Ανάλυση των Κυρίων Συνιστωσών (PCA: Principal Components Analysis) και Ανάλυση Παραγόντων είναι στατιστικές τεχνικές που εφαρμόζονται σε μια ομάδα μεταβλητών όταν ο ερευνητής ενδιαφέρεται να βρει ποιες από τις μεταβλητές σχηματίζουν συναφείς υποομάδες, οι οποίες είναι σχετικά ανεξάρτητες μεταξύ τους. Οι μεταβλητές που συσχετίζονται σημαντικά μεταξύ τους, αλλά είναι σχετικά ανεξάρτητες από τις άλλες υποομάδες μεταβλητών, συνδυάζονται σε παράγοντες/συνιστώσες. Οι παράγοντες/συνιστώσες θεωρείται πως αντανακλούν τους υποκείμενους μηχανισμούς, οι οποίοι προκάλεσαν τις συσχετίσεις μεταξύ των μεταβλητών (Tabachnick & Fidell, 2007).

Η Ανάλυση των Κυρίων Συνιστωσών με varimax περιστροφή χρησιμοποιήθηκε ως μια διερευνητική ανάλυση παραγόντων αφενός για να ελεγχθεί η εγκυρότητα της συστοιχίας των δοκιμασιών που χορηγήθηκαν σε αυτή τη μελέτη και αφετέρου επειδή οι περισσότερες μετρήσεις συσχετίζονται μεταξύ τους για να ακολουθήσουν διαδικασίες πολυμεταβλητής ανάλυσης συνδιακύμανσης με λιγότερες μεταβλητές. Επίσης, οι κύριες συνιστώσες εφαρμόζονται ανάλογα με την επεξηγηματική τους ισχύ ως προς κάποιο μοντέλο. Η συγκεκριμένη τεχνική έχει χρησιμοποιηθεί και για τον έλεγχο εγκυρότητας μιας άλλης συστοιχίας δοκιμασιών που χρησιμοποιείται συχνά στη ΣΚΠ, τη MACFIMS (Benedict et al., 2006; Βλέπε Κεφ. 5). Διαφορετικές αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν με όλες τις ομάδες μαζί, αλλά και ξεχωριστά με την ομάδα ελέγχου και με την ομάδα των ασθενών με ΕΥ (οι άλλες υποομάδες δεν είχαν επαρκή αριθμό συμμετεχόντων). Η διάκριση των συνιστωσών έγινε με βάση το κριτήριο των ιδιοτιμών (Eigenvalue) >1.0 . Κάθε συνιστώσα έπρεπε να αποτελείται από τουλάχιστον 2 μεταβλητές με φορτίο από 0,5 και πάνω και να εξηγούν τουλάχιστον το 15% της διακύμανσης στο μοντέλο (Tabachnick & Fidell, 2007; Benedict et al., 2006).

Πολυμεταβλητές αναλύσεις συνδιακύμανσης.

Εκτελέστηκαν ξεχωριστές διαδικασίες πολυμεταβλητής ανάλυσης συνδιακύμανσης (MANCOVA; SPSS 13.0; Chicago IL), αρχικά για τη σύγκριση των επιδόσεων μεταξύ όλων των ομάδων των ασθενών και ελέγχου, 1) στους παραγοντικούς βαθμούς παλινδρόμησης από την PCA, οι οποίοι αποθηκεύτηκαν ως ξεχωριστές μεταβλητές, 2) στις πιο αντιπροσωπευτικές μετρήσεις όπως αυτές προέκυψαν από την

PCA ως εξαρτημένες μεταβλητές, 3) σε όλες τις μετρήσεις για τις ομάδες των ασθενών, ώστε να εξεταστούν οι επιμέρους διαφορές και επιλέξαμε τελικά την ανάλυση με το μεγαλύτερο μέγεθος επίδρασης (η^2). Οι ίδιες διαδικασίες ακολουθήθηκαν και για τη σύγκριση μεταξύ μόνο των ομάδων ασθενών. Οι συμμεταβλητές ορίστηκαν με βάση τη βιβλιογραφία από τα δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά, αλλά και σύμφωνα με τα αποτελέσματα των συσχετίσεων και Student t-tests για το φύλο (Tabachnick & Fidell, 2007; Huijbregts et al., 2004). Ο δείκτης Cohen d υπολογίστηκε ως μέτρηση του μεγέθους επίδρασης (effect sizes), ο οποίος υποδεικνύει το μέγεθος του μέσου όρου των διαφορών σε μονάδες τυπικής απόκλισης όπως και στη μελέτη των Huijbregts et al (2004). Τα μεγέθη επίδρασης ερμηνεύονται ως μικρά ($d=0.2$), μέτρια ($d=0.5$), ή μεγάλα ($d=0.8$) (Cohen, 1988).

11. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ (Α)

11.1. Περιγραφικοί δείκτες και συσχετίσεις των μεταβλητών.

Οι μέσες επιδόσεις των ομάδων των ασθενών και ελέγχου στις νευροψυχολογικές μετρήσεις φαίνονται στον Πίνακα 11.1. Από τις αρχικές τιμές φαίνεται πως οι μάρτυρες έχουν συνολικά καλύτερες επιδόσεις σε όλες τις μετρήσεις από όλες τις ομάδες των ασθενών. Σε όλες τις μετρήσεις επίσης παρατηρείται μια σταθερή κλιμάκωση των επιδόσεων. Καλύτερες επιδόσεις έχουν οι ασθενείς με κλινικά μεμονωμένο σύνδρομο ακολουθούν οι ασθενείς με διαλείπουσα σκλήρυνση κατά πλάκας, στη συνέχεια οι ασθενείς με πρωτοπαθώς προϊούσα μορφή και χειρότερες επιδόσεις εμφανίζουν οι ασθενείς με δευτεροπαθώς προϊούσα μορφή. Οι τιμές συμμετρίας (*skewness*) και κύρτωσης για τις εξαρτημένες μεταβλητές μας κυμαίνονται από -2 έως +2, άρα δεν υπάρχει σημαντική απόκλιση από την κανονική κατανομή (Πίνακας 11.2). Εξαίρεση αποτελεί η μεταβλητή του αριθμού λαθών στη συνθήκη αναστολής του Stroop (Stroop λάθη) για αυτό υψώσαμε τις τιμές στο τετράγωνο (τελικές τιμές: *skewness*= 1,33, *SE*=0,15; *kurtosis*=0,88, *SE*=0,29). Έτσι, με τις διορθωμένες τιμές η μέτρηση μπορεί να συμπεριληφθεί στις αναλύσεις πολυμεταβλητής συνδιακύμανσης, εφόσον θα τηρείται το κριτήριο που προϋποθέτει την κανονική κατανομή των μεταβλητών.

Πίνακας 11.1.: Οι αρχικές τιμές (Μ.Ο. (SD)) των ομάδων των ασθενών και της ομάδας ελέγχου στις νευροψυχολογικές μετρήσεις.

Μετρήσεις **	Μάρτυρες (N=60)*	ΕΥ* (N=130)	ΠΠ* (N=30)	ΔΠ* (N=30)	ΜΣ* (N=42)
SRTL	47,24 (10,39)	38,23 (13,67)	35,22 (15,43)	29,94 (15,82)	47,74 (15,03)
SRTC	36,37 (13,50)	24,12 (14,76)	21,97 (12,97)	18,14 (16,80)	30,60 (16,33)
SRTD	9,24 (2,21)	7,17 (2,98)	6,56 (2,69)	5,37 (2,87)	7,95 (2,70)
SPARTi	23,86 (4,44)	19,81 (6,00)	17,94 (6,14)	16,49 (5,26)	19,79 (4,93)
SPARTd	8,73 (1,50)	7,29 (2,48)	6,65 (2,39)	6,11 (2,31)	7,45 (2,46)
SDMT	57,22 (9,86)	46,39 (12,29)	39,78 (13,59)	33,03 (11,26)	50,14 (11,71)
PASAT3	48,18 (9,68)	38,69 (12,88)	33,57 (14,61)	33,00 (14,48)	41,12 (15,46)
PASAT3D	40,04 (14,05)	26,93 (15,83)	20,32 (16,39)	19,47 (14,66)	31,31 (17,78)
PASAT2	38,78 (9,86)	29,10 (11,12)	25,81 (10,70)	22,73 (13,96)	31,50 (14,38)
PASAT2D	27,02 (13,17)	16,70 (12,23)	12,43 (8,84)	11,48 (9,27)	20,66 (13,93)
WLG	25,08 (4,21)	21,55 (4,96)	21,29 (5,45)	18,29 (5,01)	21,31 (4,61)
StroopR	18,50 (3,47)	20,92 (3,68)	23,15 (5,06)	23,86 (5,45)	20,14 (3,09)
StroopC	29,44 (5,88)	32,38 (7,06)	37,87 (9,15)	38,61 (12,01)	30,05 (5,62)
StroopI	56,67 (18,26)	64,07 (19,72)	81,04 (35,23)	86,87 (36,7)	59,47 (15,84)
Stroop λάθη	0,45 (0,88)	0,65 (1,25)	1,8 (2,67)	1,7 (2,31)	0,60 (1,67)

*ΕΥ = διαλείπουσα μορφή, ΠΠ = πρωτοπαθώς προϊούσα, ΔΠ = δευτεροπαθώς προϊούσα, ΜΣ = μεμονωμένο κλινικό σύνδρομο.

** SRT = Selective Reminding Test: L = Μακροπρόθεσμη Αποθήκευση, C = Συνεκτική Μακροπρόθεσμη Ανάκληση, D = Καθυστερημένη Ανάκληση. SPART = 10/36 Spatial Recall Test: i = άμεση ανάκληση, d = καθυστερημένη ανάκληση. SDMT = Symbol Digit Modality Task. PASAT = Paced Auditory Serial Addition Task: 3 = σε ρυθμό 1 ψηφίο/ 3'', 3D = οι σωστές δυάδες σε ρυθμό 1 ψηφίο/ 3'', 2 = σε ρυθμό 1 ψηφίο/ 2'', 2D = οι σωστές δυάδες σε ρυθμό 1 ψηφίο/ 2''. WLG = σημασιολογική λεκτική ροή. Stroop = Stroop Word/Color Interference Task: R = συνθήκη ανάγνωσης λέξεων χρωμάτων, C = συνθήκη κατονομασίας χρωμάτων, I = συνθήκη παρεμβολής, λάθη = ο αριθμός λαθών στη συνθήκη παρεμβολής.

Πίνακας 11.2. Οι τιμές συμμετρίας (SE) και κύρτωσης (SE) των εξαρτημένων μεταβλητών.

ΜΕΤΑΒΛΗΤΕΣ*	Τιμές συμμετρίας (SE)	Τιμές Κύρτωσης (SE)
SRTL	-0,40 (0,15)	-0,08 (0,29)
SRTC	0,33 (0,15)	-0,24 (0,29)
SRTD	-0,29 (0,15)	-0,79 (0,29)
SPARTi	-0,27 (0,15)	-0,83 (0,29)
SPARTd	-0,64 (0,15)	-0,54 (0,29)
SDMT	-0,27 (0,15)	-0,30(0,29)
PASAT3	-0,66 (0,15)	-0,09 (0,29)
PASAT3D	-0,14 (0,15)	-1,00 (0,29)
PASAT2	-0,26 (0,15)	0,18 (0,30)
PASAT2D	0,80 (0,15)	0,48 (0,30)
WLG	0,21 (0,15)	0,46 (0,29)
StroopR	0,45(0,15)	1,28 (0,29)
StroopC	0,78 (0,15)	1,38 (0,29)
StroopI	1,24 (0,15)	1,35 (0,29)
Stroop λάθη**	1,33 (0,15)	0,29 (0,29)

*SRT = Selective Reminding Test: L = Μακροπρόθεσμη Αποθήκευση, C = Συνεκτική Μακροπρόθεσμη Ανάκληση, D = Καθυστερημένη Ανάκληση. SPART = 10/36 Spatial Recall Test: i = άμεση ανάκληση, d = καθυστερημένη ανάκληση. SDMT = Symbol Digit Modality Task. PASAT = Paced Auditory Serial Addition Task: 3 = σε ρυθμό 1 ψηφίο/ 3'', 3D = οι σωστές δυάδες σε ρυθμό 1 ψηφίο/ 3'', 2 = σε ρυθμό 1 ψηφίο/ 2'', 2D = οι σωστές δυάδες σε ρυθμό 1 ψηφίο/ 2''. WLG = σημασιολογική λεκτική ροή. Stroop = Stroop Word/Color Interference Task: R = συνθήκη ανάγνωσης λέξεων χρωμάτων, C = συνθήκη κατονομασίας χρωμάτων, I = συνθήκη παρεμβολής, λάθη = ο αριθμός λαθών στη συνθήκη παρεμβολής.

**οι τιμές είναι οι διορθωμένες , αφού υψώσαμε τις τιμές της μεταβλητής στο τετράγωνο.

Όσον αφορά στις συσχετίσεις στην ομάδα ελέγχου, το StroopR, StroopI, το SPARTi και το SDMT συσχετίζονται σημαντικά με την ηλικία. Το StroopR σχετίζεται θετικά και με μικρή συσχέτιση με την ηλικία ($r(55)=0,43, p=0,003$). Όσο μεγαλύτερη είναι η ηλικία του μάρτυρα τόσο μεγαλύτερος και ο χρόνος απόκρισης στο Stroop R. Κατά τον ίδιο τρόπο θετικά συσχετίζεται και το StroopI με την ηλικία και η συσχέτισή τους είναι μέτρια ($r(55)=-0,51, p=0,001$). Μέτριες αρνητικές συσχετίσεις παρατηρούνται με τις επιδόσεις στο SPARTi ($r(58)=-0,51, p=0,001$) και στο SDMT ($r(58)=-0,51, p=0,001$). Όσο μεγαλύτερη είναι η ηλικία των ατόμων τόσο μικρότερες είναι οι επιδόσεις στο SPARTi και στο SDMT. Η εκπαίδευση συσχετίζεται σημαντικά μόνο με το StroopI (μέτρια αρνητική συσχέτιση: $r(55)=-0,51, p=0,001$), το SDMT και το PASAT2D (χαμηλές θετικές συσχετίσεις: $r(58)=0,47, p=0,001$ και $r(58)=0,44, p=0,002$ αντίστοιχα). Η επίδραση του φύλου είναι σημαντική υπέρ των ανδρών μόνο για το PASAT2 ($t(58)=3,59, p=0,001$, άνδρες: $M=44,88, SD=8,0$, γυναίκες $M=35,07, SD=9,35$) και το PASAT2D ($t(58)=3,33, p=0,003$, άνδρες: $M=35,06, SD=9,3$, γυναίκες $M=22,64, SD=12,02$).

Οι επιδόσεις των μαρτύρων συσχετίζονται μεταξύ τους (Πίνακας 11.3) κυρίως όταν οι δείκτες προκύπτουν από την ίδια δοκιμασία και τότε οι συσχετίσεις είναι πολύ υψηλές (από 0,80-0,98) για ορισμένους από τους δείκτες του Stroop (StroopR με StroopI: $r(55)=0,80, p=0,003$), του PASAT (PASAT 3 με 3D: $r(58)=0,98$ και PASAT 2 με 2D: $r(58)=0,96$) και SRT (SRTL με SRTC: $r(58)=0,91$) ή απλά μέτριες προς υψηλές (από 0.64-0.77). Συγκεκριμένα, υψηλές συσχετίσεις παρατηρούνται μεταξύ των μετρήσεων της SPART και PASAT. Μέτριες είναι οι συσχετίσεις μεταξύ του χρόνου στο StroopC και των χρόνων στις άλλες δύο συνθήκες του Stroop. Εξαίρεση

αποτελεί ο αριθμός λαθών στο Stroop, ο οποίος συσχετίζεται μέτρια με τη συνθήκη παρεμβολής (Strooperr-StroopI: $r(55) = 0,63, p=0.003$), αλλά χαμηλά με τη συνθήκη ανάγνωσης των λέξεων (Strooperr-StroopR: $r(55) = 0,39, p=0.05$) και δεν σχετίζεται καθόλου με τη συνθήκη κατονομασίας χρωμάτων.

Η δοκιμασία λεκτικής ροής δεν συσχετίζεται σημαντικά με καμία άλλη δοκιμασία. Επίσης, οι μετρήσεις της λεκτικής μνήμης δε σχετίζονται σημαντικά με τις μετρήσεις των άλλων δοκιμασιών με εξαίρεση τη χαμηλή συσχέτιση που παρατηρείται μεταξύ της μακρόχρονης λεκτικής αποθήκευσης στην άμεση ανάκληση και στη συνθήκη αναστολής του Stroop (*SRTL-StroopI*: $r(55) = 0,33, p=0.027$). Οι μετρήσεις των υπόλοιπων δοκιμασιών έχουν μεταξύ τους χαμηλές έως μέτριες συσχετίσεις².

² *Η συσχέτιση είναι σημαντική στο επίπεδο 0,05, **η συσχέτιση είναι σημαντική στο επίπεδο 0,01

Πίνακας 11.3: Συσχετίσεις Pearson μεταξύ των BRBN μετρήσεων στην ομάδα ελέγχου.

	SRTL	SRTC	SRTD	SPARTi	SPARTd	SDMT	PASAT3	PASAT3D	PASAT2	PASAT2D	WLG	StroopR	StroopC	StroopI	Strooperr
SRTL	1														
SRTC	,91**	1													
SRTD	,67**	,57**	1												
SPARTi	,24	,18	,19	1											
SPARTd	,09	-,03	,17	,74**	1										
SDMT	,27	,25	,13	,49**	,39*	1									
PASAT3	,24	,19	,15	,40*	,26	,44**	1								
PASAT3D	,26	,22	,12	,45**	,30*	,46**	,98**	1							
PASAT2	,22	,22	-,05	,27	,22	,53**	,70**	,70**	1						
PASAT2D	,24	,26	-,02	,34	,25	,59**	,76**	,78**	,96**	1					
WLG	,04	,07	,26	,06	-,10	,36*	-,08	-,05	-,02	-,00	1				
StroopR	-,20	-,19	-,23	-,43**	-,22	-,53**	-,54*	-,57**	-,54**	-,60**	-,30	1			
StroopC	-,03	-,05	-,31	-,34*	-,13	-,63**	-,31*	-,34*	-,24	-,32*	-,31	,51**	1		
StroopI	-,33*	-,26	-,16	-,61**	-,39*	-,66**	-,61*	-,66*	-,52**	-,60**	-,25	,80**	,59**	1	
Strooperr	-,28	-,20	-,10	-,36*	-,19	-,23	-,30*	-,37*	-,30*	-,32*	-,10	,39*	,12	,63**	1

Πίνακας 11.4: Συσχετίσεις Pearson μεταξύ των BRBN μετρήσεων στους ασθενείς με ΣΚΠ όλων των κλινικών τύπων.

	SRTL	SRTC	SRTD	SPARTi	SPARTd	SDMT	PASAT3	PASAT3D	PASAT2	PASAT2D	WLG	StroopR	StroopC	StroopI	Strooperr
SRTL	1														
SRTC	,86*	1													
SRTD	,82*	,81*	1												
SPARTi	,31*	,34*	,38*	1											
SPARTd	,35*	,37*	,41*	,74*	1										
SDMT	,53*	,50*	,52*	,49*	,51*	1									
PASAT3	,39*	,41*	,41*	,48*	,45*	,60*	1								
PASAT3D	,40*	,42*	,40*	,48*	,42*	,60*	,95*	1							
PASAT2	,32*	,34*	,34*	,40*	,36*	,54*	,84*	,81*	1						
PASAT2D	,34*	,36*	,34*	,41*	,35*	,53*	,77*	,81*	,92*	1					
WLG	,44*	,39*	,37*	,23	,27	,36*	,30*	,31**	,26	,25	1				
StroopR	-,36*	-,38*	-,37*	-,22	-,26	-,53*	-,40*	-,42*	-,35*	-,37*	-,35*	1			
StroopC	-,38*	-,38*	-,38*	-,24	-,28	-,58*	-,42*	-,42*	-,38*	-,36*	-,35*	,62*	1		
StroopI	-,38*	-,40*	-,34*	-,27	-,26	-,61*	-,43*	-,44*	-,38*	-,38*	-,36*	,60*	,75*	1	
Strooperr	-,25	-,24	-,24	-,30*	-,25	-,42*	-,30*	-,29	-,27	-,23	-,30*	,29	,35*	,44*	1

Όσον αφορά στις ομάδες των ασθενών, οι συσχετίσεις μεταξύ των επιδόσεων στις νευροψυχολογικές δοκιμασίες παρουσιάζονται στον Πίνακα 11.4 και των κλινικών και δημογραφικών στοιχείων με τις επιδόσεις στον Πίνακα 11.5. Η ηλικία των ασθενών σχετίζεται αρνητικά, σε χαμηλό επίπεδο (r από 0,33-0,43), με τις μετρήσεις SRT της λεκτικής μνήμης (SRTL, C) και το SDMT, αφού όσο μεγαλύτερη ηλικία έχουν οι ασθενείς τόσο μικρότερες είναι οι επιδόσεις τους στις δοκιμασίες. Θετικές είναι οι συσχετίσεις με το Stroop C και Stroop I, αφού πρόκειται για χρόνους και όσο μεγαλύτερη είναι ηλικία των ασθενών τόσο αυξάνονται οι χρόνοι απόκρισης. Η εκπαίδευση δε συσχετίζεται σημαντικά με καμιά νευροψυχολογική μέτρηση. Σε ορισμένες δοκιμασίες φαίνεται πως ευνοούνται οι γυναίκες ασθενείς, αφού παρουσιάζουν σημαντικά καλύτερη επίδοση λεκτική μνήμη στο SRTL ($t(230)=-3,08$, $p=0,002$, γυναίκες: $M=40,58$, $SD=15,69$, άνδρες: $M=34,28$, $SD=14,16$), στο SRTD ($t(230)=-3,73$, $p<0,001$, γυναίκες: $M=7,62$, $SD=2,83$, άνδρες: $M=6,15$, $SD=2,85$), στη λεκτική ροή (WLG: $t(230)=-3,78$, $p<0,001$, γυναίκες: παρουσιάζουν $M=22,18$, $SD=4,74$, άνδρες $M=19,64$, $SD=4,86$) και στην ταχύτητα κατονομασίας χρωμάτων (StroopC (σε δευτερόλεπτα): $t(230)=3,06$, $p=0,002$, γυναίκες: $M=31,91$, άνδρες: $SD=7,31$, $M=36,59$, $SD=9,58$)).

Η ηλικία έναρξης των συμπτωμάτων και η διάθεση των ασθενών, όπως αποδίδεται με την κλίμακα κατάθλιψης του Beck (BDI), δεν συσχετίζονται με τις επιδόσεις τους στις νευροψυχολογικές μετρήσεις. Η γενική νοητική κατάσταση, όπως εκτιμήθηκε σε 148 ασθενείς μέσω του MMSE, συσχετίζεται σημαντικά με όλες τις μετρήσεις της BRBN (χαμηλές προς μέτριες συσχετίσεις που κυμαίνονται από 0,35 έως 0,51), ενώ δε συσχετίζεται με τις μετρήσεις του Stroop. Η διάρκεια της νόσου σχετίζεται με τις μετρήσεις SRTL, SRTC, SDMT, StroopC και Stroop I, σε επίσης

χαμηλό επίπεδο από 0,30 έως 0,37. Ο βαθμός φυσικής αναπηρίας (EDSS) των ασθενών σχετίζεται σημαντικά (χαμηλές συσχετίσεις που κυμαίνονται από 0,36 έως 0,42) με το SDMT και τις συνθήκες κατονομασίας χρωμάτων (StroopC) και αναστολής (Stroop I) του Stroop.

Οι συσχετίσεις μεταξύ των επιδόσεων στις διαφορετικές μετρήσεις φαίνονται στον Πίνακα 11.5. Οι μετρήσεις που αφορούν στην ίδια δοκιμασία έχουν πολύ υψηλές μεταξύ τους συσχετίσεις ($r > 0,79$) στο SRT και PASAT, και υψηλές ($0,79 > r > 0,69$) στο SPART και στο Stroop (C με I). Μέντριες συσχετίσεις ($0,49 < r < 0,69$) παρατηρούνται μεταξύ της συνθήκης ανάγνωσης του Stroop (StroopR) και τις συνθήκες κατονομασίας χρωμάτων (StroopC) και αναστολής (StroopI), ενώ το StroopR δε συσχετίζεται καθόλου με τον αριθμό λαθών στη συνθήκη ανατολής. Μικρές συσχετίσεις παρουσιάζονται μόνο μεταξύ του StroopC και StroopI με τον αριθμό λαθών (Strooperr).

Όσον αφορά στις συσχετίσεις των δεικτών από διαφορετικές δοκιμασίες, το SDMT έχει χαμηλές ως μέτριες συσχετίσεις με όλες τις υπόλοιπες μετρήσεις (από 0,36 έως 0,61). Επίσης, το WLG σχετίζεται χαμηλά (από 0,30- 0,44) με τις μετρήσεις της λεκτικής μνήμης, το PASAT (3, 3D) και τις μετρήσεις του Stroop. Οι μετρήσεις οπτικοχωρικής μνήμης (SPART) δε συσχετίζονται με την επίδοση στη σημασιολογική λεκτική ροή και τις μετρήσεις του Stroop. Οι υπόλοιπες μετρήσεις διαφορετικών δοκιμασιών συσχετίζονται μεταξύ τους σε χαμηλά επίπεδα (από 0,30 έως 0,49).

Πίνακας 11.5: Συσχετίσεις μεταξύ δημογραφικών και κλινικών χαρακτηριστικών, του MMSE, της BDI και νευροψυχολογικών μετρήσεων των ασθενών με ΣΚΠ (συσχετίσεις Pearson για την ηλικία, εκπαίδευση, διάρκεια νόσου, ηλικία έναρξης νόσου και BDI, MMSE και Spearman rank order για το EDSS).

	Ηλικία*	Εκπαίδευση	Έναρξη	Διάρκεια	EDSS	BDI	MMSE
Ηλικία	1						
Εκπαίδευση	-0,15	1					
Έναρξη	0,73**	-0,15	1				
Διάρκεια	0,41**	-0,00	-0,31**	1			
EDSS	0,33**	-0,01	0,03	0,39**	1		
BDI	0,06	-0,18	-0,09	0,21	-0,11	1	
MMSE	0,04	0,24	0,19	-0,21	0,29	-0,11	1
SRTL*	-0,34**	0,18	-0,10	-0,34**	-0,28	-0,18	0,37**
SRTC	-0,33**	0,21	-0,11	-0,32**	-0,25	-0,20	0,35**
SRTD	-0,29	0,19	-0,09	-0,28	-0,29	-0,13	0,37**
SPARTi	-0,27	0,12	-0,10	-0,23	-0,22	-0,20	0,37**
SPARTd	-0,22	0,15	-0,04	-0,24	-0,23	-0,25	0,35**
SDMT	-0,43**	0,27	-0,16	-0,37**	-0,42**	-0,20	0,41**
PASAT3	-0,19	0,21	-0,00	-0,25	-0,23	-0,26	0,48**
PASAT3D	-0,22	0,21	-0,02	-0,26	-0,24	-0,28	0,51**
PASAT2	-0,24	0,16	-0,07	-0,24	-0,20	-0,22	0,40**
PASAT2D	-0,23	0,22	-0,05	-0,26	-0,21	-0,24	0,39**
WLG	-0,12	0,13	-0,00	-0,17	-0,18	0,01	0,38**
StroopR	0,24	-0,19	0,08	0,25	0,29	0,12	-0,13
StroopC	0,33**	-0,13	0,10	0,33**	0,38**	0,17	-0,17
StroopI	0,38**	-0,18	0,18	0,30**	0,36**	0,18	-0,17
Strooperr	0,22	-0,23	0,11	0,17	0,29	0,12	-0,29

* MMSE = Mini Mental State Examination, BDI = Beck Depression Inventory, SRT = Selective Reminding Test: L = Μακροπρόθεσμη Αποθήκευση, C = Συνεκτική Μακροπρόθεσμη Ανάκληση, D = Καθυστερημένη Ανάκληση. SPART = 10/36 Spatial Recall Test: i = άμεση ανάκληση, d = καθυστερημένη ανάκληση. SDMT = Symbol Digit Modality Task. PASAT = Paced Auditory Serial Addition Task: 3 = σε ρυθμό 1 ψηφίο/ 3'', 3D = οι σωστές δυάδες σε ρυθμό 1 ψηφίο/ 3'', 2 = σε ρυθμό 1 ψηφίο/ 2'', 2D = οι σωστές δυάδες σε ρυθμό 1 ψηφίο/ 2''. WLG = σημασιολογική λεκτική ροή. Stroop = Stroop Word/Color Interference Task: R = συνθήκη ανάγνωσης λέξεων χρωμάτων, C = συνθήκη κατονομασίας χρωμάτων, I = συνθήκη παρεμβολής, λάθη = ο αριθμός λαθών στη συνθήκη παρεμβολής ** οι συσχετίσεις είναι σημαντικές στο επίπεδο 0,01.

Συνοπτικά οι αρχικές διερευνητικές υποθέσεις (*Υποθέσεις 1*, σελ. 77), επιβεβαιώνονται σε γενικές γραμμές όσον αφορά τουλάχιστον τις συσχετίσεις μεταξύ των μετρήσεων.

- Οι συσχετίσεις μεταξύ των δεικτών των ίδιων δοκιμασιών βρεθήκαν υψηλές έως μέτριες όπως αναμενόταν, οπότε μπορούμε να υποθέσουμε ένα κοινό υποκείμενο μηχανισμό σε όλες τις μετρήσεις μιας ίδιας δοκιμασίας.
- Από την άλλη οι μετρήσεις των διαφορετικών δοκιμασιών συσχετίζονται μεταξύ τους, αλλά οι συσχετίσεις είναι χαμηλές έως μέτριες και άρα επιτυγχάνεται η εκτίμηση διαφορετικών γνωστικών διαδικασιών.

Όσον αφορά όμως στις συσχετίσεις των μετρήσεων με τις δημογραφικές και κλινικές μεταβλητές ενδιαφέρον προκαλεί το γεγονός πως οι συσχετίσεις είναι χαμηλές.

- Στην περίπτωση της ψυχικής διάθεσης των ασθενών όπως αυτή εκτιμάται από την κλίμακα κατάθλιψης του Beck φαίνεται πως δε συσχετίζεται σημαντικά με καμιά νευροψυχολογική μέτρηση σε αντίθεση με τα δεδομένα που θέτουν την κατάθλιψη ως επιβαρυντικό παράγοντα για τις γνωστικές λειτουργίες στη σκλήρυνση κατά πλάκας.
- Τα χρόνια εκπαίδευσης φαίνεται πως δεν παίζουν σημαντικό ρόλο στις επιδόσεις των ασθενών.
- Η επίδραση του φύλου φαίνεται πως διαφέρει για την ομάδα ελέγχου και τους ασθενείς. Αν και στην ομάδα ελέγχου η επίδραση του φύλου ευνοεί σημαντικά τους άνδρες μόνο για τις μετρήσεις ακουστικής προσοχής στη γρήγορη συνθήκη (PASAT2 και PASAT2D), στους ασθενείς με ΣΚΠ διακρίνεται μια σημαντική

επίδραση που ευνοεί τις γυναίκες σε μετρήσεις λεκτικής μνήμης (SRTL, SRTD), λεκτικής ροής, αλλά και ταχύτητας κατονομασίας χρωμάτων (StroopC).

Οι συμμετέχοντες των διαφορετικών ομάδων βασίζονται στις κλινικές μορφές της νόσου και στην αναλογία με την οποία αυτές εμφανίζονται στον πληθυσμό. Για αυτό υπάρχει και η μεγάλη διαφορά συμμετεχόντων στην ομάδα με διαλείπουσα σκλήρυνση κατά πλάκας σε σχέση με τις άλλες. Μια πρώτη ματιά στις αρχικές τιμές δείχνει πως γενικά η ομάδα ελέγχου έχει σημαντικά καλύτερες επιδόσεις σε όλες τις μετρήσεις, ακολουθούν οι ασθενείς με κλινικά μεμονωμένο σύνδρομο, αυτοί με διαλείπουσα μορφή της νόσου και στη συνέχεια οι ασθενείς με πρωτοπαθώς προϊούσα μορφή, ενώ χειρότερες επιδόσεις σε όλες τις μετρήσεις έχουν οι ασθενείς με δευτεροπαθώς προϊούσα μορφή.

11.2. Ανάλυση των Κυρίων Συνιστωσών (PCA).

Αρχικά πραγματοποιήθηκαν ξεχωριστές αναλύσεις με τους ασθενείς και τους μάρτυρες και εφόσον δεν υπήρχαν διαφορές στις συνιστώσες που προέκυψαν προχωρήσαμε σε μια PCA με περιστροφή varimax περιλαμβάνει τους ασθενείς και τους μάρτυρες που ολοκλήρωσαν όλες τις δοκιμασίες της νευροψυχολογικής εκτίμησης (N=291). Οι παραγοντικές τιμές που προκύπτουν από αυτή τη διαδικασία συμβάλλουν στη σύγκριση των ομάδων των ασθενών με τους μάρτυρες. Η χρήση των επιδόσεων σε νευροψυχολογικές μετρήσεις τόσο των ασθενών όσο και των μαρτύρων σε μια διαδικασία PCA έχει πραγματοποιηθεί και από άλλους ερευνητές, όπως για παράδειγμα από τους Parmenter et al. (2006) για τη διερεύνηση της μνήμης εργασίας στη ΣΚΠ. Η καταλληλότητα των δεδομένων για αναλύσεις παραγόντων

αναδεικνύεται μέσω δύο δεικτών: του Kaiser-Meyer Olkin ($KMO= 0,86$)* για τον έλεγχο καταλληλότητας του δείγματος και του Bartlett's test of sphericity ($Bartlett's\ app\chi^2 =1618,50, p<0,001^{**}$) για την αξιολόγηση των συσχετίσεων μεταξύ των μεταβλητών. Ο δείκτης KMO (Kaiser-Meyer-Olkin) αποτελεί μια μέτρηση για την καταλληλότητα του δείγματος για αναλύσεις παραγόντων. Η τιμή πρέπει να πλησιάζει το 1 αν οι μερικές συσχετίσεις είναι χαμηλές. Απαιτούνται τιμές άνω του 0,6 για να θεωρηθεί μια ανάλυση παραγόντων καλή (Tabachnick & Fidell, 2007). Ο δείκτης Bartlett's Test of sphericity αξιολογεί το κατά πόσο οι συσχετίσεις μεταξύ των μεταβλητών επιτρέπουν την εφαρμογή της ανάλυσης παραγόντων και πρέπει το $p<0,05$ (Tabachnick & Fidell, 2007). Όλες οι μετρήσεις άλλωστε που συμπεριλαμβάνονται στις αναλύσεις έχουν κανονικές κατανομές, όπως φαίνεται από τις τιμές συμμετρίας και κύρτωσης στον Πίνακα 11.2.

Στην τελική ανάλυση συμπεριλαμβάνονται τελικά οι 9 μετρήσεις της BRBN, χωρίς τις επιπλέον PASAT3D και 2D εξαιτίας των πολύ μεγάλων συσχετίσεων που παρουσίαζαν με τις αντίστοιχες PASAT3 και 2 και οι 3 μετρήσεις του Stroop, χωρίς τον αριθμό των λαθών στη συνθήκη παρεμβολής. Ο λόγος που επιπλέον αποκλείστηκαν οι συγκεκριμένες μετρήσεις είναι επειδή δεν συμβάλλουν περαιτέρω στην ερμηνεία του μοντέλου.

Το τελικό μοντέλο είναι αυτό που ερμηνεύει επίσης το μεγαλύτερο ποσοστό της συνολικής διακύμανσης (Πίνακας 11.6). Κάθε μεταβλητή περιλαμβάνεται μόνο σε μία συνιστώσα. Προκύπτουν τρεις συνιστώσες με ιδιοτιμή >1 (Ιδιοτιμές (eigenvalues): C1: 5,98, C2: 1,41, C3: 1,27): 1) η συνιστώσα των επιτελικών λειτουργιών C1 περιλαμβάνει μετρήσεις που ελέγχουν την ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών, τη λεκτική ροή, την ικανότητα αναστολής και την επιλεκτική προσοχή,

όπως αυτές εκτιμώνται από το SDMT, τις μετρήσεις του Stroop και το WLG, 2) στη C2 η μνήμη εργασίας μπορεί να θεωρηθεί ως ο μόνος κοινός υποκείμενος μηχανισμός των μεταβλητών της οπτικοχωρικής μνήμης (SPART) και της υπολογιστικής ικανότητας (PASAT) (βλέπε Συζήτηση (A)), 3) η C3 της λεκτικής μνήμης (SRT) (Πίνακας 11.6). Καθεμιά από τις τρεις συνιστώσες εξηγεί πάνω από 15% της διακύμανσης των 12 μεταβλητών που συμπεριλαμβάνονται στην ανάλυση (C1: 25,21%, C2: 23,49% , C3: 22,81) και ο συνδυασμός των 3 συνιστωσών εξηγεί το 71,51% της συνολικής διακύμανσης.

Πίνακας 11.6.: Αποτελέσματα της Ανάλυσης Κυρίων Συνιστωσών.

	C1	C2	C3	η^2
SRTL	0,264	0,176	0,888	0,889
SRTC	0,244	0,203	0,879	0,874
SRTD	0,268	0,244	0,838	0,834
SPARTi	0,088	0,793	0,277	0,713
SPARTd	0,060	0,737	0,339	0,662
SDMT	0,608	0,482	0,326	0,709
PASAT3	0,379	0,772	0,085	0,747
PASAT2	0,341	0,746	0,023	0,673
WLG	0,551	0,076	0,278	0,387
StroopR	-0,728	-0,234	-0,186	0,620
StroopC	-0,813	-0,168	-0,170	0,718
StroopI	-0,829	-0,206	-0,162	0,756
% της διακύμανσης που Εξηγείται	25,21	23,49	22,81	71,51%

Σημείωση: ο Πίνακας δίνει τα φορτία με περιστροφή Kaiser για κάθε συνιστώσα (C). Τονισμένα σε κάθε συνιστώσα είναι όσα φορτία είναι από 0,5 και πάνω για τη συγκεκριμένη συνιστώσα. Οι communalities (η^2) είναι η αναλογία της διακύμανσης σε κάθε μεταβλητή που εξηγείται από τις προκύπτουσες συνιστώσες. Η τελευταία σειρά παρουσιάζει το ποσοστό (%) της διακύμανσης που εξηγείται και από τις 12 μεταβλητές για κάθε παράγοντα και από το συνολικό μοντέλο.

Συνοπτικά και σε σχέση με τις υποθέσεις που είχαμε θέσει (*Υποθέσεις 2*):

- Όσον αφορά στη *μνήμη*, προκύπτει μια διακριτή συνιστώσα, αλλά η υπόθεσή μας για την επικράτηση κοινών μηχανισμών στις μετρήσεις της λεκτικής (SRT) και της οπτικοχωρικής μνήμης (SPART) διαψεύδεται. Εξάλλου, ο διαχωρισμός των μετρήσεων δεν συμφωνεί ούτε με την κατηγοριοποίηση των Gaudino et al., (2001) σε μετρήσεις εκμάθησης και καθυστερημένης ανάκλησης. Έτσι, η συνιστώσα C3 περιλαμβάνει τις μετρήσεις της λεκτικής μνήμης.
- Η δοκιμασία της σημασιολογικής ροής (WLG) μπορεί να θεωρηθεί ως δοκιμασία επιτελικών λειτουργιών σύμφωνα και με τον ορισμό στο Κεφ.7 (Jurado & Rosselli, 2007), εφόσον περιλαμβάνεται στη συνιστώσα C1 των επιτελικών λειτουργιών με τις μετρήσεις του Stroop και το SDMT.
- Δεν καταφέραμε να διακρίνουμε ξεχωριστή συνιστώσα για τις χρονομετρούμενες μετρήσεις που θεωρούσαμε πως εμπλέκουν περισσότερο την ταχύτητα της επεξεργασίας (StroopR, StroopC), οι οποίες τελικά συμπεριλαμβάνονται στη C1, τη συνιστώσα των επιτελικών λειτουργιών.
- Το PASAT θα αναμέναμε να περιλαμβάνεται στη C1, αλλά τελικά αποτελεί ξεχωριστή συνιστώσα μαζί με το SPART (C2). Στη C2 θεωρούμε ότι επικρατούν κοινοί μηχανισμοί μνήμης εργασίας (βλέπε Συζήτηση Α).

11.3. Πολυμεταβλητές αναλύσεις συνδιακύμανσης.

11.3.1. Πολυμεταβλητές αναλύσεις συνδιακύμανσης στις παραγοντικές τιμές παλινδρόμησης από την PCA.

Από την Ανάλυση Κυρίων Συνιστώσων αποθηκεύσαμε τις παραγοντικές τιμές παλινδρόμησης για τις τρεις συνιστώσες ως τρεις ξεχωριστές εξαρτημένες μεταβλητές. Επιλέξαμε το κριτήριο Pillai's F για τη διερεύνηση των σημαντικών διαφορών σε όλες τις διαδικασίες πολυμεταβλητής ανάλυσης συνδιακύμανσης που ακολουθούν, εφόσον ενδείκνυται σε περιπτώσεις που οι ομάδες του δείγματος δεν έχουν ισάριθμους συμμετέχοντες, όπως συμβαίνει με το δικό μας δείγμα. Αυτό συμβαίνει επειδή όπως προαναφέραμε οι διαφορετικές μορφές της νόσου δεν παρουσιάζουν την ίδια συχνότητα εμφάνισης στον πληθυσμό.

Στον Πίνακα 11.7 παρατηρούμε ότι οι τιμές συμμετρίας (skewness) και κύρτωσης (kurtosis) είναι μικρότερες από 2 και άρα δεν υπάρχει σημαντική απόκλιση των μεταβλητών από την κανονική κατανομή.

Πίνακας 11.7: Περιγραφικοί δείκτες, τιμές συμμετρίας και κύρτωσης για τις παραγοντικές μεταβλητές της PCA.

ΜΕΤΑΒΛΗΤΕΣ*	ΟΜΑΔΑ**	N***	M	SD	skewness	kurtosis
C1	Μάρτυρες	60	,35	,81	-,21	,17
	ΜΣ	42	,35	,74	,26	-,43
	ΕΥ	129	,53	,81	-,81	,61
	ΠΠ	30	-,92	1,47	-,32	-,79
	ΔΠ	30	-,79	1,13	-1,08	,67
C2	Μάρτυρες	60	,60	,68	-,47	,09
	ΜΣ	42	-,17	1,02	-1,76	1,21
	ΕΥ	129	-,12	1,03	-,43	,34
	ΠΠ	30	-,28	1,04	-,27	-1,03
	ΔΠ	30	-,27	,93	-,39	-,56
C3	Μάρτυρες	60	,36	,85	-,25	-,31
	ΜΣ	42	,18	,97	-,28	,82
	ΕΥ	129	-,42	1,06	,13	-,70
	ΠΠ	30	,00	,94	-1,65	1,12
	ΔΠ	30	-,42	1,06	,36	-,41

*C1: μεταβλητή των παραγοντικών τιμών παλινδρόμησης για τη συνιστώσα των επιτελικών λειτουργιών (Stroop, SDMT, WLG), C2: μεταβλητή των παραγοντικών τιμών παλινδρόμησης για τη συνιστώσα της μνήμης εργασίας (SPART, PASAT), C3: μεταβλητή των παραγοντικών τιμών παλινδρόμησης για τη συνιστώσα της λεκτικής μνήμης (SRT).

** ΕΥ = διαλείπουσα μορφή, ΠΠ = πρωτοπαθώς προϊούσα, ΔΠ = δευτεροπαθώς προϊούσα, ΜΣ = μεμονωμένο κλινικό σύνδρομο.

***N: ο αριθμός των συμμετεχόντων σε κάθε ομάδα, M: οι μέσες τιμές για κάθε ομάδα, SD: η τυπική απόκλιση, skewness: οι τιμές συμμετρίας και kurtosis: οι τιμές κύρτωσης.

Αυτές οι μεταβλητές δε συσχετίζονται σημαντικά με την ηλικία. Η C1 συνιστώσα - που θεωρούμε πως περιλαμβάνει επιτελικές μετρήσεις - συσχετίζεται σημαντικά με την εκπαίδευση ($r(289) = 0,35, p = 0,001$): όσο περισσότερα είναι τα χρόνια εκπαίδευσης τόσο καλύτερες είναι οι επιδόσεις στη C1. Όσον αφορά στην επίδραση του φύλου:

Για τη C1: $t(289) = -2,99, p = 0,003$, οι γυναίκες ($M = 0,16, SD = 0,84$) έχουν καλύτερες επιδόσεις από τους άνδρες ($M = -0,27, SD = 1,18$).

Για τη C2: $t(289) = 2,84, p = 0,005$, οι άνδρες ($M = 0,28, SD = 1,08$) έχουν καλύτερες επιδόσεις από τις γυναίκες ($M = -0,15, SD = 0,92$).

Για τη C3: $t(289) = -4,07, p = 0,001$, οι γυναίκες ($M = 0,21, SD = 0,93$) έχουν καλύτερες επιδόσεις από τους άνδρες ($M = -0,36, SD = 1,01$).

Η πολυμεταβλητή ανάλυση συνδιακύμανσης με την εισαγωγή του φύλου και της εκπαίδευσης ως συµμεταβλητών και για τη σύγκριση όλων των ομάδων ασθενών και της ομάδας ελέγχου δείχνουν πως υπάρχουν σημαντικές διαφορές στις επιδόσεις μεταξύ των διαφορετικών ομάδων ($F(12, 1152) = 5,96, p = 0,001, \eta^2 = 0,11$). Οι συγκρίσεις ανά ζεύγη δείχνουν πως οι μάρτυρες έχουν σημαντικά καλύτερες επιδόσεις από τους ασθενείς όλων των τύπων στη C2 (SPART, PASAT) (Πίνακας 11.8 και Γράφημα 1). Στη C1 εκτός από τους μάρτυρες και οι ασθενείς με ΜΣ και ΕΥ παρουσιάζουν καλύτερες επιδόσεις από εκείνους με χρόνια προϊούσα μορφή (ΠΠ, ΔΠ) (Πίνακας 11.8 και Γράφημα 2). Όσον αφορά στη C3, η οποία περιλαμβάνει τις μετρήσεις της λεκτικής μνήμης (SRT), μόνο οι επιδόσεις των ασθενών με διαλείπουσα μορφή βρίσκονται σημαντικά χαμηλότερες από των μαρτύρων (Πίνακας 11.8 και Γράφημα 3).

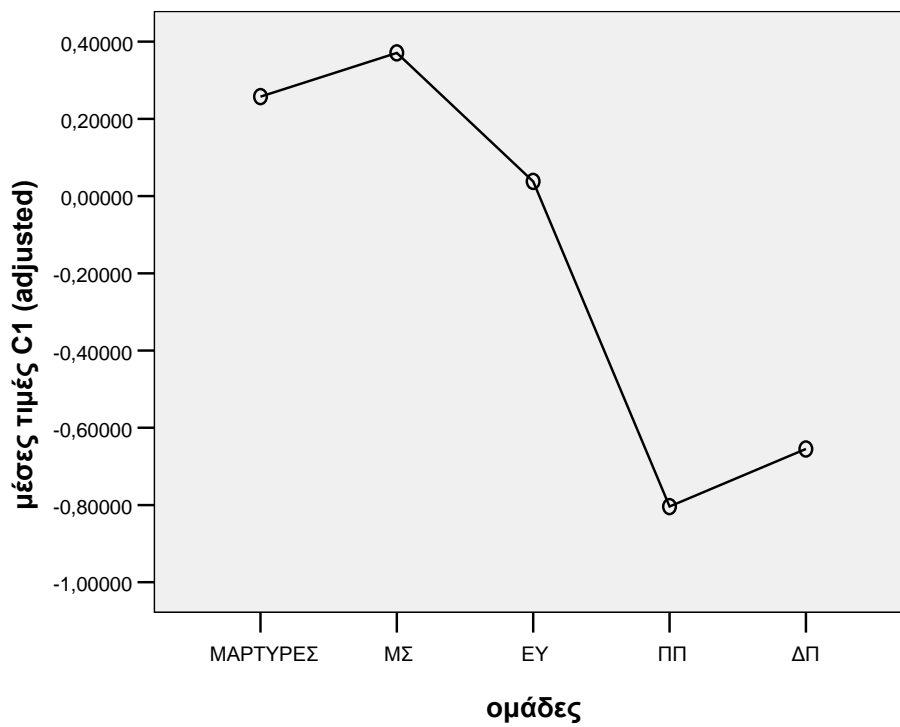
Πίνακας 11.8: Οι προσαρμοσμένες τιμές (M, SE) και τα διαστήματα εμπιστοσύνης 95% των παραγοντικών μεταβλητών ως προς τις συμμεταβλητές φύλο και εκπαίδευση.

ΜΕΤΑΒΛΗΤΕΣ*	ΟΜΑΔΑ**	M***	SE	95% CI	
				κατώτερο όριο	ανώτερο όριο
C1	Μάρτυρες	,26	,13	,00	,51
	ΜΣ	,37	,15	,07	,67
	ΕΥ	,04	,09	-,14	,21
	ΠΠ	-,80	,21	-1,22	-,38
	ΔΠ	-,66	,15	,07	,67
C2	Μάρτυρες	,57	,14	,29	,85
	ΜΣ	-,13	,17	-,46	,20
	ΕΥ	-,11	,98	-,30	,09
	ΠΠ	-,31	,24	-,77	,15
	ΔΠ	-,31	,21	-,72	,10
C3	Μάρτυρες	,32	,14	,04	,61
	ΜΣ	,17	,17	-,16	,49
	ΕΥ	-,18	,10	-,37	,01
	ΠΠ	,11	,23	-,36	,57
	ΔΠ	-,30	,21	,70	,11

*C1: μεταβλητή των παραγοντικών τιμών παλινδρόμησης για τη συνιστώσα των επιτελικών λειτουργιών (Stroop, SDMT, WLG), C2: μεταβλητή των παραγοντικών τιμών παλινδρόμησης για τη συνιστώσα της μνήμης εργασίας (SPART, PASAT), C3: μεταβλητή των παραγοντικών τιμών παλινδρόμησης για τη συνιστώσα της λεκτικής μνήμης (SRT). Οι προσαρμοσμένες τιμές γίνονται ως προς τις συμμεταβλητές φύλο=1,63 και εκπαίδευση-13,78.

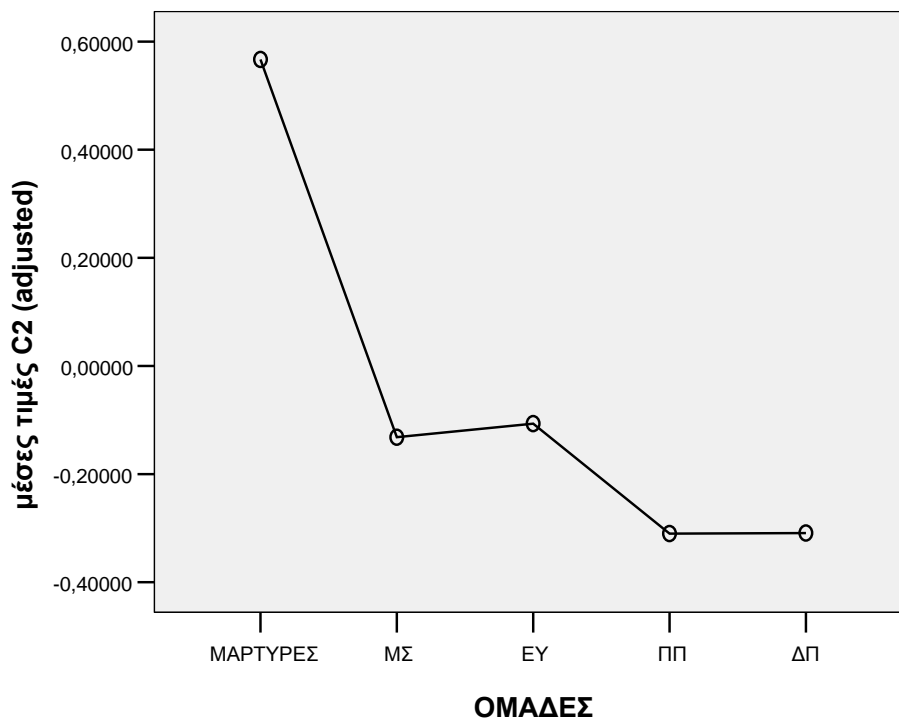
** ΕΥ = διαλείπουσα μορφή, ΠΠ = πρωτοπαθώς προϊούσα, ΔΠ = δευτεροπαθώς προϊούσα, ΜΣ = μεμονωμένο κλινικό σύνδρομο.

Γράφημα 1: Οι προσαρμοσμένες παραγοντικές τιμές παλινδρόμησης για τη συνιστώσα C1 (συνθετικός δείκτης επιδόσεων στις μετρήσεις του SDMT, του Stroop και του WLG) για κάθε ομάδα των ασθενών και την ομάδα ελέγχου.



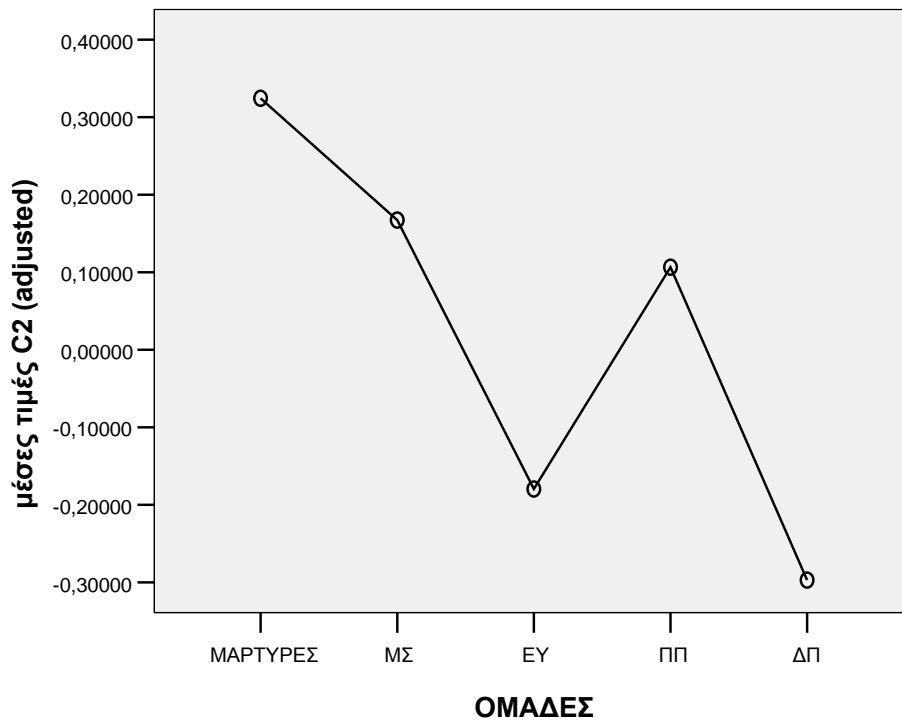
*ΕΥ = διαλείπουσα μορφή, ΠΠ = πρωτοπαθώς προϊούσα, ΔΠ = δευτεροπαθώς προϊούσα, ΜΣ = μεμονωμένο κλινικό σύνδρομο

Γράφημα 2: Οι προσαρμοσμένες παραγοντικές τιμές παλινδρόμησης για τη συνιστώσα C2 (συνθετικός δείκτης επιδόσεων στις μετρήσεις του SPART και PASAT) για κάθε ομάδα των ασθενών και την ομάδα ελέγχου.



* ΕΥ = διαλείπουσα μορφή, ΠΠ = πρωτοπαθώς προϊούσα, ΔΠ = δευτεροπαθώς προϊούσα, ΜΣ = μεμονωμένο κλινικό σύνδρομο

Γράφημα 3: Οι παραγοντικές τιμές παλινδρόμησης για τη συνιστώσα C3 (συνθετικός δείκτης επιδόσεων στις μετρήσεις του SRT) για κάθε ομάδα των ασθενών και την ομάδα ελέγχου.



ΕΥ = διαλείπουσα μορφή, ΠΠ = πρωτοπαθώς προϊούσα, ΔΠ = δευτεροπαθώς προϊούσα, ΜΣ = μεμονωμένο κλινικό σύνδρομο

Σε μια δεύτερη πολυμεταβλητή ανάλυση συνδιακύμανσης για τη σύγκριση των παραγοντικών τιμών από την PCA, μεταξύ μόνο των ομάδων των ασθενών και με συμμεταβλητή την EDSS, η οποία σχετίζεται σημαντικά μόνο με τη C1 ($\rho(229) = -0,37, p=0,001$), παρατηρούμε πως οι διαφορές μεταξύ των διαφορετικών τύπων ασθενών παραμένουν για τη C1, με τους ασθενείς με ΜΣ και ΕΥ να παρουσιάζουν καλύτερες επιδόσεις από τους ασθενείς με ΠΠ και ΔΠ ($F(9, 864) = 2,14, p=0,03, \eta^2=0,04$). Ουσιαστικά μόνο το 4% της διασποράς των τιμών στις τρεις παραγοντικές μεταβλητές εξηγούνται από την ανεξάρτητη μεταβλητή τύπου της νόσου. Στα “Tests of between-subjects effects” φαίνεται πως η επίδραση του τύπου της νόσου είναι σημαντική μόνο για τη C1 συνιστώσα των επιτελικών λειτουργιών ($F(3, 229) = 5,94, p=0,001, \eta^2=0,11$), όπως άλλωστε αναδεικνύεται και από τις συγκρίσεις ανά ζεύγη (Bonferroni).

11.3.2.. Σύγκριση των επιδόσεων σε όλες τις μετρήσεις μεταξύ όλων των ομάδων των ασθενών με ΣΚΠ και ελέγχου.

Προχωρήσαμε σε διαδικασίες MANCOVA που περιλάμβαναν μεμονωμένες μετρήσεις, ώστε να διακρίνουμε πιθανά πρότυπα που να οφείλονται σε διαφοροποίηση των ομάδων ως προς αυτές. Η ηλικία συμπεριλήφθηκε ως συμμεταβλητή (covariate) σε όλες τις διαδικασίες πολυμεταβλητής ανάλυσης συνδιακύμανσης (MANCOVA), γιατί υπήρχαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων (ο Πίνακας 11.9. δείχνει τις προσαρμοσμένες ως προς την ηλικία τιμές). Όσον αφορά στο φύλο και στην εκπαίδευση, φαίνεται πως οι επιδράσεις τους είναι

διαφορετικές στην ομάδα ελέγχου και στους ασθενείς και έτσι δεν περιλαμβάνονται στις αναλύσεις πολλαπλής διακύμανσης ως συµµεταβλητές.

Σύµφωνα µε τα αποτελέσµατα της ανάλυσης των κυρίων συνιστωσών, επιλέξαµε να εισάγουµε στις διαδικασίες πολυµεταβλητής ανάλυσης συνδιακύµανσης (MANCOVA) καταρχήν τις εξαρτηµένες µεταβλητές µε τα υψηλότερα φορτία στις συνιστώσες. Το µεγαλύτερο φορτίο στην πρώτη συνιστώσα το είχε το StroopI, στη δεύτερη συνιστώσα το SPARTi και στην τρίτη το SRTL. Στη συνέχεια, προσθέσαµε στη διαδικασία MANCOVA το PASAT3 εφόσον παρουσιάζει παρόµοιο φορτίο στη συνιστώσα C2 και θεωρείται πως ελέγχει διαφορετικές διαδικασίες από το SPART, το WLG το οποίο έχει τις χαμηλότερες συσχετίσεις σε σχέση µε τις υπόλοιπες µετρήσεις και το SRTD για να έχουµε µια µέτρηση καθυστερηµένης ανάκλησης. Προχωρήσαµε εναλλάσσοντας το SRTL και το SRTD, εφόσον έχουν υψηλές συσχετίσεις, αλλά τα αποτελέσµατα παρέµεναν τα ίδια, οπότε τελικά εντάξαµε σε µια διαδικασία και τις δύο µετρήσεις. Τέλος, προσθέσαµε το SDMT, µια δοκιµασία που θεωρείται ιδιαίτερα ευαίσθητη στην ανίχνευση γνωστικών διαταραχών στη ΣΚΠ (Boringa et al., 2001; Rogers & Panegyres, 2007). Στη συνέχεια, εισάγαµε στην ανάλυση όλες τις µετρήσεις και εφόσον δεν βρέθηκαν σηµαντικές διαφορές στις σηµαντικότητες και το µέγεθος της επίδρασης η^2 είναι µεγαλύτερο κρατήσαµε ως τελικά αποτελέσµατα αυτά της τελικής ανάλυσης.

Πίνακας 11.9: Οι προσαρμοσμένες τιμές (M, SE^{***}) ως προς τη συμμεταβλητή ηλικία.

Μετρήσεις**	Μάρτυρες	ΕΥ*	ΠΠ	ΔΠ	ΜΣ
SRTL	47,51 (2,03)	37,72 (1,22)	39,24 (2,58)	33,64 (2,54)	43,77 (2,09)
SRTC	36,97 (2,18)	23,60 (1,31)	25,87 (2,77)	22,45 (2,72)	29,56 (2,24)
SRTD	9,25 (0,41)	7,10 (0,24)	7,25 (0,52)	6,15 (0,51)	7,79 (0,42)
SPARTi	24,01 (0,79)	19,74 (0,48)	19,84 (1,01)	17,53 (0,99)	19,45 (0,81)
SPARTd	8,85 (0,34)	7,23 (0,21)	7,21 (0,43)	6,41 (0,42)	7,36 (0,35)
SDMT	58,00 (1,62)	46,10 (0,97)	43,70 (2,05)	38,42 (2,02)	49,19 (1,62)
PASAT3	48,82 (1,87)	38,15 (1,12)	35,34 (2,37)	36,62 (2,33)	41,55 (1,90)
PASAT3D	40,45 (2,33)	26,30 (1,41)	23,82 (2,96)	24,19 (2,91)	30,82 (2,40)
PASAT2	38,74 (1,76)	27,34 (1,06)	24,50 (2,23)	26,64 (2,20)	30,14 (1,81)
PASAT2D	27,33 (1,78)	14,97 (1,07)	14,58 (2,26)	13,85 (2,22)	18,58 (1,83)
WLG	25,21 (0,72)	21,59 (0,43)	21,98 (0,91)	19,51 (0,90)	21,23 (0,74)
StroopR	18,64 (0,61)	21,10 (0,37)	22,75 (0,78)	23,35 (0,76)	20,52 (0,63)
StroopC	29,53 (1,17)	32,74 (0,71)	36,55 (1,49)	38,63 (1,46)	30,74 (1,21)
StroopI	57,83 (3,41)	65,40 (2,05)	75,54 (4,33)	81,45 (4,25)	61,19 (3,50)
Stroop λάθη	0,50 (0,25)	0,68 (0,15)	1,65 (0,31)	1,56 (0,31)	0,64 (0,25)

Οι προσαρμοσμένες τιμές γίνονται ως προς τις συμμεταβλητή ηλικία=36,88.

*ΕΥ = διαλείπουσα μορφή, ΠΠ = πρωτοπαθώς προϊούσα, ΔΠ = δευτεροπαθώς προϊούσα, ΜΣ = μεμονωμένο κλινικό σύνδρομο.

** SRT = Selective Reminding Test: L = Μακροπρόθεσμη Αποθήκευση, C = Συνεκτική Μακροπρόθεσμη Ανάκληση, D = Καθυστερημένη Ανάκληση. SPART = 10/36 Spatial Recall Test: i = άμεση ανάκληση, d = καθυστερημένη ανάκληση. SDMT = Symbol Digit Modality Task. PASAT = Paced Auditory Serial Addition Task: 3 = σε ρυθμό 1 ψηφίο/ 3'', 3D = οι σωστές δυάδες σε ρυθμό 1 ψηφίο/ 3'', 2 = σε ρυθμό 1 ψηφίο/ 2'', 2D = οι σωστές δυάδες σε ρυθμό 1 ψηφίο/ 2''. WLG = σημασιολογική λεκτική ροή. Stroop = Stroop Word/Color Interference Task: R = συνθήκη ανάγνωσης λέξεων χρωμάτων, C = συνθήκη κατονομασίας χρωμάτων, I = συνθήκη παρεμβολής, λάθη = ο αριθμός λαθών στη συνθήκη παρεμβολής.

*** M: οι μέσες τιμές, SE: τυπικό σφάλμα, 95% CI: διαστήματα εμπιστοσύνης

Η ανάλυση περιλάμβανε όλες τις ομάδες των ασθενών και την ομάδα ελέγχου. Αναδεικνύονται σημαντικές διαφορές στις επιδόσεις μεταξύ των ομάδων ($F(60, 1108)=2,22, p<0,001, \eta^2=0,12$). Στους Πίνακες 11.10 και 11.11 παρουσιάζονται και τα μεγέθη επίδρασης (Cohen d). Οι στατιστικές σημαντικότητες ορίζονται βάσει των ανά ζεύγη συγκρίσεων. Ακολουθούν αναλυτικά οι συγκρίσεις ανά ζεύγη (pairwise comparisons, Bonferroni) για όλες τις ομάδες.

Μάρτυρες

Τα αποτελέσματα δείχνουν ότι οι μάρτυρες έχουν σημαντικά καλύτερες επιδόσεις από όλους τους τύπους ασθενών στο SPART, στο SDMT, στο PASAT3D, PASAT2 και 2D και WLG και τα μεγέθη επίδρασης είναι μέτρια έως μεγάλα (Πίνακες 11.10). Όσον αφορά στο SRTL οι μάρτυρες έχουν καλύτερη επίδοση από τους ασθενείς με διαλείπουσα (EY) και με δευτεροπαθώς προϊούσα πορεία (ΔΠ), ενώ στην SRTC και στην καθυστερημένη ανάκληση (SRTD) η επίδοσή τους είναι καλύτερη και από τους ασθενείς με πρωτοπαθώς προϊούσα (ΠΠ) ΣΚΠ και τα μεγέθη επίδρασης είναι μεγάλα. Στις μετρήσεις του StroopC και StroopI οι μάρτυρες είναι σημαντικά γρηγορότεροι από τους ασθενείς με προϊούσα πορεία (ΠΠ, ΔΠ) και τα μεγέθη επίδρασης είναι μέτρια έως μεγάλα ($-0,75 \leq d \leq -0,95$), ενώ στο StroopR είναι γρηγορότεροι και από τους ασθενείς με διαλείπουσα μορφή (μέτρια επίδραση $d=-0,69$). Τα λάθη στην τρίτη συνθήκη του Stroop είναι σημαντικά λιγότερα από τους ασθενείς με ΠΠ και το μέγεθος επίδρασης είναι μέτριο ($d= -0,59$).

Ασθενείς με κλινικά μεμονωμένο σύνδρομο.

Οι ασθενείς με κλινικά μεμονωμένο σύνδρομο δεν έχουν σημαντικές διαφορές από τους μάρτυρες στις μετρήσεις λεκτικής μνήμης, PASAT3 και στις μετρήσεις στο Stroop, ενώ στις υπόλοιπες δοκιμασίες η επίδοσή τους είναι χειρότερη (Πίνακας 11.10). Οι διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων, όπως αυτές προκύπτουν από τα μεγέθη επίδρασης, είναι μέτριες για τις μετρήσεις SPARTd, SDMT, PASAT3D, PASAT2, PASAT2D και μεγάλες για τις μετρήσεις SPARTi και WLG. Στο SDMT και στις μετρήσεις χρόνων απόκρισης του Stroop έχουν σημαντικά καλύτερες επιδόσεις από τους ΔΠ ασθενείς ($-0,64 \leq d \leq -0,83$ για το Stroop και πολύ μεγάλο μέγεθος επίδρασης $d=0,96$ για το SDMT. Στο Stroop C (μέτριο μέγεθος επίδρασης: $d=-0,78$) και στο SDMT (μικρό μέγεθος επίδρασης: $d=0,42$) και στο StroopI ($d=-0,78$) οι ΜΣ έχουν καλύτερη επίδοση και από τους ΠΠ ασθενείς (Πίνακας 11.11)

Ασθενείς με διαλείπουσα πορεία.

Οι ασθενείς με ΕΥ έχουν σημαντικά χαμηλότερες επιδόσεις από τους μάρτυρες σε όλες τις μετρήσεις (μέτρια έως μεγάλα μεγέθη επίδρασης: $-0,69 \leq d \leq 1,06$) εκτός από το StroopC και StroopI, στα οποία οι διαφορές δεν είναι σημαντικές. Στο SDMT και στο StroopC και στο StroopI οι επιδόσεις τους είναι σημαντικά καλύτερες από τους ασθενείς με ΔΠ. Το μέγεθος επίδρασης είναι μεγάλο για το SDMT ($d= 0,87$) και μέτριο για τις μετρήσεις του Stroop (StroopC: $d= -0,56$; StroopI: $d= -0,61$).

Ασθενείς με πρωτοπαθώς προϊούσα πορεία.

Οι επιδόσεις των ασθενών με ΠΠ είναι σημαντικά χαμηλότερες από εκείνες των μαρτύρων (μέτριες έως μεγάλες επιδράσεις, βλέπε Πίνακα 11.10) εξάίρεση τις επιδόσεις τους στο SRTL, όπου δεν προκύπτουν σημαντικές διαφορές. Είναι ακόμη η μόνη ομάδα ασθενών που κάνει σημαντικά περισσότερα λάθη από τους μάρτυρες στην τρίτη συνθήκη του Stroop (Strooperr) και το μέγεθος επίδρασης είναι μέτριο ($d=-0,59$). Στο SDMT (μικρό μέγεθος επίδρασης: $d=0,42$), στο StroopC (μέτριο μέγεθος επίδρασης: $d= -0,53$) και StroopI (μέτριο μέγεθος επίδρασης: $d= -0,78$) οι επιδόσεις τους είναι σημαντικά χαμηλότερες και από τους ασθενείς με ΜΣ.

Ασθενείς με δευτεροπαθώς προϊούσα πορεία.

Οι ασθενείς με ΔΠ παρουσιάζουν σημαντικά χαμηλότερες επιδόσεις από τους μάρτυρες σε όλες τις μετρήσεις (μεγάλα μεγέθη επίδρασης, βλέπε Πίνακα 11.10) εκτός από το Strooperr. Επιπρόσθετα, οι ασθενείς με ΔΠ έχουν σημαντικά χαμηλότερες επιδόσεις και από τους ΜΣ στο SDMT (μεγάλο μέγεθος επίδρασης: $d=0,96$) και μεγαλύτερους χρόνους αντίδρασης στις συνθήκες του Stroop όπως προαναφέραμε (Πίνακας 11.10). Οι επιδόσεις τους είναι χειρότερες και από τους ΕΥ στο SDMT και στο StroopC και στο StroopI.

Πίνακες 11.10: τα μεγέθη επίδρασης (Cohen d) για τις διαφορές μεταξύ της ομάδας ελέγχου και των ομάδων ΣΚΠ με βάση τις τιμές εκτίμησης ελέγχοντας την ηλικία.

Μετρήσεις	Μάρτυρες vs. ΕΥ	Μάρτυρες vs. ΠΠ	Μάρτυρες vs. ΔΠ	Μάρτυρες vs. ΜΣ
SRTL	0,82 μεγάλη	0,69	1,13 μεγάλη	0,30
SRTC	0,97 μεγάλη	0,85μεγάλη	0,94μεγάλη	0,49
SRTD	0,84 μεγάλη	0,85 μεγάλη	1,30 μεγάλη	0,60
SPARTi	0,82 μεγάλη	0,71 μέτρια	1,39 μεγάλη	0,90 μεγάλη
SPARTd	0,79 μέτρια	0,80 μεγάλη	1,26 μεγάλη	0,74 μέτρια
SDMT	1,00 μεγάλη	1,14 μεγάλη	1,83 μεγάλη	0,77 μέτρια
PASAT3	0,92 μεγάλη	1,18 μεγάλη	1,13 μεγάλη	0,65
PASAT3D	0,92 μεγάλη	1,15 μεγάλη	1,15 μεγάλη	0,61 μέτρια
PASAT2	1,06 μεγάλη	1,38 μεγάλη	1,01 μεγάλη	0,70 μέτρια
PASAT2D	0,95μεγάλη	1,13 μεγάλη	1,20 μεγάλη	0,66 μέτρια
WLG	0,82 μεγάλη	0,69 μέτρια	1,21 μεγάλη	0,90 μεγάλη
StroopR	-0,69 μέτρια	-0,95μεγάλη	-1,03 μεγάλη	-0,57
StroopC	-0,53	-0,92μεγάλη	-0,95μεγάλη	-0,20
StroopI	-0,43	-0,75 μέτρια	-0,90 μεγάλη	-0,23
Stroop λάθη	-0,24	-0,59 μέτρια	-0,39	-0,10

Τα d υπολογίστηκαν με βάση τις διορθωμένες τιμές των μέσων όρων των μετρήσεων από τις πολυμεταβλητές αναλύσεις συνδιακόμανσης όλων των ομάδων σύμφωνα με τις εκτιμήσεις των συμμεταβλητών: ηλικία = 36,8918. *ΕΥ = διαλείπουσα μορφή, ΠΠ = πρωτοπαθώς προϊούσα, ΔΠ = δευτεροπαθώς προϊούσα, ΜΣ = μεμονωμένο κλινικό σύνδρομο. ** SRT = Selective Reminding Test: L = Μακροπρόθεσμη Αποθήκευση, C = Συνεκτική Μακροπρόθεσμη Ανάκληση, D = Καθυστερημένη Ανάκληση. SPART = 10/36 Spatial Recall Test: i = άμεση ανάκληση, d = καθυστερημένη ανάκληση. SDMT = Symbol Digit Modality Task. PASAT = Paced Auditory Serial Addition Task: 3 = σε ρυθμό 1 ψηφίο/ 3'', 3D = οι σωστές δυνάδες σε ρυθμό 1 ψηφίο/ 3'', 2 = σε ρυθμό 1 ψηφίο/ 2'', 2D = οι σωστές δυνάδες σε ρυθμό 1 ψηφίο/ 2''. WLG = σημασιολογική λεκτική ροή. Stroop = Stroop Word/Color Interference Task: R = συνθήκη ανάγνωσης λέξεων χρωμάτων, C = συνθήκη κατονομασίας χρωμάτων, I = συνθήκη παρεμβολής, λάθη = ο αριθμός λαθών στη συνθήκη παρεμβολής.

Πίνακας 11.11: τα μεγέθη επίδρασης (Cohen d) για τις διαφορές μεταξύ των διαφορετικών ομάδων ασθενών με ΣΚΠ με βάση τις τιμές εκτίμησης ελέγχοντας την ηλικία.

Μετρήσεις	ΜΣ vs. ΕΥ	ΜΣ vs. ΠΠ	ΜΣ vs. ΔΠ	ΕΥ vs. ΠΠ	ΕΥ vs. ΔΠ	ΠΠ vs. ΔΠ
SRTL	0,43	0,34	0,73	-0,06	0,35	0,39
SRTC	0,42	0,26	0,45	-0,18	0,04	0,21
SRTD	0,26	0,23	0,67	-0,04	0,39	0,45
SPARTi	-0,05	-0,14	0,43	-0,09	0,43	0,52
SPARTd	0,04	0,06	0,40	0,01	0,35	0,34
SDMT	0,24	0,42μικρή	0,96μεγάλη	0,46	0,87μεγάλη	0,19
PASAT3	0,15	0,35	0,37	0,21	0,25	0,06
PASAT3D	0,24	0,40	0,41	0,17	0,18	-0,01
PASAT2	0,19	0,43	0,25	0,28	0,09	-0,17
PASAT2D	0,24	0,32	0,40	0,06	0,15	0,11
WLG	-0,04	-0,12	0,34	-0,08	0,37	0,43
StroopR	-0,18	-0,53	-0,64	-0,37	-0,48	-0,11
StroopC	-0,36	-0,78μέτρια	-0,83 μεγάλη	-0,45	-0,56μέτρια	-0,17
StroopI	0,23	-0,62 μέτρια	-0,78μέτρια	-0,45	-0,61μέτρια	-0,14
Stroop λάθη	-0,05	-0,46	-0,46	-0,49	-0,50	0,04

Τα d υπολογίστηκαν με βάση τις διορθωμένες τιμές των μέσων όρων των μετρήσεων από τη MANCOVA όλων των ομάδων σύμφωνα με τις εκτιμήσεις των συμμεταβλητών: ηλικία = 36,8918 *ΕΥ = διαλείπουσα μορφή, ΠΠ = πρωτοπαθώς προϊούσα, ΔΠ = δευτεροπαθώς προϊούσα, ΜΣ = μεμονωμένο κλινικό σύνδρομο. ** SRT = Selective Reminding Test: L = Μακροπρόθεσμη Αποθήκευση, C = Συνεκτική Μακροπρόθεσμη Ανάκληση, D = Καθυστερημένη Ανάκληση. SPART = 10/36 Spatial Recall Test: i = άμεση ανάκληση, d = καθυστερημένη ανάκληση. SDMT = Symbol Digit Modality Task. PASAT = Paced Auditory Serial Addition Task: 3 = σε ρυθμό 1 ψηφίο/ 3'', 3D = οι σωστές δυνάδες σε ρυθμό 1 ψηφίο/ 3'', 2 = σε ρυθμό 1 ψηφίο/ 2'', 2D = οι σωστές δυνάδες σε ρυθμό 1 ψηφίο/ 2''. WLG = σημασιολογική λεκτική ροή. Stroop: R = συνθήκη ανάγνωσης λέξεων χρωμάτων, C = συνθήκη κατονομασίας χρωμάτων, I = συνθήκη παρεμβολής, λάθη = ο αριθμός λαθών στη συνθήκη παρεμβολής.

11.3.3. Σύγκριση των επιδόσεων σε όλες τις μετρήσεις μεταξύ των διαφορετικών τύπων ασθενών με ΣΚΠ.

Στις πολυμεταβλητές αναλύσεις συνδιακύμανσης για τη σύγκριση των διαφορετικών υποομάδων μεταξύ τους, ελέγξαμε επιπλέον τις κλινικές μεταβλητές (διάθεση βάσει του BDI, ηλικία έναρξης, διάρκεια της νόσου, EDSS) για την ένταξή τους στη διαδικασία ως πιθανών συμμεταβλητών. Σύμφωνα με τις συσχετίσεις ακολουθήθηκαν δύο διαφορετικές διαδικασίες MANCOVA, ελέγχοντας αφενός το EDSS και αφετέρου τη διάρκεια της νόσου. Η διάρκεια της νόσου και η EDSS δε συμπεριληφθήκαν ταυτόχρονα ως συμμεταβλητές, αλλά σε ξεχωριστές αναλύσεις για να αποφευχθεί η υπερδιόρθωση, εφόσον συσχετίζονται σημαντικά μεταξύ τους (Huijbregts et al., 2004). Οι ξεχωριστές αναλύσεις MANCOVA δείχνουν πως οι διαφορές μεταξύ των τύπων της νόσου δεν είναι στατιστικά σημαντικές αν ελέγχεται ο βαθμός αναπηρίας ($F(45,651) = 1,01, p=0,46, \eta^2=0,07 \text{ ns}$). Παρόμοια αποτελέσματα προκύπτουν και όταν ελέγχεται η διάρκεια της νόσου ($F(45,651) = 1,31, p=0,09, \eta^2=0,09 \text{ ns}$). Εντούτοις, στα “Tests of Between Subjects Effects” σημαντική είναι η επίδραση του τύπου της νόσου στο StroopC ($F(3,230) = 5,02, p=0,002, \eta^2=0,06$) και στο StroopI ($F(3,230) = 5,51, p=0,001, \eta^2=0,07$). Αυτές οι διαφορές φαίνονται επίσης και στις ανά ζεύγη συγκρίσεις Bonferroni όπου οι ασθενείς με ΕΥ είναι πιο γρήγοροι από τους ασθενείς με ΔΠ και οι ασθενείς με ΜΣ από τους ασθενείς με ΔΠ αλλά και με ΠΠ (Πίνακας 11.12).

Πίνακας 11.12: Οι προσαρμοσμένες τιμές (M, SE) και τα διαστήματα εμπιστοσύνης 95% των μεταβλητών StroopC και StroopI (σε δευτερόλεπτα).

ΜΕΤΑΒΛΗΤΕΣ*	ΟΜΑΔΕΣ**	M***	SE	95% CI	
				κατώτερο όριο	ανώτερο όριο
StroopC	ΜΣ	31,02	1,33	28,39	33,65
	ΕΥ	32,84	0,80	31,27	34,41
	ΠΠ	36,89	1,64	33,66	40,13
	ΔΠ	37,88	1,92	34,11	41,66
StroopI	ΜΣ	61,58	3,94	53,82	69,34
	ΕΥ	65,25	2,35	60,62	69,87
	ΠΠ	77,96	4,85	68,41	87,51
	ΔΠ	80,64	5,66	69,49	91,79

οι προσαρμοσμένες τιμές υπολογίζονται με βάση τη συμμεταβλητή EDSS=2,26

*StroopC: ταχύτητα κατονομασίας χρωμάτων, StroopI: ικανότητα αναστολής

** ΕΥ = διαλείπουσα μορφή, ΠΠ = πρωτοπαθώς προϊούσα, ΔΠ = δευτεροπαθώς προϊούσα, ΜΣ = μεμονωμένο κλινικό σύνδρομο.

*** M: οι μέσες τιμές, SE: τυπικό σφάλμα, 95% CI: διαστήματα εμπιστοσύνη

Από τη σύγκριση των επιδόσεων μεταξύ όλων των ομάδων ασθενών και ελέγχου στις διάφορες διαδικασίες πολυμεταβλητής ανάλυσης συνδιακύμανσης για τον έλεγχο των *Υποθέσεων (3)* διαπιστώνουμε πως :

- Οι συγκρίσεις με βάση τις πολυπαραγοντικές τιμές παλινδρόμησης από την PCA δείχνουν πως οι μάρτυρες έχουν σημαντικά καλύτερη επίδοση από όλες τις ομάδες ασθενών στη συνιστώσα της μνήμης εργασίας (C2). Μέχρι αυτό το σημείο δε διακρίνονται ξεχωριστά πρότυπα γνωστικής δυσλειτουργίας με βάση τον τύπο της νόσου.
- Στη συνιστώσα των επιτελικών λειτουργιών (C1: SDMT, Stroop, WLG) πέρα από τους μάρτυρες και οι ασθενείς με κλινικά μεμονωμένο σύνδρομο ή με διαλείπουσα μορφή έχουν σημαντικά καλύτερη επίδοση από τους ασθενείς με χρόνια προϊούσα μορφή και αυτό το αποτέλεσμα παραμένει σημαντικό ακόμα και όταν ελέγχεται ο βαθμός φυσικής αναπηρίας. Σε αυτό το σημείο φαίνεται πως υπάρχει μια διάκριση μεταξύ των ασθενών με διαλείπουσα ΣΚΠ και με κλινικά μεμονωμένο σύνδρομο σε σχέση με τους ασθενείς με χρόνια προϊούσα μορφή (ΠΠ, ΔΠ), η οποία διακρίνεται και στις συγκρίσεις στις μεμονωμένες μετρήσεις (βλέπε 11.2 και Γράφημα 1).
- Στη συνιστώσα της λεκτικής μνήμης (C3) η ομάδα ελέγχου έχει σημαντικά καλύτερη επίδοση μόνο σε σχέση με τους ασθενείς με διαλείπουσα μορφή.
- Οι μάρτυρες παρουσιάζουν καλύτερες επιδόσεις από όλους τους τύπους των ασθενών στην οπτικοχωρική μνήμη (SPART), στη μνήμη εργασίας και επιλεκτική

προσοχή (PASAT3D, 2, 2D, SDMT) και στη λεκτική ροή και τα μεγέθη επίδρασης είναι μέτρια έως μεγάλα.

- Στις αναλύσεις στις μεμονωμένες μετρήσεις, στη λεκτική μνήμη (SRT) παρατηρείται μια διάκριση μεταξύ των ασθενών με 'έναρξη κατά ώσεις' (EY, ΔΠ) σε σχέση με τους ασθενείς με κλινικά μεμονωμένο σύνδρομο και με πρωτοπαθώς προϊούσα μορφή. Η ομαδοποίηση των ασθενών με ΠΠ μαζί με τους ΜΣ σε σχέση με τη λεκτική μνήμη φαίνεται ποιοτικά στο Γράφημα 3 και τις επιδόσεις συνολικά στη συνιστώσα C3. Οι επιδόσεις της ομάδας ελέγχου δε διαφέρουν σημαντικά από τους ασθενείς με κλινικά μεμονωμένο σύνδρομο. Όσον αφορά στους ασθενείς με πρωτοπαθώς προϊούσα μορφή οι επιδόσεις τους δεν παρουσιάζουν σημαντικές διαφορές σε σχέση με τους μάρτυρες στη συνθήκη άμεσης μακρόχρονης αποθήκευσης (SRTL).

Δύο ακόμα αποτελέσματα μας προκαλούν το ενδιαφέρον:

- Στην ταχύτητα ανάγνωσης χρωμάτων (StroopR), στην ταχύτητα κατονομασίας χρωμάτων (StroopC) και στην ταχύτητα αναστολής (StroopI) οι μάρτυρες έχουν σημαντικά καλύτερες επιδόσεις από τους ασθενείς με χρόνια προϊούσα πορεία (ΠΠ, ΔΠ). Εντούτοις, στην ταχύτητα ανάγνωσης χρωμάτων είναι γρηγορότεροι και από τους ασθενείς με διαλείπουσα μορφή.
- Οι ασθενείς με πρωτοπαθώς προϊούσα πορεία έχουν σημαντικά περισσότερα λάθη από τους μάρτυρες στη συνθήκη αναστολής του Stroop (Stroopperr).

12. ΣΥΖΗΤΗΣΗ (Α).

Η χρήση της BRBN στο ελληνικό δείγμα.

Οι μέσες επιδόσεις της ομάδας ελέγχου σε όλες τις μετρήσεις της BRBN είναι παρόμοιες με τα δεδομένα στάθμισης διαφορετικών πληθυσμών (Boringa et al., 2001; Amato et al., 2006; Selpruce et al., 2006), υποδεικνύοντας πως η συστοιχία δεν επηρεάζεται από τη γλώσσα ή τις πολιτισμικές διαφορές, οπότε και θεωρείται έγκυρη η χρήση της σε διαφορετικούς πληθυσμούς. Εντούτοις, η ηλικία, τα χρόνια εκπαίδευσης και το φύλο φαίνεται ότι επηρεάζουν διαφορετικά τις επιδόσεις των πληθυσμών στις διαφορετικές μετρήσεις. Όσον αφορά στην επίδραση του φύλου, τα αποτελέσματά μας μοιάζουν με τα ισπανικά δεδομένα στάθμισης (Selpruce et al., 2006). Δεν βρίσκουμε σημαντικές διαφορές στις επιδόσεις των δύο φύλων με εξαίρεση το PASAT2. Το πρότυπο των επιδόσεων σε σχέση με το φύλο αλλάζει στους ασθενείς με ΣΚΠ υπέρ των γυναικών στη λεκτική μνήμη (SRT), στη λεκτική ροή (WLG) και στην κατονομασία χρωμάτων (StroopC). Οι Savetierri et al., (2004) πρότειναν μια σχετιζόμενη με το φύλο επίδραση κάποιων κλινικών και γενετικών μεταβλητών στη γνωστική διαταραχή της ΣΚΠ, παρέχοντας μια ευλογοφανή εξήγηση για την επίδραση του φύλου στη ΣΚΠ-τύπου γνωστική δυσλειτουργία. Συγκεκριμένα πρότειναν πως οι άνδρες ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας παρουσίαζαν συχνότερα γνωστική δυσλειτουργία και πως οι κλινικές μεταβλητές όπως η διάρκεια της νόσου, η φυσική αναπηρία (EDSS) και το ε4 αλληλίο του γονιδίου της APOE σχετιζόταν με τη γνωστική δυσλειτουργία σε αυτούς, αλλά όχι στις γυναίκες.

Άλλωστε, και κλινικά αν και περισσότερες γυναίκες εμφανίζουν τη νόσο και σε νεότερη ηλικία, συνήθως έχουν ηπιότερη πορεία (Coyle et al., 2005). Η λιγότερο σημαντική επίδραση των ετών εκπαίδευσης σε αυτό το ελληνικό δείγμα από ότι στους άλλους πληθυσμούς μπορεί να οφείλεται στη μικρή διακύμανση των ετών εκπαίδευσης τόσο στο δείγμα των ασθενών όσο και των μαρτύρων.

Οι κύριες συνιστώσες.

Η τελική ανάλυση των κυρίων συνιστωσών στο συνολικό δείγμα είναι, από όσο γνωρίζουμε, η πρώτη προσπάθεια παραγοντικής ανάλυσης για τη συγκεκριμένη συστοιχία δοκιμασιών (BRBN και Stroop) και αναδεικνύει τρεις συνιστώσες. Μία συνιστώσα (C3) αφορά στη λεκτική μνήμη (οι μετρήσεις της SRT). Η πρώτη συνιστώσα (C1) ονομάζεται συνιστώσα των επιτελικών λειτουργιών, εφόσον εκτός από τις μετρήσεις του Stroop και το SDMT, τα οποία θα μπορούσαμε να πούμε πως είναι και τα δύο έργα ταχύτητας επεξεργασίας πληροφοριών και επιλεκτικής προσοχής και αναστολής για οπτικό υλικό, περιλαμβάνεται και η δοκιμασία σημασιολογικής λεκτικής ροής (WLG).

Σύμφωνα με τον Beatty (2002) τα ελλείμματα στις σημασιολογικές και φωνημικές δοκιμασίες είναι συγκρίσιμα στη ΣΚΠ, αλλά η σημασιολογική ροή εξαρτάται και από την ακεραιότητα της σημασιολογικής μνήμης (Henry et al., 2006). Έτσι, μια δοκιμασία σημασιολογικής ροής απαιτεί αποτελεσματικές διαδικασίες αναζήτησης και πρόσβαση στη σημασιολογική μνήμη, καθώς και ομαδοποίηση των αποτελεσμάτων, η οποία απαιτεί επιτελικές λειτουργίες. Η επιλεκτική προσοχή ενδέχεται να εμπλέκει τόσο τη διέγερση του στόχου, όσο και την αναστολή ή και

κατάργηση των παρεμβαλλόμενων αναπαραστάσεων (Vitkovitch et al., 2002). Οι παρεμβολές ενδέχεται να έχουν μεγαλύτερη επίδραση, εξαιτίας διαταραχών στις διαδικασίες διέγερσης ή εξαιτίας προβλημάτων διατήρησης του στόχου του έργου για παράδειγμα στις περιπτώσεις του SDMT και του Stroop. Στην περίπτωση του WLG μεγαλύτερη σημασία φαίνεται να έχει η διέγερση. Οι Engle et al., (1999) παρατηρούν πως στις δοκιμασίες σημασιολογικής ροής τα άτομα που έχουν μικρό μνημονικό εύρος (μέτρηση που συνδέεται με τη μνήμη εργασίας) ανακαλούν λιγότερα αντικείμενα από την κατηγορία στόχο. Αυτό όμως είναι κυρίως αλήθεια για μεγάλες χρονικές περιόδους (πάνω από 2 λεπτά). Στην προκειμένη περίπτωση, ο ανταγωνισμός μεταξύ των ήδη ανακαλούμενων λέξεων αυξάνεται, αφού στις μεγάλες χρονικές περιόδους η προτεραιότητα για την εκτέλεση του έργου θεωρείται η ελεγχόμενη κοπιώδης αναζήτηση και αυξάνονται οι παρεμβολές από τις προηγούμενες ήδη ανακαλούμενες λέξεις. Μία απεικονιστική μελέτη σε υγιείς ενήλικες (Cuenad et al., 1995) δείχνει ενεργοποίηση του έξω προμετωπιαίου φλοιού στις μεγάλης διάρκειας δοκιμασίες λεκτικής ροής. Εντούτοις, όταν οι περίοδοι είναι 2 λεπτών ή λιγότερο (όπως στη WLG: 90 δευτερόλεπτα), η ανάκληση πιθανά να οφείλεται κυρίως στην αυτόματη εξάπλωση της ενεργοποίησης και οι προμετωπιαίες βλάβες φαίνεται να έχουν τότε μικρότερη επίδραση στην ανάκληση (Shallice & Burgess, 1991). Με όρους μνήμης εργασίας (ME) το κοινό στοιχείο των παραπάνω δοκιμασιών φαίνεται πως εντοπίζεται στο επιτελικό κέντρο και θα μπορούσαμε να υποθέσουμε πως η ικανότητα νοητικής εκκίνησης απαιτείται και για τις τρεις παραπάνω δοκιμασίες.

Οι προαναφερθείσες δύο συνιστώσες (C1, C3) διακρίνουν σε μεγάλο βαθμό τα έργα της δηλωτικής μνήμης και, πιο συγκεκριμένα, της λεκτικής επεισοδιακής

μνήμης από τις επιτελικές λειτουργίες. Είναι πιο δύσκολο ωστόσο να ερμηνευτεί η C2 συνιστώσα που περιλαμβάνει τις μετρήσεις της οπτικοχωρικής μνήμης (SPART) και τις μετρήσεις προσοχής PASAT. Η σύνδεση αυτών των τόσο διαφορετικών δοκιμασιών θα μπορούσε να ερμηνευτεί βάσει της μνήμης εργασίας. Όσον αφορά στα επικουρικά συστήματα της μνήμης εργασίας, στο μεν PASAT χρησιμοποιείται ο φωνολογικός βρόχος ενώ στο SPART το οπτικοχωρικό σημειωματάριο. Ως μόνη κοινή διαδικασία θα μπορούσε να θεωρηθεί ο νοερός υπολογισμός, αν υποθέσουμε πως στο SPART πολλοί εξεταζόμενοι υιοθετούν μια στρατηγική υπολογισμού των συντεταγμένων τετραγώνων (κολώνα και σειρά) που έχουν πούλια. Στους νοερούς υπολογισμούς συμμετέχουν διάφορες διαδικασίες της μνήμης εργασίας: αφενός χρειάζεται μια προσωρινή αποθήκη για τις μερικές λύσεις, που προβλέπεται από τη λειτουργία του φωνολογικού βρόχου και αφετέρου η νοερή επανάληψη των επιμέρους αποτελεσμάτων, τουλάχιστον για το PASAT (Baddeley & Logie, 1999). Στη συνέχεια, οι αλγόριθμοι για τους υπολογισμούς και τις εκτιμήσεις ελέγχονται από το επιτελικό κέντρο. Η ανάγκη τέτοιων αλγορίθμων δεν είναι τόσο σαφής για τον υπολογισμό των θέσεων στο SPART, όπως είναι, αντίθετα, για τις προσθέσεις που απαιτούνται στο PASAT. Οι Ericsson & Delaney (1999), προβλέπουν στο μοντέλο τους τη *Μακρόχρονη Μνήμη Εργασίας*, ένα ολοκληρωμένο τμήμα των διαδικασιών που εμπλέκονται στις δεξιότητες για την εκτέλεση έργων που συνδέονται με κάθε τομέα δραστηριότητας. Η Μακρόχρονη Μνήμη Εργασίας προβλέπει τις κατάλληλες γνωστικές διαδικασίες που παρεμβαίνουν στις δεξιότητες μιας συγκεκριμένης δραστηριότητας και τις δομές ανάκλησης που θα επιτρέπουν την πρόσβαση σε όλες τις σχετικές πληροφορίες με το έργο (π.χ. πρόσθεση για το PASAT και η ανάκληση των συντεταγμένων της διάταξης για το SPART). Ίσως εναλλακτικά ο «επεισοδιακός

μηχανισμός» (episodic buffer: Baddeley, 2000) θα μπορούσε να θεωρηθεί ως ο κοινός μηχανισμός των δοκιμασιών. Αυτός ο μηχανισμός παρέχει τη δυνατότητα απαρτίωσης των απαιτούμενων πληροφοριών, συνδέοντας αυτές από τα επικουρικά συστήματα και τη μακρόχρονη μνήμη σε μοναδικές επεισοδιακές αναπαραστάσεις. Στο PASAT απαιτείται η απαρτίωση πληροφοριών από το φωνολογικό μηχανισμό (υποφωνητική επανάληψη των αριθμών) ανάσυρση από τη Μακρόχρονη Μνήμη των γνωστών υπολογισμών της πρόσθεσης και η προσωρινή φωνολογική αποθήκευση του αποτελέσματος. Στο SPART απαιτείται ο συνδυασμός δεδομένων από το οπτικοχωρικό σημειωματάριο τόσο των οπτικών προτύπων της διάταξης μέσω της οπτικής αποθήκης (visual cache), όσο και από τον εσωτερικό χαρακτήρα (inner scribe), εφόσον κατά τη διάρκεια της εκμάθησης ξαναβάζει τα πούλια στον πίνακα όπως θυμάται, οπότε υπάρχει και η πληροφορία της κίνησης.

Πολλές κοινές διαδικασίες εμπλέκονται στις συνιστώσες C1 και C2. Οι έννοιες άλλωστε της μνήμης εργασίας και των επιτελικών λειτουργιών είναι αλληλένδετες (βλέπε Κεφ.7). Ένας πιθανός κοινός μηχανισμός μπορεί να θεωρηθεί ο βασικός ανασταλτικός μηχανισμός και η διατήρηση του στόχου και του πλαισίου πληροφορίας στη μνήμη εργασίας. Εντούτοις, σε αντίθεση με το Stroop και το SDMT όπου όλες οι απαραίτητες πληροφορίες εμφανίζονται στο συμμετέχοντα, στο SPART και στο PASAT όλες αυτές οι διεργασίες γίνονται νοερά, χωρίς να υπάρχει εξωτερική βοήθεια για τα στοιχεία που πρέπει να χειριστούν, άρα χρειάζονται περισσότεροι νοητικοί πόροι. Από την άλλη στο SPART και στο PASAT δεν απαιτείται η ικανότητα νοητικής εκκίνησης, εφόσον ο ρυθμός δίνεται εξωτερικά.

Όσον αφορά στο SPART, θα μπορούσαμε να υποθέσουμε πως ίσως υπάρχουν περιορισμοί στη συγκεκριμένη δοκιμασία για την χρήση της ως εργαλείο εκτίμησης

της οπτικοχωρικής δηλωτικής μνήμης. Ενδιαφέρον όμως, παρουσιάζει πως σε μια αντίστοιχη πρόσφατη έρευνα για τη συστοιχία MACFIMS (Benedict et al., 2006, βλέπε Κεφ.4) επιτυγχάνουν στην Ανάλυση Κυρίων Συνιστωσών (για ασθενείς με διαλείπουσα ΣΚΠ) να αποσπάσουν μια ξεχωριστή συνιστώσα της επεισοδιακής μνήμης που να περιλαμβάνει της μετρήσεις τόσο της λεκτικής (CVLT-R) όσο και της οπτικοχωρικής μνήμης (BVMΤ-R) σε αντίθεση με τα δικά μας αποτελέσματα. Ωστόσο σε αυτούς οι συνιστώσες δεν είναι ανεξάρτητες και οι μετρήσεις της οπτικοχωρικής μνήμης, αλλά και της χωρικής επεξεργασίας (JLO) παρουσίασαν υψηλά φορτία και στη συνιστώσα που οι ίδιοι ονομάζουν ταχύτητας επεξεργασίας και μνήμης εργασίας και περιλαμβάνει πέρα από τις προαναφερθείσες μετρήσεις το SDMT και τις συνθήκες του PASAT.

Ενδιαφέρον παρουσιάζει η σύγκριση των αποτελεσμάτων αυτής της Ανάλυσης Κυρίων Συνιστωσών με μια προκαταρκτική ανάλυση των δεδομένων μας (Giogkaraki et al., 2007) ως προς τις επιτελικές λειτουργίες. Η έρευνα είχε σχεδιαστεί ώστε να προταθεί ένα πιθανό μοντέλο παραγόντων, βάσει μιας σύντομης συστοιχίας δοκιμασιών που χρησιμοποιούνται συχνά στη μελέτη νοητικών λειτουργιών στη ΣΚΠ και να εξεταστεί αν αυτές οι δοκιμασίες μπορούν ακόμα και σε μια νόσο με διάχυτες βλάβες όπως η πολλαπλή ΣΚΠ, να διακρίνουν ανάμεσα σε διαφορετικούς τομείς της επιτελικής λειτουργίας.

Μια Ανάλυση Κυρίων Συνιστωσών (με περιστροφή varimax) εφαρμόστηκε σε 9 μεταβλητές: SDMT, PASAT3, PASAT2, StroopR, StroopC, StroopI και τα λάθη στην τελευταία συνθήκη αναστολής (StrooperT), σημασιολογική ροή (WLG) και επιπλέον μια δοκιμασία φωνημικής ροής (FAS), ενώ δε συμπεριλαμβανόντουσαν οι μετρήσεις της δηλωτικής μνήμης (SRT, SPART). Αυτές οι δοκιμασίες χορηγήθηκαν

σε 115 ασθενείς με διάγνωση ΣΚΠ. Προέκυψαν 4 συνιστώσες, οι οποίες ορίστηκαν ως εξής: 1) επιλεκτική προσοχή, ικανότητα αναστολής (SDMT, StroopI και Strooperr), 2) μνήμη εργασίας, νοεροί υπολογισμοί (PASAT3, PASAT2), 3) αυτόματη ταχύτητα επεξεργασίας (StroopR, StroopC) και 4) λεκτική ροή (WLG, FAS). Συνολικά, το μοντέλο εξηγούσε 84,69% της συνολικής διακύμανσης και κάθε παράγοντας εξηγούσε πάνω από το 15% αυτής. Η ανάδειξη αυτών των τεσσάρων παραγόντων υποστηρίζει την ύπαρξη διαφορετικών τομέων της επιτελικής λειτουργίας και τον πιθανό ορισμό της ταχύτητας επεξεργασίας ως διαφορετικού παράγοντα. Αυτοί οι τομείς ενδέχεται να υποστηρίζονται και από διαφορετικά κατανεμημένα συστήματα, άρα να επηρεάζονται ξεχωριστά.

Τα αποτελέσματα των δύο αναλύσεων συγκλίνουν ως προς το PASAT, το οποίο αποτελεί ξεκάθαρα ξεχωριστή συνιστώσα από τις άλλες επιτελικές λειτουργίες. Στην προκαταρκτική ανάλυση είχαμε αναφερθεί σε ξεχωριστές διαδικασίες της μνήμης εργασίας και πιθανά πως οι διαδικασίες νοερών υπολογισμών τη διαφοροποιούσαν από τις άλλες δοκιμασίες οπτικής επιλεκτικής προσοχής και ικανότητας αναστολής (SDMT, Stroop). Στην παρούσα ανάλυση με την προσθήκη των μετρήσεων δηλωτικής μνήμης διατηρείται αυτή η διάκριση.

Ωστόσο η ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών, όπως είχε αναδειχθεί σε ξεχωριστή συνιστώσα σε εκείνη την προκαταρκτική ανάλυση, φαίνεται πως παίζει λιγότερο σημαντικό ρόλο όταν προστίθενται στην ανάλυση και οι μετρήσεις της δηλωτικής μνήμης, εφόσον στη νέα Ανάλυση Κυρίων Συνιστωσών δε διακρίνεται ως σημαντική ξεχωριστή συνιστώσα.

Για την ερμηνεία των διαφορετικών συνιστωσών στηρίζομαστε στην παραδοχή πως κάθε μέτρηση μιας δοκιμασίας εξαρτάται από διαφορετικές γνωστικές

διαδικασίες , αλλά η ομαδοποίηση γίνεται βάσει των επικρατών διαδικασιών στις συγκεκριμένες μετρήσεις που μελετούμε κάθε φορά και σε σχέση με το συγκεκριμένο πληθυσμό.

Μια τελευταία παρατήρηση για εκείνη την προκαταρκτική ανάλυση, αφορά στην πιλοτική χορήγηση του έργου φωνημικής λεκτικής ροής ‘*FAS*’ (στα ελληνικά για τα γράμματα χ, α, σ: Kosmidis et al., 2003). Σε αυτό το έργο ζητείται από τον εξεταζόμενο να αναφέρει όσο περισσότερες λέξεις που αρχίζουν με ένα συγκεκριμένο γράμμα της αλφαβήτου σε 60 δευτερόλεπτα. Σε αυτές τις λέξεις δεν πρέπει να περιλαμβάνονται κύρια ονόματα και παράγωγα της ίδιας λέξης. Η χορήγηση 2 δοκιμασιών λεκτικής ροής σε ένα δείγμα ασθενών έγινε για τη σύγκριση των επιδόσεων μεταξύ του WLG και του FAS. Οι επιτελικές λειτουργίες και στα 2 έργα είναι παρόμοιες. Η σημασιολογική ροή εξαρτάται περισσότερο από την απαρτίωση του σημασιολογικού δικτύου. Στη φωνημική ροή απαιτείται αποτελεσματική νοητική εκκίνηση, εναλλαγή και νοητική ευελιξία (Kosmidis et al., 2003). Ένα πρότυπο παρόμοιων χαμηλών επιδόσεων στα δύο έργα θα ήταν σε συμφωνία με την ύπαρξη δυσκολιών που αντανακλούν επιτελική δυσλειτουργία. Αντιθέτως, περισσότερα ελλείμματα στη σημασιολογική λεκτική ροή θα ήταν ενδεικτικά δυσλειτουργίας της σημασιολογικής μνήμης (Henry, 2006). Στην πρώτη ανάλυση των κυρίων συνιστωσών (Giogkaraki et al., 2007) οι δύο μετρήσεις αποτελούσαν μια ξεχωριστή συνιστώσα της λεκτικής ροής. Παράλληλα, στην ανάλυση της παρούσας έρευνας συμπεριλήφθηκε μόνο η δοκιμασία της σημασιολογικής ροής (WLG) που αποτελούσε τη συνιστώσα των επιτελικών λειτουργιών μαζί με τις μετρήσεις του Stroop και το SDMT. Άρα, θα μπορούσαμε με αρκετή ασφάλεια να θεωρήσουμε πως

στη δοκιμασία της σημασιολογικής ροής που χρησιμοποιήσαμε επικρατούσαν στο δείγμα μας οι επιτελικές διαδικασίες.

Συνοπτικά και σε σχέση με τις υποθέσεις που είχαμε θέσει (*Υποθέσεις 2*):

- Η συνιστώσα C1 περιλαμβάνει τις δοκιμασίες SDMT και StroopI, οι οποίες θεωρούνται δοκιμασίες επιλεκτικής προσοχής και ικανότητας αναστολής αντικρουόμενων πληροφοριών. Η δοκιμασία της σημασιολογικής ροής (WLG) μπορεί να θεωρηθεί ως δοκιμασία επιτελικών λειτουργιών σύμφωνα και με τον ορισμό στο Κεφ.7 (Jurado & Rosselli, 2007). Οι χρονομετρούμενες μετρήσεις που θεωρούσαμε πως εμπλέκουν περισσότερο την ταχύτητα της επεξεργασίας (StroopR, StroopC), φαίνεται τελικά ότι συμπεριλαμβάνονται στη C1, τη συνιστώσα των επιτελικών λειτουργιών όπου εμπλέκονται και διεργασίες όπως πιθανά η νοητική εκκίνηση και το κατάλληλο επίπεδο διέγερσης πέρα από την ταχύτητα. Η νοητική εκκίνηση είναι μια διεργασία πως φαίνεται πως εμπλέκεται σε όλες τις παραπάνω μετρήσεις της συνιστώσας των επιτελικών λειτουργιών C1.
- Το PASAT θα αναμέναμε να περιλαμβάνεται στη C1, αλλά τελικά αποτελεί ξεχωριστή συνιστώσα μαζί με το SPART. Θα μπορούσαμε να υποθέσουμε ότι οι διαφορές οφείλονται στα επικρατή επικουρικά συστήματα: PASAT: φωνολογικός μηχανισμός έναντι SDMT, Stroop: οπτικοχωρικό σημειωματάριο. Μια εναλλακτική υπόθεση θα μπορούσε να στηρίζεται στη μη ενιαία δομή του επιτελικού κέντρου (Miyake et al., 1999). Σύμφωνα με αυτή την υπόθεση και στις δύο συνιστώσες (C1, C2) φαίνεται πως εμπλέκεται η επιλεκτική προσοχή, αλλά στη C1 και σε δοκιμασίες όπως το SDMT, το Stroop και το WLG έχει μεγάλη σημασία και η νοητική εκκίνηση, ενώ στο

PASAT ο ρυθμός παροχής πληροφοριών καθορίζεται εξωτερικά και όχι από τον ίδιο τον εξεταζόμενο. Εντούτοις, αυτές οι διακρίσεις δεν εξηγούν την παρουσία μιας δοκιμασίας δηλωτικής μνήμης στη C2. Σε αυτό το σημείο έγινε μια προσπάθεια να ερμηνεύσουμε έναν κοινό μηχανισμό νοερών υπολογισμών. Στη συνέχεια, η ερμηνεία έγινε με βάση το μοντέλο των Ericsson & Delaney (1999) που προβλέπουν στο μοντέλο της μνήμης και το ρόλο της Μακρόχρονης Μνήμης, εφόσον και στις δύο δοκιμασίες απαιτείται ανάσυρση είτε αναπαραστάσεων πρόσθεσης είτε συνδυασμών μιας διάταξης. Τέλος, υποθέτουμε ως κοινό επικρατή μηχανισμό του PASAT και του SPART τον «επεισοδιακό μηχανισμό» του Baddeley (2000).

- Αναδεικνύεται μια ξεχωριστή συνιστώσα για τη δηλωτική επεισοδιακή μνήμη, η C3, η οποία περιλαμβάνει μόνο τις μετρήσεις του SRT και άρα την ονομάζουμε *συνιστώσα της λεκτικής μνήμης*.

Σύγκριση των επιδόσεων στη BRBN και στο Stroop μεταξύ των διαφορετικών τύπων ΣΚΠ και της ομάδας ελέγχου.

Διαφορετικές διαδικασίες πολυμεταβλητής ανάλυσης συνδιακύμανσης εκτελέστηκαν ώστε να αναδειχθούν διαφοροποιήσεις στις επιδόσεις στις μετρήσεις, ανάλογα με τον τύπο της νόσου. Αναδεικνύεται κυρίως ότι τα αποτελέσματα των ασθενών στις μετρήσεις της BRBN διαφέρουν σημαντικά από εκείνα των μαρτύρων με μέτρια έως μεγάλα μεγέθη επίδρασης. Με μια πρώτη ματιά, δεν μπορέσαμε να αναδείξουμε εντός του πληθυσμού των ασθενών δύο διακριτά γνωστικά προφίλ βάσει της BRBN, όπως έχει αναφερθεί σε προηγούμενη έρευνα (Huijbregts et al., 2006). Οι Huijbregts

et al., είχαν καταλήξει ότι οι ασθενείς με διαλείπουσα μορφή (ΕΥ) και οι ασθενείς με δευτεροπαθώς προϊούσα μορφή (ΔΠ) έχουν μικρότερες επιδόσεις στην οπτικοχωρική μνήμη (SPART) και στη σημασιολογική ροή (WLG), σε σχέση με τους ασθενείς με πρωτοπαθώς προϊούσα μορφή (ΠΠ). Στο δικό μας δείγμα οι ασθενείς με ΠΠ δεν είχαν σημαντικά καλύτερη επίδοση στο SPART και στο WLG από τους ασθενείς με τους άλλους τύπους της νόσου. Σε αυτό τα συμπεράσμα είχαμε καταλήξει ήδη αναλύοντας τα αρχικά δεδομένα της BRBN (Potagas et al., 2008) με 160 ασθενείς και 43 μάρτυρες (τα οποία συμπεριλήφθησαν και στην παρούσα έρευνα), όπου οι ασθενείς με κλινικά μεμονωμένο σύνδρομο (ΜΣ) και με ΕΥ διαφοροποιούνταν από τους ασθενείς με ΠΠ και ΔΠ μόνο ως προς τις επιδόσεις τους στη δοκιμασία οπτικής ανίχνευσης και επιλεκτικής προσοχής (SDMT) (Πίνακας 11.19.). Με την προσθήκη των μετρήσεων του Stroop φαίνεται πως και οι ασθενείς με κλινικά μεμονωμένο σύνδρομο (ΜΣ) έχουν σημαντικά καλύτερες επιδόσεις από τους ασθενείς με χρόνια προϊούσα μορφή (ΠΠ, ΔΠ) σε όλες τις χρονομετρούμενες συνθήκες και οι ασθενείς με διαλείπουσα μορφή (ΕΥ) σημαντικά καλύτερες επιδόσεις από τους ασθενείς με δευτεροπαθώς προϊούσα (ΔΠ) στις συνθήκες ταχύτητας κατονομασίας χρωμάτων (StroopC) και παρεμβολής (StroopI). (Πίνακας 11.13).

Οι διαφορές μεταξύ των ασθενών με χρόνια προϊούσα μορφή της νόσου και των ασθενών με ΕΥ και ΜΣ παρατηρούνται και ελέγχοντας την ηλικία, αλλά εξαφανίζονται ελέγχοντας τη φυσική αναπηρία (EDSS) και τη διάρκεια της νόσου, προτείνοντας έτσι πως η βαρύτητα της νόσου παίζει μεγαλύτερο ρόλο στη διακύμανση των γνωστικών επιδόσεων από ότι η ηλικία (Huijbregts et al., 2004). Βέβαια, η φυσική αναπηρία στο τελικό δείγμα ασθενών μας σχετίζεται σημαντικά μόνο με μετρήσεις επιτελικών λειτουργιών (SDMT και Stroop) και όχι με τις

επιδόσεις στη μνήμη. Το EDSS ήταν και η μόνη μεταβλητή που σχετιζόταν σημαντικά με την κατάθλιψη (BDI). Εντούτοις, ο βαθμός BDI δεν σχετιζόταν με τη γνωστική δυσλειτουργία.

Λαμβάνοντας υπόψη όλες τις πολυμεταβλητές αναλύσεις συνδιακύμανσης προτείνουμε δύο πρότυπα γνωστικής δυσλειτουργίας. Το ένα περιλαμβάνει τους ασθενείς με διαλείπουσα πορεία και με κλινικά μεμονωμένο σύνδρομο και το άλλο τους ασθενείς με χρόνια προϊούσα πορεία (πρωτοπαθώς και δευτεροπαθώς προϊούσα πορεία). Αυτή η διάκριση στηρίζεται κυρίως στις καλύτερες επιδόσεις των ασθενών με διαλείπουσα και με κλινικά μεμονωμένο σύνδρομο στο SDMT και στις χρονομετρούμενες μετρήσεις του Stroop. Το αποτέλεσμα επιβεβαιώνεται και από τη διαφορά που παρατηρείται στον παραγοντικό βαθμό παλινδρόμησης για τη C1 συνιστώσα των επιτελικών λειτουργιών, όπου η διαφορά υπέρ των ασθενών με κλινικά μεμονωμένο σύνδρομο (ΜΣ) και διαλείπουσα μορφή (ΕΥ) παραμένει σημαντική ακόμα και μετά από έλεγχο του βαθμού αναπηρίας (EDSS) και της διάρκειας της νόσου.

Αν παρατηρήσουμε βέβαια πιο προσεχτικά τα αποτελέσματα παρατηρούμε επιμέρους διακρίσεις. Οι ασθενείς με πρωτοπαθώς προϊούσα μορφή μπορούν εν μέρει να ομαδοποιηθούν με τους ΜΣ σε σχέση με τη λεκτική μνήμη, εφόσον οι ΜΣ ασθενείς δεν παρουσιάζουν σημαντικά ελλείμματα σε καμιά μέτρηση της λεκτικής μνήμης και οι ΠΠ στη SRTL, ενώ οι ασθενείς με 'έναρξη κατά ώσεις' (ΕΥ, ΔΠ) εμφανίζουν ελλείμματα σε όλες της μετρήσεις της λεκτικής μνήμης. Άλλωστε, η επίδοση στη λεκτική μνήμη ως συνιστώσα C3 είναι σημαντικά χαμηλότερη από τους μάρτυρες μόνο για τους ασθενείς με ΕΥ (Γράφημα 3).

Επιπλέον, οι ασθενείς με ΠΠ είναι η μόνη ομάδα που εμφανίζει σημαντικά περισσότερα λάθη στη συνθήκη παρεμβολής του Stroop. Οι διαφορές μεταξύ των ασθενών με ΠΠ και με ΔΠ στις νευροψυχολογικές επιδόσεις είναι αμυδρές, σε συμφωνία με τους Foong et al. (2000), οι οποίοι είχαν παρατηρήσει πως οι διαφορές μεταξύ των υποομάδων αφορούν κυρίως στη χωρική μνήμη εργασίας (SPART) στην οποία οι ασθενείς με ΠΠ παρουσίαζαν καλύτερες επιδόσεις. Οι ηλικίες στο δικό μας δείγμα και στο δείγμα των Foong et al. (2000) μοιάζουν, μόνο που η διάρκεια της νόσου στο δικό μας πληθυσμό είναι σημαντικά μεγαλύτερη στους ασθενείς με ΔΠ, γιατί δεν αντιστοιχίσαμε όπως αυτοί τεχνητά έναν προς έναν τους ασθενείς, αλλά διατηρήσαμε τα χαρακτηριστικά των ομάδων. Οι Foong et al. (2000) ερμήνευσαν τα αποτελέσματα με βάση τους πιθανούς υποκείμενους μηχανισμούς που μπορεί να εξηγούν τις διαφορές στις νευροψυχολογικές επιδόσεις. Το βασικό τους εύρημα ήταν πως, ενώ οι ασθενείς με ΔΠ είχαν συνολικά μεγαλύτερο συνολικό φορτίο βλαβών από τους ασθενείς με ΠΠ (T2-weighted MRI lesion load), τα γνωστικά ελλείμματα και η φυσική αναπηρία δεν διέφεραν αισθητά. Πρότειναν δύο διαφορετικούς παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς: ο πρώτος αφορά στις ανιχνεύσιμες βλάβες σε αυτές τις ομάδες ασθενών, οι οποίες μπορεί να διαφέρουν στο βαθμό αξονικής απώλειας, απομυελίνωσης και γλοϊώσης. Ο δεύτερος αφορά στις μικροσκοπικές παθολογικές ανωμαλίες της φαινομενικά άθικτης λευκής ουσίας (NAWM: Normal Appearing White Matter), οι οποίες δεν είναι ορατές με την MRI και αυτός ο μηχανισμός ενδέχεται να συνδέεται με τη διάρκεια της προοδευτικής περιόδου της νόσου και για αυτό τα γνωστικά ελλείμματα και η φυσική αναπηρία να είναι παρόμοια στις δύο ομάδες ασθενών (Foong et al., 2000, Amato et al., 2006; Lanz et al., 2007).

Η δηλωτική μνήμη στη ΣΚΠ.

Οι Gaudino et al. (2001) υποστηρίζουν εξειδικευμένες διαταραχές στην απόκτηση οπτικών πληροφοριών στους ασθενείς με διαλείπουσα (ΕΥ) και δευτεροπαθώς προϊούσα (ΔΠ) ΣΚΠ, υπογραμμίζοντας την πιθανότητα μιας τάσης για διαταραχές στην εκμάθηση νέου οπτικού υλικού σε σχέση με την πορεία της νόσου που εμπλέκει εξάρσεις και υφέσεις (Gaudino et al., 2001). Οι Camp et al. (1999) υπέθεσαν πως οι ασθενείς με πρωτοπαθώς προϊούσα μορφή (ΠΠ) δεν παρουσίαζαν ελλείμματα στο έργο χωρικής μνήμης εξαιτίας του χαμηλού επιπέδου οροφής (ceiling effect) του SPART. Εντούτοις, ελλείμματα στην οπτικοχωρική μνήμη παρουσιάζουν όλες οι ομάδες ασθενών της μελέτης μας συμπεριλαμβανομένης της ομάδας των ασθενών με ΠΠ μορφή. Οι Huijbregts et al. (2004) υποστηρίζουν επίσης ότι αυτή η διαταραχή είναι σημαντική για την οπτικοχωρική ανάκληση για όλες τις ομάδες ασθενών.

Τα ελλείμματα στους ασθενείς με ΕΥ αφορούν και στη λεκτική μνήμη, όπου οι διαφορές στις επιδόσεις στο SRT με τους μάρτυρες είναι σημαντικά μεγάλες (τα μεγέθη επίδρασης κυμαίνονται από 0,82 έως 0,97). Εξάλλου, σύμφωνα με τα αποτελέσματα της ανάλυσης πολυμεταβλητής συνδιακύμανσης στους παραγοντικούς βαθμούς παλινδρόμησης, η ομάδα των ασθενών με ΕΥ είναι η μόνη ομάδα ασθενών που έχει σημαντικά μικρότερο βαθμό στη συνιστώσα της λεκτικής μνήμης C3.

Η σύγκριση σε νευροψυχολογικές μετρήσεις των ασθενών με κλινικά μεμονωμένο σύνδρομο, με τις ομάδες ασθενών με βεβαία ΣΚΠ και ομάδα ελέγχου ταυτόχρονα έγινε για πρώτη φορά από τους Potagas et al., (2008). Ούτε σε εκείνη την αρχική μελέτη ούτε στο τελικό δείγμα οι ασθενείς με ΜΣ δεν παρουσιάζουν

σημαντικές διαταραχές στις μετρήσεις λεκτικής μνήμης σε σχέση με την ομάδα ελέγχου, ενώ παρουσιάζουν σημαντικά μεγάλη διαφορά στην οπτικοχωρική εκμάθηση νέου υλικού (SPARTi) και σημαντικά μέτρια στην καθυστερημένη (SPARTd). Αυτά τα αποτελέσματα έρχονται σε αντίθεση με την άποψη των Armstrong et al. (1996) και Coolidge et al. (1996) ότι τα ελλείμματα στη λεκτική μνήμη μπορεί να παρουσιάζονται νωρίτερα στην πορεία της νόσου.

Όσον αφορά αν οι διαταραχές στη δηλωτική μνήμη στους ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας εντοπίζονται στο επίπεδο κωδικοποίησης ή ανάκλησης, οι Gaudino et al. (2001) υποστηρίζουν πως το πρωταρχικό πρόβλημα στη λεκτική εκμάθηση και μνήμη στους ασθενείς με ΣΚΠ φαίνεται να είναι η απόκτηση της πληροφορίας (κριτήριο: αριθμός προσπαθειών για ακρίβεια 100%). Τα ελλείμματα στη μελέτη τους ήταν σημαντικότερα στην απόκτηση του νέου λεκτικού υλικού στη χρόνια προϊούσα μορφή ΣΚΠ (ΠΠ, ΔΠ) σε σχέση με τη διαλείπουσα, κάτι που εμείς δεν διαπιστώνουμε για τους ασθενείς με ΠΠ (δε διαφέρουν σημαντικά στην άμεση λεκτική μνήμη (SRTL), αλλά για τους ασθενείς με ΕΥ και ΔΠ. Επιπλέον, παρατήρησαν ελλείμματα στην ανάσυρση μόνο στους ασθενείς με ΠΠ, αλλά δεν μπόρεσαν να καταλήξουν σε συμπέρασμα γιατί ενώ είχαν περισσότερες προσπάθειες καθυστερημένης ανάκλησης και αναγνώρισης (30 λεπτά, 90 λεπτά και 1 εβδομάδα), παρατήρησαν σημαντική διαφορά σε σχέση με τις άλλες υποομάδες μόνο στα 90 λεπτά. Η υπόθεση της αυξημένου βαθμού απώλειας των νεοαποκτηθέντων πληροφοριών που θα συμφωνούσε με τα δικά μας αποτελέσματα διαψεύστηκε λόγω της σταθερότητας της επίδοσης στις συνθήκες αναγνώρισης. Καταλήγουν λοιπόν (Gaudino et al., 2001) στην υπόθεση μικρότερου βάθους στην κωδικοποίηση της πληροφορίας στην ομάδα των ασθενών ΠΠ σε σχέση με τις άλλες ομάδες. Ένα

επιπλέον στοιχείο που συνάδει υπέρ μιας πιθανής διαταραχής στην ανάκληση στους ασθενείς με ΠΠ στο παρόν δείγμα αποτελεί η έλλειψη συνεκτικότητας στην ανάκληση των λέξεων στις πολλαπλές προσπάθειες της άμεσης ανάκλησης (SRTC), φαινόμενο που κατά τους Thornton & Raz (1997) ερμηνεύεται ως επιτυχής κωδικοποίηση (SRTL) στο πλαίσιο ενός ελλείμματος στην ανάκληση. Φαίνεται λοιπόν πως οι ασθενείς με ΠΠ αποτυπώνουν την πληροφορία στη μνήμη αρχικά, αλλά την ανακαλούν με λιγότερη συνεκτικότητα. Στην πραγματικότητα, δεν θα μπορούσαμε να καταλήξουμε αν οι χαμηλές τιμές στις συνθήκες καθυστερημένης ανάκλησης οφείλονται σε ελλείμματα στη φάση απόκτησης, στη φάση ανάκλησης ή και στις δύο, αφού στις μετρήσεις της μνήμης στη BRBN δεν είχαμε ένα κριτήριο μάθησης (π.χ. ακρίβεια 100%) ούτε συνθήκη αναγνώρισης.

Σύμφωνα με τους Rao et al. (1993), η μνημονική δυσλειτουργία στη ΣΚΠ στηρίζεται σε ελλείμματα που περιορίζονται στη μνήμη εργασίας, και στην ανάσυρση της πληροφορίας από τη μακρόχρονη μνήμη. Οι Thornton et al. (2002) βρίσκουν ότι οι διαθέσιμοι πόροι της μνήμης εργασίας συσχετίζονται με τη λειτουργία της μακρόχρονης μνήμης (MM) στη ΣΚΠ. Ίσως λοιπόν ένα τμήμα της διαταραχής στη μακρόχρονη μνήμη, που παρατηρείται στη ΣΚΠ, να οφείλεται δευτερογενώς σε περιορισμούς στη διαθεσιμότητα πόρων της μνήμης εργασίας. Οι ασθενείς με ΣΚΠ ενδέχεται να πέφτουν κάτω από το ελάχιστο κριτήριο που είναι απαραίτητο για μια φυσιολογική μακρόχρονη μνήμη. Αντιθέτως, οι υγιείς μάρτυρες ενδέχεται να έχουν το κατάλληλο πλεόνασμα αυτών των επεξεργαστικών πόρων, έτσι ώστε να διατηρούν την πρόσβαση στη μακρόχρονη μνήμη. Αυτό θα μπορούσε να ερμηνεύει εν μέρει την ομαδοποίηση της δοκιμασίας SPART με το PASAT στην Ανάλυση Κυρίων συνιστωσών. Σύμφωνα με μια εναλλακτική ερμηνεία, οι παθολογικές διαδικασίες που

εμπλέκονται στη ΣΚΠ μπορεί να επηρεάζουν ανεξάρτητα τις επιδόσεις στη μνήμη εργασίας και στη μακρόχρονη μνήμη, όπως για παράδειγμα υποθέτουμε για τη λεκτική μνήμη όπως αυτή εκτιμάται μέσω της δοκιμασίας της SRT στην παρούσα μελέτη.

Η συμβολή του Stroop στη διάκριση προτύπων γνωστικής δυσλειτουργίας στη ΣΚΠ.

Η εισαγωγή του Stroop στη συστοιχία νευροψυχολογικών δοκιμασιών φαίνεται πως συμβάλλει εν μέρει στη διάκριση προτύπων γνωστικής δυσλειτουργίας στη ΣΚΠ. Πριν αναλυθούν οι μετρήσεις του Stroop σε συνδυασμό με αυτές της BRBN, διεξήχθη μια πιλοτική ανάλυση σε σύνολο 101 ασθενών με διάγνωση βεβαίας ΣΚΠ για τις επιδόσεις τους στο Stroop (Giogkaraki et al., 2006). Ο σκοπός εκείνης της μελέτης ήταν η διερεύνηση των πιθανών ελλειμμάτων στις μετρήσεις Stroop, και της σύνδεσής τους με αυξήσεις στους χρόνους αντίδρασης, ή στα λάθη και η ενδεχόμενη ομοιογένεια της εικόνας ανεξάρτητα από την πορεία της νόσου. Είχαμε υποθέσει πως αν τα ελλείμματα ήταν σε όλους τους χρόνους αντίδρασης (StroopR, C, I), αλλά δεν υπήρχαν διαφορές στην ακρίβεια των αποκρίσεων, τότε τα ελλείμματα πιθανόν να αντανακλούσαν διαταραχή στην ταχύτητα επεξεργασίας. Αντιθέτως, αν οι χρόνοι ήταν μεγαλύτεροι μόνο στην τρίτη συνθήκη παρεμβολής (StroopI) ή οι ασθενείς έκαναν περισσότερα λάθη σε σχέση με τους μάρτυρες τότε θα μπορούσε να υποστηριχθεί μια διαταραχή της επιλεκτικής προσοχής και της ικανότητας αναστολής της απόκρισης. Τα αποτελέσματα έδειξαν πως οι ασθενείς με ΣΚΠ παρουσίαζαν ελλείμματα στο Stroop. Οι συγκρίσεις ανά ζεύγη έδειξαν πως στη συνθήκη ανάγνωσης και αναστολής όλες οι υποομάδες των ασθενών (EY, ΠΠ, ΔΠ) διέφεραν

από την ομάδα ελέγχου. Στη συνθήκη κατονομασίας χρωμάτων μόνο οι ασθενείς με ΠΠ δεν διέφεραν σημαντικά από την ομάδα ελέγχου. Όσον αφορά στα λάθη στη συνθήκη αναστολής, μόνο οι ασθενείς με πρωτοπαθώς προϊούσα μορφή είχαν σημαντικά περισσότερα λάθη από την ομάδα ελέγχου.

Οι ασθενείς με διαλείπουσα και δευτεροπαθώς προϊούσα μορφή φάνηκε πως είχαν αύξηση στους χρόνους αντίδρασης και όχι στα λάθη, σε συμφωνία με τα αποτελέσματα προηγούμενης έρευνας, όπου οι ασθενείς σε ευρύτερη συστοιχία δοκιμασιών για τον έλεγχο της επιτελικής λειτουργίας (που συμπεριλάμβανε το Stroop) ήταν πιο αργοί, αλλά δε διέφεραν από τους μάρτυρες στην ακρίβεια των αποκρίσεων (Denney et al., 2005). Η διαταραχή στην ταχύτητα επεξεργασίας δεν φαινόταν να εξηγεί από μόνη της τα ελλείμματα τουλάχιστον για την ομάδα των ασθενών με πρωτοπαθώς προϊούσα μορφή, αφού οι ασθενείς αυτής της ομάδας έκαναν πιο πολλά λάθη από τους μάρτυρες. Θα μπορούσαμε λοιπόν να υιοθετήσουμε την υπόθεση της διαταραχής της επιλεκτικής προσοχής και της αναστολής της απόκρισης. Οι μέσες μετωπιαίες περιοχές θεωρείται πως επεμβαίνουν ρυθμίζοντας τις αποκρίσεις του Stroop και επηρεάζοντας τους χρόνους αντίδρασης, ενώ ο έξω μετωπιαίος φλοιός μπορεί να επιτηρεί την ακρίβεια του έργου επιχειρώντας να μειώσει το λάθος (Vendrell et al., 1995). Ο έξω μετωπιαίος φλοιός δεν περιλαμβάνεται στις περιοχές ιδιαίτερης απομυελινωτικής διεργασίας (Pujol et al., 2001), επομένως οι ασθενείς με ΣΚΠ δεν αναμένεται να έχουν περισσότερα λάθη από τους μάρτυρες. Εντούτοις, τα αποτελέσματα των ασθενών με ΠΠ υποχρεώνουν περαιτέρω διερεύνηση προς αυτή την κατεύθυνση. Συμπερασματικά, σε αυτή την πιλοτική μελέτη (Giogkarakaki et al., 2006) διακρίθηκε διαφορετικό πρότυπο

δυσλειτουργίας σε σχέση με την πορεία της νόσου, το οποίο δεν επιβεβαιώθηκε απόλυτα στην τελική ανάλυση με το διευρυμένο δείγμα.

Στο τελικό δείγμα της παρούσας μελέτης προστέθηκαν και ασθενείς με κλινικά μεμονωμένο σύνδρομο και λάβαμε υπόψη την επίδραση της ηλικίας στους χρόνους. Παρατηρούμε επίσης πως όσο μεγάλωνε το δείγμα αυξανόντουσαν κυρίως οι ασθενείς με διαλείπουσα μορφή, η οποία είναι και η συχνότερη σε εμφάνιση μορφή της νόσου. Οι τυπικές αποκλίσεις είναι αρκετά μεγάλες, αναδεικνύοντας μεγάλες διαφορές εντός των ομάδων των ασθενών. Σε κάθε περίπτωση το τελικό δείγμα είναι πι αντιπροσωπευτικό και τα αποτελέσματα πιο ασφαλή. Τα νέα αποτελέσματα δείχνουν πως οι ασθενείς με κλινικά μεμονωμένο σύνδρομο (ΜΣ) δεν παρουσιάζουν σημαντικές διαφορές σε σχέση με τους μάρτυρες σε καμιά μέτρηση, ενώ οι ασθενείς με διαλείπουσα μορφή (ΕΥ) παρουσιάζουν σημαντικά αυξημένους χρόνους μόνο στη συνθήκη ανάγνωσης των ονομάτων χρωμάτων (StroopR). Όσον αφορά στους ασθενείς με χρόνια προϊούσα πορεία, οι επιδόσεις τους έχουν σημαντικές διαφορές σε όλες τις μετρήσεις χρόνων σε σχέση με την ομάδα ελέγχου, αλλά και σε σχέση με τους ασθενείς με ΜΣ και ΕΥ. Τα ελλείμματα σε αυτήν την περίπτωση φαίνεται πως αντανakλούν μια έκπτωση στην ταχύτητα επεξεργασίας, που ενδέχεται να ξεκινά από την αυτοματοποιημένη διαδικασία της ανάγνωσης, εφόσον παρατηρούνται ελλείμματα που περιορίζονται στη StroopR στους ασθενείς με ΕΥ. Δε θα μπορούσαμε λοιπόν να υποθέσουμε εύκολα ένα επιπλέον έλλειμμα στην επιλεκτική προσοχή και στην ικανότητα αναστολής. Το μόνο στοιχείο που θα υποστήριζε αυτήν την επιπλέον διαταραχή είναι πως οι ασθενείς με ΠΠ έχουν σημαντικά περισσότερα λάθη στη συνθήκη αναστολής από τους μάρτυρες.

Βέβαια, το μειωμένο φαινόμενο Stroop στους ασθενείς με ΕΥ και ΜΣ, το οποίο μεταφράζεται με την έλλειψη σημαντικών αυξήσεων στους χρόνους σε σχέση με την ομάδα ελέγχου, δεν σημαίνει απαραίτητα και άθικτο νευρωνικό δίκτυο ελέγχου της επιλεκτικής προσοχής. Οι Rujol et al., (2001) υποστηρίζουν ότι, οι ασθενείς που παρουσιάζουν απομυελινωτικές βλάβες κυρίως στο δεξιό μετωπιαίο αντί για τον αριστερό βρεγματικό λοβό, παρουσιάζουν και επιβράδυνση στους χρόνους στη συνθήκη παρεμβολής. Αντίθετα, η επικράτηση των βλαβών στον αριστερό βρεγματικό λοβό συνδέεται με μειωμένο αποτέλεσμα Stroop και σε αυτή την περίπτωση δεν επηρεάζονται σημαντικά οι χρόνοι στη συνθήκη παρεμβολής. Αυτά τα αποτελέσματα βοηθούν στην ερμηνεία των διακυμάνσεων των ασθενών με ΣΚΠ στο φαινόμενο Stroop και προτείνει πως το Stroop δεν αξιολογεί μια μεμονωμένη γνωστική διαδικασία, αλλά το αποτέλεσμα συνδυασμού ξεχωριστών ανατομικά νευρωνικών διαδικασιών.

Συνοπτικά, σε σχέση με τις *Υποθέσεις (3)*:

- Οι επιδόσεις των ασθενών στη συνιστώσα C1 των επιτελικών λειτουργιών βοηθά στη διάκριση αυτών με διαλείπουσα μορφή σκλήρυνσης κατά πλάκας (ΕΥ) και κλινικά μεμονωμένο σύνδρομο (ΜΣ) από τους ασθενείς με χρόνια προϊούσα μορφή (ΠΠ, ΔΠ).
- Αντιθέτως στη C2 συνιστώσα της μνήμης εργασίας οι ασθενείς όλων των κλινικών τύπων της ΣΚΠ έχουν χαμηλότερες επιδόσεις από την ομάδα ελέγχου.
- Στη C3 συνιστώσα της λεκτικής μνήμης οι ασθενείς με διαλείπουσα μορφή έχουν σημαντικά χειρότερες επιδόσεις από τους μάρτυρες Βέβαια, οι συγκρίσεις σε όλες τις μετρήσεις αναδεικνύουν σημαντικές διαφορές και στους ασθενείς με ΔΠ. Μια σαφής διάκριση γίνεται πάλι με τους ασθενείς με ΜΣ, οι οποίοι σε καμιά ανάλυση

δεν παρουσιάζουν σημαντικές διαφορές σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Επίσης, οι ασθενείς με ΠΠ φαίνεται πως δεν παρουσιάζουν διαφορά στη μέτρηση της μακρόχρονης αποθήκευσης (SRTL) κατά την εκμάθηση της λίστας. Όπως προαναφέραμε η έλλειψη μέτρησης αναγνώρισης θέτει περιορισμούς για τον καθορισμό του επιπέδου δυσλειτουργίας της δηλωτικής μνήμης.

- Μεμονωμένα αποτελέσματα όπως τα περισσότερα λάθη στο Stroop για τους ασθενείς με πρωτοπαθώς προϊούσα ΣΚΠ και η καθυστέρηση στην ανάγνωση λέξεων (StroopR) στους ασθενείς με διαλείπουσα ΣΚΠ απαιτούν περαιτέρω διερεύνηση.

Τα παραπάνω αποτελέσματα αναδεικνύουν κάποια πρότυπα γνωστικής δυσλειτουργίας στη σκλήρυνση κατά πλάκας με βάση τους διαφορετικούς κλινικούς τύπους της νόσου. Παράλληλα, οι σημαντικές διαφορές επίδοσης όλων των ομάδων ασθενών σε σχέση με τους μάρτυρες στη συνιστώσα C2 της μνήμης εργασίας θα μπορούσαν να θεωρηθούν ως χαρακτηριστικές της ΣΚΠ-τύπου γνωστικής δυσλειτουργίας. Στη συνέχεια, ακολουθούν ποιοτικές αναλύσεις, οι οποίες αναμένουμε να δώσουν περισσότερα στοιχεία για τον προσδιορισμό της γνωστικής δυσλειτουργίας στη ΣΚΠ.

13. *POST HOC* ΥΠΟΘΕΣΕΙΣ ΚΑΙ ΑΝΑΛΥΣΕΙΣ

Ανάλυση προτύπων

Η ποιοτική σύγκριση των επιδόσεων στις διάφορες μετρήσεις μεταξύ όλων των ομάδων (ασθενών και ελέγχου) υποθέτουμε πως αφενός θα αναδείξει τους γνωστικούς τομείς στους οποίους παρατηρούνται συχνότερα ελλείμματα στους ασθενείς και αφετέρου θα δείξει αν κάποιες μετρήσεις σχετίζονται με την έναρξη των προβλημάτων σε γνωστικό επίπεδο. Προχωρήσαμε λοιπόν σε μια ανάλυση προτύπων.

Αρχικά, αναλύθηκαν τα δεδομένα σύμφωνα με τη μεθοδολογία ανάλυσης προτύπων των Rao et al. (1991), υπολογίζοντας τις συχνότητες έκπτωσης (<5^ο εκατοστημορίου) στις μεμονωμένες μετρήσεις της συστοιχίας και για κάθε τύπο της νόσου, δηλαδή τις μετρήσεις στις οποίες παρατηρούνται συχνότερα ελλείμματα.

Σε ένα δεύτερο επίπεδο, απομονώσαμε τα άτομα που εμφανίζουν ελλειμματική επίδοση (<5^ο εκατοστημορίου) μόνο σε μια μέτρηση, ώστε να αναδειχτούν οι μετρήσεις που εμφανίζονται πιο συχνά και μεμονωμένα ως ελλειμματικές. Αυτές οι συχνότητες αποτελούν σύμφωνα με τον Gainotti (2006) ένδειξη για την πιθανή έναρξη των γνωστικών ελλειμμάτων και ονομάζει αυτή τη μέθοδο «μέθοδο του πρώτου τεστ». Ο Gainotti είχε βρει στο μικρό δείγμα των ασθενών του (N = 75) ότι από τους ασθενείς που παρουσίαζαν μεμονωμένα σε μία δοκιμασία έλλειμμα (N = 25), συχνότερα, δηλαδή στο 56% αυτών των ασθενών, αυτή η δοκιμασία ήταν το SDMT.

Ορισμός της ΣΚΠ-τύπου γνωστικής δυσλειτουργίας βάσει της συνολικής επίδοσης στην BRBN και ο επιπολασμός της στο δείγμα μας .

Υπολογίζουμε τη συχνότητα γνωστικής δυσλειτουργίας στη ΣΚΠ, όπως αυτή ορίζεται από τη σύντομη συστοιχία δοκιμασιών BRBN στο σύνολο των ασθενών, αλλά και σε κάθε κλινικό τύπο ξεχωριστά. Θέλουμε να ελέγξουμε αν υπάρχει μια σταδιακή αύξηση της συχνότητας γνωστικής δυσλειτουργίας σε σχέση με την πορεία της νόσου (ΜΣ<ΕΥ<ΠΠ<ΔΠ). Υποθέτουμε πως θα είναι αυτή η σειρά λαμβάνοντας υπόψη τη διάρκεια της νόσου και τη συσσώρευση αναπηρίας χωρίς να βασιζόμαστε σε προηγούμενες έρευνες, αφού στις γνωστές μελέτες ο επιπολασμός υπολογίζεται ενιαία στο δείγμα των ασθενών με ΣΚΠ και όχι ανάλογα με τον τύπο.

Οι 9 μετρήσεις της BRBN μετατράπηκαν σε τιμές z, ώστε να υπολογιστεί ένας συνθετικός δείκτης για την επίδοση των ασθενών στο σύνολο των δοκιμασιών, ως ενδεικτικός δείκτης της γνωστικής λειτουργίας καθενός ατόμου (Selpruce et al, 2006). Αυτός ο δείκτης zBRBN είναι ο μέσος όρος των z τιμών για κάθε μέτρηση της BRBN χωρίς να συμπεριληφθούν οι επιπλέον μετρήσεις που προέκυψαν από αυτή (PASAT3D, PASAT2D), ώστε τα αποτελέσματα να είναι συγκρίσιμα με αντίστοιχες διεθνείς μελέτες.

Η συχνότητα γνωστικής δυσλειτουργίας στο παρόν ελληνικό δείγμα ασθενών με ΣΚΠ εκτιμήθηκε βάσει της zBRBN, ταξινομώντας ως ασθενείς με γνωστική δυσλειτουργία αυτούς που η επίδοσή τους ήταν κάτω του 5^{ου} εκατοστημορίου της επίδοσης της ομάδας ελέγχου. Η συχνότητα γνωστικού ελλείμματος σε κάθε τύπο ΣΚΠ ορίστηκε ως το ποσοστό των ασθενών που είχαν τιμή κάτω από το όριο σε

αυτόν τον δείκτη αφαιρώντας το αντίστοιχο ποσοστό των συμμετεχόντων της ομάδας ελέγχου (Rao et al., 1991).

Ορισμός γνωστικών τύπων στη ΣΚΠ.

Προσπαθούμε να ταξινομήσουμε τους ασθενείς βάσει της γνωστικής λειτουργίας χωρίς να λαμβάνεται υπόψη η κλινική πορεία της νόσου. Όλοι οι ασθενείς λοιπόν ταξινομούνται - ακόμη και αυτοί που δεν παρουσιάζουν γνωστική δυσλειτουργία όπως αυτή ορίστηκε στην προηγούμενη ενότητα- σε γνωστικούς τύπους ανάλογα με το αν παρουσιάζουν ελλειμματικές επιδόσεις (κάτω από το 5^ο εκατοστημόριο, ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Γ) έστω και σε μια συνιστώσα της συστοιχίας (κλίμακα BRBN και Stroop). Οι γνωστικοί τύποι περιλαμβάνουν αυτούς που έχουν ελλείμματα μόνο στην παραγοντική τιμή μιας από τις τρεις συνιστώσες και σε συνδυασμούς αυτών και σε αυτούς που δεν παρουσιάζουν κανένα έλλειμμα. Αυτή η ταξινόμηση συμβάλλει στον υπολογισμό των συχνοτήτων ελλειμμάτων με όρους μνήμης εργασίας και επιτελικών λειτουργιών και επεισοδιακής λεκτικής μνήμης.

Όλοι οι ασθενείς λοιπόν, ομαδοποιούνται σύμφωνα με τους παρακάτω γνωστικούς τύπους. Ο πρώτος τύπος περιλαμβάνει όσους έχουν ελλείμματα μόνο στη συνιστώσα C1 των επιτελικών λειτουργιών, θα μπορούσε λοιπόν να θεωρηθεί ο *δυσεπιτελικός τύπος*. Ο δεύτερος περιλαμβάνει τους ασθενείς που έχουν ελλείμματα μόνο στη συνιστώσα C2 της *μνήμης εργασίας*. Ο τρίτος ο *αμνησικός τύπος*, περιλαμβάνει τους ασθενείς που παρουσιάζουν ελλειμματική επίδοση μόνο στη C3 συνιστώσα της λεκτικής μνήμης. Στη συνέχεια, ελέγχουμε τους διαφορετικούς συνδυασμούς διαταραχών σε ασθενείς που παρουσιάζουν ελλείμματα σε δύο ή και

στις τρεις συνιστώσες (C1+C2, C2+C3, C1+C3, C1+C2+C3), οι οποίοι περιλαμβάνονται στο *μεικτό τύπο*. Για τους μεικτούς τύπους γνωστικής δυσλειτουργίας δεν έχουμε κάποιες υποθέσεις. Ίσως άλλωστε απλά διακρίνουν τη σοβαρότητα της γνωστικής δυσλειτουργίας, όπου σταδιακά επηρεάζονται όλοι οι γνωστικοί τομείς που μελετάμε. Ο τελευταίος τύπος περιλαμβάνει όσους ασθενείς έχουν σε όλες τις συνιστώσες επιδόσεις πάνω από το 5^ο εκατοστημόριο σε σχέση με τις επιδόσεις της ομάδας ελέγχου (*μη-δυσλειτουργικός τύπος*).

Σύμφωνα με τις πολυμεταβλητές αναλύσεις συνδιακύμανσης των παραγοντικών τιμών παλινδρόμησης της PCA (βλέπε 11.3.1.) αναμένεται πως ο επικρατής τύπος γνωστικής δυσλειτουργίας θα είναι ο τύπος με ελλείμματα μόνο στη C2, θα ακολουθεί ο δυσεπιτελικός και μετά ο αμνησικός. Αναμένουμε επίσης οι ασθενείς με διαλείπουσα μορφή να ανήκουν σε μεγαλύτερο ποσοστό στον αμνησικό τύπο σε σχέση με τους υπόλοιπους ασθενείς, εφόσον μόνο οι ασθενείς με EY έχουν χαμηλότερες επιδόσεις από τους μάρτυρες στη συνιστώσα της λεκτικής μνήμης (C3). Επιπρόσθετα, οι ασθενείς με προϊούσες μορφές αναμένεται να ανήκουν σε μεγαλύτερα ποσοστά μεικτού τύπου διαταραχών. Από την άλλη η συχνότητα του μη-δυσλειτουργικού τύπου αναμένεται να μειώνεται σταδιακά σε σχέση με τη σοβαρότητα της νόσου (MΣ>EY>ΠΠ>ΔΠ).

14. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ (B)

14.1 Ανάλυση προτύπων.

Η ανάλυση προτύπων για κάθε έργο της συστοιχίας σύμφωνα με τη μεθοδολογία των Rao et al., (1991), αναδεικνύει τα ποσοστά έκπτωσης στις μεμονωμένες μετρήσεις (Πίνακας 14.1). Στο σύνολο των ασθενών οι μετρήσεις με τη μεγαλύτερη συχνότητα έκπτωσης είναι το SDMT (Symbol Digit Modality Task), όπου το 38,5% των ασθενών είχε επίδοση κάτω από το όριο του 5^{ου} εκατοστημορίου* (υπολογίζοντας και τη διόρθωση με βάση το ποσοστό με ελλείμματα στην ομάδα ελέγχου) και ακολουθεί η δοκιμασία της λεκτικής ροής (WLG: Word List Generation) με 33,9%. Οι δύο αυτές μετρήσεις ανήκουν στην ίδια συνιστώσα C1 των επιτελικών λειτουργιών.

Βέβαια, οι συχνότητες ελλειμματικής επίδοσης μεταξύ των ομάδων των ασθενών είναι ανάλογες (Πίνακας 14.1). Εξαίρεση αποτελεί η μέτρηση του αριθμού λαθών στη συνθήκη αναστολής του Stroop, όπου μόνο το 9,7% του συνόλου των ασθενών κάνουν λάθη κάτω από το όριο, αλλά όσον αφορά στους ασθενείς με πρωτοπαθώς προϊούσα ΣΚΠ το ποσοστό ελλειμματικής επίδοσης ανέρχεται στο 23,3%.

*τα όρια (cut-offs) υπολογίστηκαν ξεχωριστά για κάθε ηλικιακή ομάδα σύμφωνα με τον διαχωρισμό των Selpucre et al. (2006): 1: 20-34, 2: 35-49, 3: >49. διαφορετικά όρια υπολογίστηκαν λοιπόν για κάθε μέτρηση σύμφωνα με τις επιδόσεις των μαρτύρων (ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Γ)

Πίνακας 14.1: Συχνότητες (%) ελλειμματικής επίδοσης των ασθενών (<5° εκατοστημόριο) κάθε τύπου για κάθε μέτρηση της BRBN και Stroop***.

	ΕΥ	ΠΠ	ΔΠ	ΜΣ	
SRTL	33 (26,4)	7 (23,3)	19 (63,3)	5 (11,9)	64 (28,2)
SRTC	31 (24,80)	8 (26,3)	16 (53,3)	5 (11,9)	60 (24,8*)
SRTD	33 (26,4)	6 (20,0)	13 (43,3)	6 (14,3)	58 (23,9*)
SPARTi	30 (24,0)	7 (23,3)	13 (43,3)	6 (14,3)	56 (23,0*)
SPARTd	30 (24,0)	8 (26,7)	14 (46,7)	9(21,4)	61 (26,9)
SDMT	53 (42,4)	14 (46,7)	22 (73,3)	6 (14,3)	95 (38,5*)
PASAT3	29 (23,2)	9 (30,0)	12 (40,0)	9 (21,4)	59 (26,0)
PASAT3D	29 (23,2)	10 (33,3)	12 (40,0)	7 (16,7)	58 (25,6)
PASAT2	41 (32,8)	10 (33,3)	12 (40,0)	10 (23,8)	73 (32,2)
PASAT2D	24 (19,2)	8 (26,7)	11 (36,7)	5 (11,9)	48 (21,1)
WLG	42 (33,6)	10 (33,3)	17 (56,7)	8 (19,0)	77 (33,9)
StroopR	32 (25,6)	6 (20,0)	15 (50,0)	7 (16,7)	60 (26,4)
StroopC	29 (23,2)	12 (40,0)	10 (33,3)	3 (7,1)	54 (23,8)
StroopI	26 (20,8)	11 (36,7)	15 (50,0)	2 (4,8)	54 (23,8)
StroopErr	12 (9,6)	7 (23,3)	5 (16,7)	2 (4,8)	26 (9,7*)

*οι υπολογισμοί των % παρουσιάζονται διορθωμένοι αφαιρώντας το αντίστοιχο % έκπτωσης της ομάδας ελέγχου

**μόνο ένας ασθενής

***ΕΥ = διαλείπουσα μορφή, ΠΠ = πρωτοπαθώς προϊούσα, ΔΠ = δευτεροπαθώς προϊούσα, ΜΣ = μεμονωμένο κλινικό σύνδρομο.

SRT = Selective Reminding Test: L = Μακροπρόθεσμη Αποθήκευση, C = Συνεκτική Μακροπρόθεσμη Ανάκληση, D = Καθυστερημένη Ανάκληση. SPART = 10/36 Spatial Recall Test: i = άμεση ανάκληση, d = καθυστερημένη ανάκληση. SDMT = Symbol Digit Modality Task. PASAT = Paced Auditory Serial Addition Task: 3 = σε ρυθμό 1 ψηφίο/ 3'', 3D = οι σωστές δυνάδες σε ρυθμό 1 ψηφίο/ 3'', 2 = σε ρυθμό 1 ψηφίο/ 2'', 2D = οι σωστές δυνάδες σε ρυθμό 1 ψηφίο/ 2''. WLG = σημασιολογική λεκτική ροή. Stroop = Stroop Word/Color Interference Task: R = συνθήκη ανάγνωσης λέξεων χρωμάτων, C = συνθήκη κατονομασίας χρωμάτων, I = συνθήκη παρεμβολής, λάθη = ο αριθμός λαθών στη συνθήκη παρεμβολής.

Παρατηρούμε λοιπόν μια τάση για μεγαλύτερη συχνότητα ελλειμματικών επιδόσεων στις επιτελικές λειτουργίες. Σε ένα δεύτερο στάδιο θα παρατηρήσουμε αν υπάρχουν κάποιες μετρήσεις που να σχετίζονται με την έναρξη των γνωστικών ελλειμμάτων μέσω της «μεθόδου του πρώτου τεστ» (Gainotti, 2006). Απομονώνουμε λοιπόν τους ασθενείς και τους μάρτυρες που έχουν ελλειμματική επίδοση (<5^{ου} εκατοστημορίου) μόνο σε μια μέτρηση. Από τους 60 μάρτυρες μόνο οι 6 έχουν έλλειμμα σε μία μέτρηση, ενώ κανένας δεν παρουσιάζει έλλειμμα σε περισσότερες μετρήσεις. Ένας μόνο μάρτυρας παρουσιάζει έλλειμμα σε καθεμιά από τις παρακάτω μετρήσεις: SRTC, SRTD, SPARTi, Strooperf και δύο μάρτυρες εμφανίζουν έλλειμμα στο SDMT. Όσον αφορά στους ασθενείς, οι 41 έχουν έλλειμμα σε μία μέτρηση (12 ΕΥ, 3 ΠΠ, 2ΔΠ, 24ΜΣ). Οι περισσότεροι από αυτούς παρουσιάζουν έλλειμμα στη λεκτική ροή (WLG: 12 (29,3%). Ακολουθούν το SPARTd (9: (22,0) και το SDMT (9: (22,0). Το 9,7% (4 ασθενείς) από αυτήν την ομάδα των ασθενών έχει ελλείμματα στη συνθήκη χρόνου ανάγνωσης του Stroop, το 7,3% στο SPARTi, το 4,9% (2 ασθενείς), στο PASAT2 και από 2,4% στο StroopI και στο PASAT3 (από 1 ασθενή).

Παρατηρούμε ότι και η έναρξη των συμπτωμάτων συνδέεται κυρίως με ελλείμματα στις επιτελικές δοκιμασίες και κυρίως τη σημασιολογική ροή και ένα δεύτερο πρότυπο με ελλείμματα στην οπτικοχωρική μνήμη και κυρίως στην καθυστερημένη ανάκληση(SPARTd).

14.2 Ορισμός της ΣΚΠ-τύπου γνωστικής δυσλειτουργίας και ο επιπολασμός της στο παρόν δείγμα ασθενών.

Στον Πίνακα 14.2 παρουσιάζονται οι μέσοι όροι (τυπικές αποκλίσεις) του δείκτη zBRBN, ως ενδεικτικού της γενικής νοητικής κατάστασης των ασθενών και των μαρτύρων για κάθε ηλικιακή ομάδα. Οι τιμές είναι από -1 έως +1 εφόσον πρόκειται για σταθμισμένες τιμές z. Ο zBRBN συσχετίζεται σημαντικά στους ασθενείς (αν και με μικρές συσχετίσεις) με την ηλικία ($r(230)=-0,37, p<0,001$), την εκπαίδευση ($r(230)=0,31, p<0,001$), τη διάρκεια της νόσου ($r(230)=-0,38, p<0,001$) και το δείκτη φυσικής αναπηρίας (EDSS) ($\rho(230)=-0,35, p<0,001$). Το φύλο δεν φαίνεται να επιδρά σημαντικά στη γενική νοητική κατάσταση των ασθενών ($t(230)=-0,80, p=0,42 ns$). Η ανάλυση συνδιακύμανσης μονής κατεύθυνσης, με την ηλικία και την εκπαίδευση ως συμμεταβλητές, δείχνουν μια στατιστικά σημαντική επίδραση του τύπου της νόσου ($F(4,228)=15,98, p<0,001, \eta^2=0,19$). Όλοι οι τύποι της νόσου έχουν συνολικά χαμηλότερη επίδοση από την ομάδα ελέγχου. Επίσης, οι ασθενείς με κλινικά μεμονωμένο σύνδρομο παρουσιάζουν σημαντικά καλύτερη επίδοση από τους ασθενείς με δευτεροπαθώς προϊούσα πορεία, αλλά οι άλλοι τύποι δεν διαφέρουν σημαντικά μεταξύ τους.

Πίνακας 14.2: Οι προσαρμοσμένες τιμές (M, SE) της zBRBN και τα διαστήματα εμπιστοσύνης 95% για κάθε τύπο ασθενών με ΣΚΠ και την ομάδα ελέγχου.

ΟΜΑΔΕΣ**	M***	SE	95% CI	
			κατώτερο όριο	ανώτερο όριο
Μάρτυρες	0,59	0,09	0,42	0,77
ΜΣ	0,08	0,09	-0,10	0,27
ΕΥ	-0,13	0,06	-0,24	-0,02
ΠΠ	-0,14	0,12	-0,37	0,09
ΔΠ	-0,40	0,11	-0,62	-0,18

*οι συμμεταβλητές που εμφανίζονται στο μοντέλο υπολογίστηκαν στις ακόλουθες τιμές: ηλικία 37,05, εκπαίδευση=13,76.

** ΕΥ = διαλείπουσα μορφή, ΠΠ = πρωτοπαθώς προϊούσα, ΔΠ = δευτεροπαθώς προϊούσα, ΜΣ = μεμονωμένο κλινικό σύνδρομο.

*** M: οι μέσες τιμές, SE: τυπικό σφάλμα, 95% CI: διαστήματα εμπιστοσύνη

Ο συνολικός επιπολασμός της γνωστικής δυσλειτουργίας στον πληθυσμό των ασθενών με ΣΚΠ, σύμφωνα με τον ορισμό της γνωστικής δυσλειτουργίας (<5^{ου} εκατοστημορίου) βάσει της τιμής zBRBN, φτάνει τα 41,4% όταν συμπεριλαμβάνονται και οι ασθενείς με ΜΣ, ενώ ανεβαίνει ελάχιστα στο 44,2% όταν οι τελευταίοι αποκλείονται. Η συχνότητα για κάθε υποομάδα είναι: ΜΣ: 28,6% (N=12/42), ΕΥ: 42,3% (N=55/130), ΠΠ: 36,7% (N=11/30), ΔΠ: 60,0% (N=18/30). Άρα, δεν επιβεβαιώνεται απόλυτα η υπόθεση σταδιακής αύξησης της συχνότητας γνωστικής δυσλειτουργίας σε σχέση με την πορεία της νόσου (ΜΣ<ΕΥ<ΠΠ<ΔΠ), αφού οι ασθενείς με πρωτοπαθώς προϊούσα ΣΚΠ εμφανίζουν μικρότερη συχνότητα από τους ασθενείς με διαλείπουσα μορφή όταν δε λαμβάνονται υπόψη οι μετρήσεις του Stroop.

14.3. Οι γνωστικοί τύποι στον πληθυσμό των ασθενών μας με ΣΚΠ.

Στον Πίνακα 14.3 παρουσιάζεται η κατανομή των διαφορετικών τύπων ασθενών με ΣΚΠ στους γνωστικούς τύπους και στο Γράφημα 4 εμφανίζονται οι συχνότητες στο σύνολο των ασθενών. Στην ομάδα ελέγχου το 95% των συμμετεχόντων δεν εμφανίζει έλλειμμα σε καμιά συνιστώσα έναντι του 47,6% των ασθενών. Συνολικά τρεις μάρτυρες έχουν επίδοση κάτω του ορίου του 5^{ου} εκατοστημορίου, ένας για κάθε συνιστώσα (1,7% για κάθε συνιστώσα). Κανένας μάρτυρας δεν εμφανίζει μεικτού τύπου γνωστική δυσλειτουργία.

Μεγαλύτερη συχνότητα ελλειμμάτων σε μόνο μία συνιστώσα παρουσιάζεται όπως υποθέσαμε στη C2 (13,0%) και ακολουθούν η C1 (9,0%) και η C3(6,5%). Επίσης, όσον αφορά στους μεικτούς τύπους (συμπεριλαμβάνεται και ο τύπος ολικής γνωστικής δυσλειτουργίας και για τις τρεις συνιστώσες, βλέπε Γράφημα 4) υπάρχει όντως μια σταδιακή αύξηση της συχνότητας σε σχέση με την κλινική σοβαρότητα της νόσου (*ΜΣ*: 9,6%, *ΕΥ*: 24,9%, *ΠΠ*:30%, *ΔΠ*: 33,4%) και όπως αναμενόταν η συχνότητα του μη-δυσλειτουργικού τύπου ακολουθεί αντίστοιχα σταδιακή μείωση σε σχέση με την κλινική σοβαρότητα της νόσου (*ΜΣ*: 69,0%, *ΕΥ*: 46,5%, *ΠΠ*:40,0%, *ΔΠ*: 30,0%). Όσον αφορά στον αμνησικό τύπο δε φαίνεται να υπάρχει αυξημένη συχνότητα ασθενών με διαλείπουσα μορφή. Πιο πολύ ενδιαφέρον παρουσιάζει το μικρό ποσοστό των ασθενών με πρωτοπαθώς προϊούσα μορφή (3,3%).

Πίνακας 14.3: Οι συχνότητες (%) των γνωστικών τύπων βάσει των κυρίων συνιστωσών στους ασθενείς με ΣΚΠ.

<u>Γνωστικοί τύποι βάσει κυρίων συνιστωσών</u>	ΕΥ**	ΠΠ	ΔΠ	ΜΣ	ΣΥΝΟΛΟ
C1	12 (9,3)	4 (13,3)	4 (13,3)	1 (2,4)	21 (9,0)
C2	17 (13,1)	4 (13,3)	4 (13,3)	5 (11,9)	30 (13,0)
C3	8 (6,2)	1 (3,3)	3 (10,0)	3 (7,1)	15 (6,5)
C1+C2	5 (3,9)	2 (6,7)	2 (6,7)	2 (4,8)	11 (4,8)
C1+C3	9 (7,0)	1 (3,3)	3 (10,0)	1 (2,4)	14 (6,1)
C2+C3	11 (8,6)	4 (13,3)	2 (6,7)	1 (2,4)	17 (7,4)
C1+C2+C3	7 (5,4)	2 (6,7)	3 (10,0)	0 (0,0)	13 (5,6)
Χωρίς ελλειμματική επίδοση	60 (46,5)	12 (40,0)	9 (30,0)	29 (69,0)	110 (47,6)
ΣΥΝΟΛΟ	129	30	30	42	231

* C1: Το ποσοστό των ασθενών δυσεπιτελικού τύπου με ελλειμματική επίδοση μόνο στη C1.

C2: Το ποσοστό των ασθενών μνήμης εργασίας τύπου γνωστικής δυσλειτουργίας με ελλειμματική επίδοση μόνο στη C2.

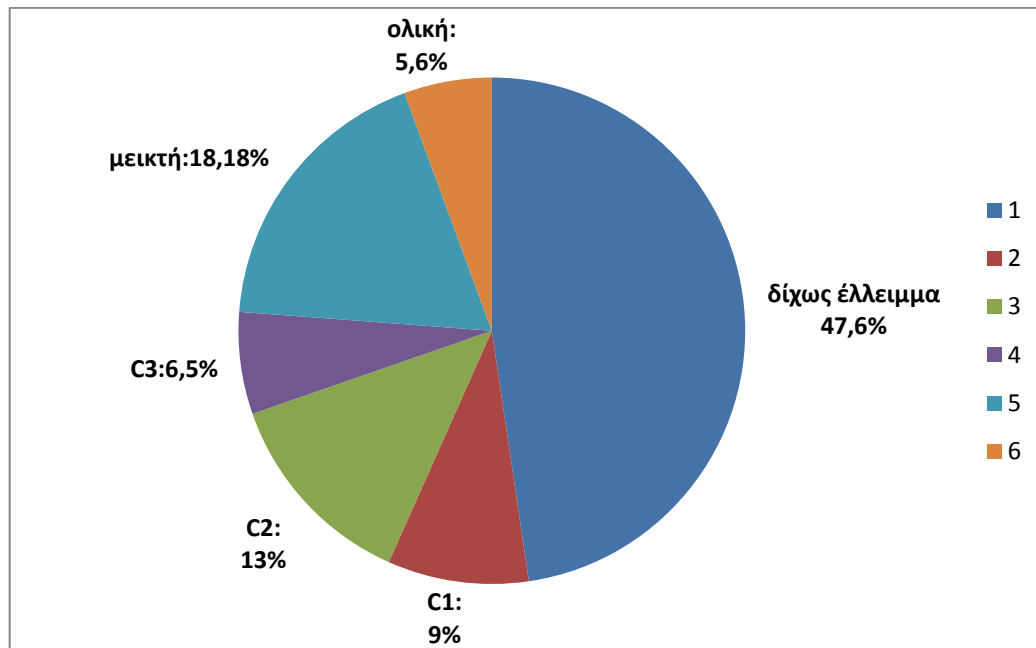
C3: Το ποσοστό των ασθενών αμνησικού τύπου με ελλειμματική επίδοση μόνο στη C3.

C1+C2, C2+C3, C1+C3: Το ποσοστό των ασθενών μεικτού τύπου με ελλειμματική επίδοση σε 2 από τις 3 συνιστώσες (18,2%)

C1+C2+C3: Το ποσοστό των ασθενών με ολική γνωστική δυσλειτουργία με ελλειμματική επίδοση και στις 3 συνιστώσες.

**ΕΥ = διαλείπουσα μορφή, ΠΠ = πρωτοπαθώς προϊούσα, ΔΠ = δευτεροπαθώς προϊούσα, ΜΣ = μεμονωμένο κλινικό σύνδρομο.

Γράφημα 4: Οι συχνότητες των ασθενών (%) σε σχέση με τις ελλειμματικές τους επιδόσεις στις γνωστικές συνιστώσες.



- * 1. Το ποσοστό των ασθενών χωρίς ελλειμματική επίδοση σε καμιά γνωστική συνιστώσα.
 2. Το ποσοστό των ασθενών δυσεπιτελικού τύπου με ελλειμματική επίδοση μόνο στη C1.
 3. Το ποσοστό των ασθενών μνήμης εργασίας τύπου γνωστικής δυσλειτουργίας με ελλειμματική επίδοση μόνο στη C2.
 4. Το ποσοστό των ασθενών αμνησικού τύπου με ελλειμματική επίδοση μόνο στη C3.
 5. Το ποσοστό των ασθενών μεικτού τύπου με ελλειμματική επίδοση σε 2 από τις 3 συνιστώσες (18,2%):
 $C1+C2=4,7\%$, $C1+C3=6,1\%$, $C2+C3=7,4\%$.
 6. Το ποσοστό των ασθενών με ελλειμματική επίδοση και στις 3 συνιστώσες.

15. ΣΥΖΗΤΗΣΗ (B)

Ανάλυση των προτύπων των επιδόσεων στις γνωστικές μετρήσεις.

Το SDMT είναι η δοκιμασία στην οποία παρουσιάστηκε συνολικά στους ασθενείς μεγαλύτερη συχνότητα διαταραχών (38,5%). Οι ασθενείς με κλινικά μεμονωμένο σύνδρομο παρουσιάζουν σημαντικά καλύτερες επιδόσεις σε σχέση με τους ασθενείς με χρόνια προϊούσα μορφή στο SDMT (Πίνακας 11.10), το οποίο θεωρείται μία δοκιμασία με σημαντικές απαιτήσεις σε ταχύτητα επεξεργασίας και στο οποίο απαιτείται μια δραστηριότητα της μνήμης εργασίας και γρήγορη επικοινωνία μεταξύ διαφορετικών οδών επεξεργασίας. Επίσης, οι ασθενείς με διαλείπουσα μορφή (EY) παρουσιάζουν σημαντικά καλύτερη επίδοση σε σχέση με τους ασθενείς με δευτεροπαθώς προϊούσα μορφή (ΔΠ) σε συμφωνία με μια προηγούμενη μελέτη (Huijbregts et al., 2004). Το SDMT αναδεικνύει λοιπόν, μια σχετικά προοδευτική πορεία της επιβράδυνσης της ταχύτητας επεξεργασίας, η οποία συνοδεύει την πορεία της νόσου. Εντούτοις, δεν παρατηρείται το ίδιο με το PASAT, το οποίο χρησιμοποιείται επίσης στη BRBN ως μέτρηση της ταχύτητας επεξεργασίας και της μνήμης εργασίας, αλλά οι ασθενείς με EY και ΜΣ δεν έχουν σημαντικά καλύτερες επιδόσεις από τους ασθενείς με ΔΠ. Μια πιθανή εξήγηση για αυτή την αντίφαση θα μπορούσε να είναι πως η φύση των διαδικασιών της μνήμης εργασίας διαφέρει μεταξύ των έργων της BRBN (Huijbregts et al., 2006). Σε μια προοπτική μελέτη (Bergendral et al., 2007) παρατηρήθηκε μια αισθητή έκπτωση μετά από 8 χρόνια στον οπτικό χρόνο αντίδρασης, ενώ δεν υπήρχε μεταβολή στον ακουστικό χρόνο

αντίδρασης, κάτι που θα μπορούσε να ερμηνεύσει και τις διαφορές στις επιδόσεις στο SDMT σε σχέση με το PASAT. Πέρα από τα ελλείμματα σε ένα υψηλό επίπεδο απαρτίωσης, ελλείμματα σε ένα περιφερειακό αισθητηριακό-κινητικό επίπεδο θα μπορούσαν να επηρεάζουν την επίδοση σε αυτά τα έργα. Ένας υποφωνητικός αρθρωτικός βρόχος (subvocal articulatory loop) θα μπορούσε να παρεμβαίνει στην εκτέλεση του PASAT, ενώ οι οπτικοκινητικές δυσκολίες και η καθυστερημένη οπτική αντίληψη και παρακολούθηση θα μπορούσαν να επιδρούν στην εκτέλεση του προφορικού SDMT (Gainotti, 2006).

Σύμφωνα με τις συχνότητες στην ανάλυση προτύπων, μπορούμε να υποστηρίξουμε πως οι ασθενείς στο δείγμα μας δεν ακολουθούσαν τη στρατηγική ομαδοποίησης και παράλειψης αριθμών (Fisk et al., 2001), αφού σε αυτή την περίπτωση θα αναμενότουσαν μεγαλύτερες συχνότητες έκπτωσης στις μετρήσεις δυάδων του PASAT (3D, 2D), κάτι όμως που δεν προκύπτει από τα αποτελέσματά μας. Αυτό όμως που αναδεικνύεται από την ανάλυση προτύπων και δεν διακρινόταν στις πολυμεταβλητές αναλύσεις συνδιακύμανσης, είναι πως συνολικά οι ασθενείς παρουσιάζουν μεγαλύτερη συχνότητα έκπτωσης στο PASAT2 (32,1%) από ότι στο PASAT3 (26,1%). Το PASAT2 αποτελεί έτσι την τρίτη μέτρηση σε συχνότητα διαταραχής στους ασθενείς με ΣΚΠ μετά το SDMT και το WLG. Αυτό το αποτέλεσμα θα μπορούσε να ερμηνευτεί με το «μοντέλο σχετικής συνέπειας» (relative consequence model) των DeLuca et al. (2004), το οποίο υποθέτει πως οι δυσκολίες στη μνήμη εργασίας (και πιθανά σε άλλες γνωστικές λειτουργίες) που παρατηρούνται στη μνήμη εργασίας οφείλονται πρωταρχικά σε διαταραχές της ταχύτητας επεξεργασίας. Ένα μοντέλο που όπως έχουμε αναφέρει ήδη (Κεφ. 6) είναι συμβατό με τις προβλεπόμενες επιπτώσεις της μυελινικής απώλειας (Herndon, 2003).

Το PASAT, αν και δεν μετρά άμεσα χρόνους αντίδρασης, θεωρείται ως έμμεση μέτρηση της ταχύτητας επεξεργασίας, αφού σε αναλύσεις παραγόντων θεωρείται πως συνδέεται με άλλες μετρήσεις που μετρούν ταχύτητα επεξεργασίας (Parmenter et al., 2006). Εντούτοις, οι απεικονιστικές μέθοδοι αναδεικνύουν πως η επιτυχής εκτέλεση του PASAT απαιτεί την ενεργοποίηση ενός μετωπιαίο-βρεγματικού δικτύου ανάλογα με τις κλασικές δοκιμασίες της μνήμης εργασίας (π.χ. αντίστροφο εύρος μνήμης) (Forn et al., 2006; 2008). Άρα ναι μεν η ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών μπορεί να θεωρηθεί ως ένας επιπλέον περιορισμός στις επιδόσεις των ασθενών, αλλά όχι ο πρωταρχικός, όπως θα δούμε και παρακάτω σύμφωνα και με τα αποτελέσματα της «μεθόδου του πρώτου τεστ».

Όσον αφορά στις μετρήσεις της μνήμης στο σύνολο των ασθενών μεγαλύτερη συχνότητα διαταραχών παρουσιάζεται στην άμεση λεκτική ανάκληση (SRTL) και ακολουθεί η οπτικοχωρική καθυστερημένη ανάκληση (SPARTd). Συνεπώς ούτε η ανάλυση προτύπων μπορεί να διευκρινίσει σε πιο επίπεδο επεξεργασίας διαταράσσεται η μνήμη.

Σύμφωνα με τη «μέθοδο του πρώτου τεστ» (Gainotti, 2006), αναδεικνύονται δύο διαφορετικά πρότυπα έναρξης των προβλημάτων στις γνωστικές λειτουργίες, με βάση τις δύο μετρήσεις, στις οποίες οι ασθενείς με ελλείμματα μόνο σε μια μέτρηση, παρουσιάζουν μεγαλύτερο ποσοστό ελλειμματικής επίδοσης. Το μεγαλύτερο ποσοστό διαταραχών παρουσιάζει η δοκιμασία της σημασιολογικής ροής (WLG: 29,2%) και κατόπιν η καθυστερημένη οπτικοχωρική μνήμη (SPARTd: 22,0%), οι ίδιες μετρήσεις δηλαδή που παρατηρήθηκαν και στη μελέτη των Achiron & Barak (2003) για ασθενείς με κλινικά μεμονωμένο σύνδρομο (ΜΣ). Διαφορετικές γνωστικές διαδικασίες (μνήμης εργασίας) θα μπορούσαν να εμπλέκονται σε αυτές τις

δοκιμασίες, αλλά οι ελλειμματικές επιδόσεις δεν μπορούν να ερμηνευτούν μόνο από μια διαταραχή σε ένα μηχανισμό ταχύτητας επεξεργασίας (στο WLG περιορίσαμε την επίδραση της ταχύτητας αυξάνοντας τον χρόνο σε 90 δευτερόλεπτα αντί για 60 και στο SPARTd δεν υπάρχει περιορισμός στον χρόνο απόκρισης). Αυτές οι δύο μετρήσεις κρίνονται πιο σημαντικές σε σχέση με το SDMT που εμφανίζει εξίσου μεγάλη συχνότητα ελλειμματικής επίδοσης με το SPARTd, κυρίως γιατί σε αυτά δεν παρουσιάζει ελλειμματική επίδοση κανένας μάρτυρας. Τα δύο πρότυπα προτείνονται αρχικά ως διακριτά γιατί το ένα έργο αξιολογεί τη μακρόχρονη επεισοδιακή οπτικοχωρική μνήμη και το άλλο τις επιτελικές λειτουργίες για την πρόσβαση και κατηγοριοποίηση των δεδομένων από τη σημασιολογική μνήμη. Άλλωστε, ακόμα και αν αμφισβητηθεί το SPART ως τυπική δοκιμασία εκτίμησης της οπτικοχωρικής δηλωτικής μνήμης (εφόσον ομαδοποιείται με το PASAT στην Ανάλυση Κυρίων Συνιστωσών), είναι σαφές ότι το ένα έργο βασίζεται στην επεξεργασία λεκτικών πληροφοριών και το άλλο οπτικοχωρικών.

Η πρώτη διαταραχή της λεκτικής ροής σε ασθενείς με ΣΚΠ αντιτίθεται στην υπόθεση των Juradi & Rosselli (2007) περί σειριακής ανάπτυξης και έκπτωσης των επιτελικών λειτουργιών, την οποία παραλληλίζουν με τις ανατομικές αλλαγές του μετωπιαίου λοβού και τις συνδέσεις του με άλλες εγκεφαλικές περιοχές Σύμφωνα με την παραπάνω υπόθεση, η πρώτη επιτελική λειτουργία που εμφανίζεται στα παιδιά είναι η ικανότητα αναστολής μιας υπερμαθημένης συμπεριφοράς και η τελευταία η λεκτική ροή. Αντίθετα, κατά τη γήρανση, η αναστολή των άσχετων πληροφοριών φαίνεται πως εκπίπτει νωρίτερα από την εναλλαγή συνόλων και τη λεκτική ροή (Juradi & Rosselli, 2007). Η ΣΚΠ-τύπου γνωστική δυσλειτουργία δεν μπορεί να θεωρηθεί επομένως μια επιτάχυνση των διαδικασιών της γήρανσης.

Η εκτίμηση του επιπολασμού της ΣΚΠ-τύπου γνωστικής δυσλειτουργίας βάσει του δείκτη zBRBN.

Ο ορισμός της ΣΚΠ-γνωστικής δυσλειτουργίας βάσει της σύντομης νευροψυχολογικής εκτίμησης απαιτεί κλινική συνεπαγωγή στην ψυχομετρική αξιολόγηση (Shretlen et al., 2008). Οι συγκεκριμένες μετρήσεις δεν μπορούν να καθορίσουν κάποιο παθογνωμονικό σημείο, μια μέτρηση δηλαδή της οποίας η ελλειμματική επίδοση θα συνεπαγόταν και «παθολογία». Έτσι, πρέπει να στηριχθούμε στη μέτρηση των μεγεθών των ελλειμμάτων. Ούτε σε αυτό το σημείο όμως δεν υπάρχει συναίνεση μεταξύ των ειδικών και ο ορισμός της ελλειμματικής επίδοσης σε μια μέτρηση ποικίλλει. Τα πιο συνηθισμένα όρια είναι οι κάτω από -2 τυπικές αποκλίσεις από το μέσο όρο του πληθυσμού, αλλά συχνά υπολογίζεται στις -1,5 ή ακόμα και >1 τυπικές αποκλίσεις ή σε κάποιες συστοιχίες όπως τη WAIS-III υπολογίζεται βάσει των εκατοστημορίων και παθολογική θεωρείται η επίδοση κάτω του 5^{ου} εκατοστημορίου σε μια μέτρηση (>1,67 τυπικές αποκλίσεις από το μέσο όρο). Στη μελέτη μας θεωρήθηκε ως ελλειμματική κάθε επίδοση κάτω από το 5^ο εκατοστημόριο σε σχέση με τις επιδόσεις της ομάδας ελέγχου, σύμφωνα και με τα κριτήρια των Rao et al (1991).

Σε ένα δεύτερο επίπεδο, έπρεπε να αποφασιστεί στις πόσες μετρήσεις θα έπρεπε ο ασθενής να εμφανίζει έλλειμμα για να θεωρηθεί ότι έχει γνωστική δυσλειτουργία. Σε αυτό το ζήτημα πάλι δεν υπάρχει ομοφωνία. Αυτό που είναι γνωστό είναι ότι με τα παραπάνω κριτήρια υπολογίζεται κάθε φορά πως ένα ποσοστό από 2,3 έως και 15,9 % των υγιών ατόμων μπορεί να έχει επίδοση κάτω του

προκαθορισμένου ορίου σε μια μέτρηση (Schretlen et al., 2008). Επίσης, είναι γνωστό πως όσο περισσότερες μετρήσεις περιέχει μια συστοιχία τόσο αυξάνεται το ποσοστό των υγιών που παρουσιάζουν ελλειμματικές επιδόσεις, αλλά και ο αριθμός των μετρήσεων με ελλειμματικές επιδόσεις. Στις πρώτες αναλύσεις των αποτελεσμάτων (Potagas et al., 2008) είχαμε ταξινομήσει ως ασθενείς με γνωστική δυσλειτουργία βάσει της BRBN, όσους αποτύγχαναν σε τουλάχιστον 33% (3/9) των μετρήσεων σύμφωνα με τα κριτήρια των Basso et al. (1996). Σε αυτή τη μελέτη, προστέθηκε ένας επιπλέον δείκτης, ο zBRBN. Οι Selpucre et al. (2006) συνέθεσαν το zBRBN, ώστε να αναπτύξουν έναν ενοποιητικό γνωστικό δείκτη χρήσιμο για τις κλινικές κυρίως μελέτες. Έτσι, ο zBRBN υιοθετήθηκε ως μια αδρή εκτίμηση της γενικής νοητικής εκτίμησης των ασθενών και για τον υπολογισμό της συχνότητας γνωστικής δυσλειτουργίας στους διάφορους τύπους της νόσου.

Σύμφωνα με αυτό τον δείκτη, όλες οι ομάδες των ασθενών έχουν μικρότερο βαθμό zBRBN και άρα μικρότερες επιδόσεις στις νευροψυχολογικές μετρήσεις από την ομάδα ελέγχου. Εντούτοις, μεταξύ των ασθενών η μόνη σημαντική διαφορά εντοπίζεται μεταξύ των ασθενών με κλινικά μεμονωμένο σύνδρομο (ΜΣ) σε σχέση με τους ασθενείς με δευτεροπαθώς προϊούσα ΣΚΠ (ΔΠ), όπου οι ΜΣ έχουν μεγαλύτερο βαθμό από τους ασθενείς με ΔΠ. Οι συνολικοί βαθμοί, όπως το zBRBN, φαίνεται πως δεν είναι ευαίσθητοι στη διάκριση μεταξύ των διαφορετικών τύπων της νόσου, αλλά ούτε και στην ανίχνευση των μεταβολών και την παρακολούθηση της πορείας των γνωστικών λειτουργιών, όπως αναφέρουν οι Duque et al. (2008). Για αυτό άλλωστε χρησιμοποιήθηκε μόνο για την εκτίμηση του επιπολασμού της ΣΚΠ-τύπου γνωστικής δυσλειτουργίας και όχι για τον έλεγχο άλλων υποθέσεων.

Τα αποτελέσματα του υπολογισμού των συχνοτήτων γνωστικής δυσλειτουργίας στους διάφορους τύπους της νόσου δεν επιβεβαιώνουν την υπόθεσή μας για μια σταδιακή αύξηση του ποσοστού αναλόγως της πορείας της νόσου, εφόσον οι ασθενείς με πρωτοπαθώς προϊούσα πορεία παρουσιάζουν μικρότερη συχνότητα δυσλειτουργίας από τους ασθενείς με διαλείπουσα ΣΚΠ. Συγκεκριμένα, ο συνολικός επιπολασμός την νοητικής δυσλειτουργίας στο παρόν ελληνικό δείγμα ασθενών με ΣΚΠ φτάνει τα 41,37% όταν συμπεριλαμβάνονται και οι ασθενείς με ΜΣ, ενώ ανεβαίνει ελάχιστα όταν αυτοί αποκλείονται και ανέρχονται στα 44,21%, σε συμφωνία με τον εκτιμώμενο επιπολασμό πρόσφατων μελετών σε διαφορετικών εθνοτήτων πληθυσμούς (Huijbregts et al. 2006; Bobholz et al., 2003; Amato et al., 2001). Η συχνότητα για κάθε υποομάδα είναι: ΕΥ: 42,3%, ΠΠ: 36,7%, ΔΠ: 60,0%, ΜΣ: 28,6% . Βέβαια, είναι πιθανό να έχει υποτιμηθεί σχετικά η συχνότητα στους ασθενείς με χρόνια προϊούσα πορεία και κυρίως της ΠΠ, αφού δεν συμπεριλαμβάνονται οι ασθενείς που δεν μπόρεσαν να ολοκληρώσουν την εξέταση. Αν και δεν υπάρχουν όπως προαναφέραμε μελέτες υπολογισμού της γνωστικής δυσλειτουργίας για κάθε κλινικό τύπο ξεχωριστά υπάρχουν έρευνες που μελετούν μεγάλες ομάδες ασθενών ενός κλινικού τύπου για παράδειγμα για τους ασθενείς με πρωτοπαθώς προϊούσα σκλήρυνση κατά πλάκας (Camp et al., 1999) και για τους ασθενείς με κλινικά μεμονωμένο σύνδρομο (Achiron & Barak, 2003). Η παρούσα συχνότητα για τους ασθενείς με ΠΠ φαίνεται να προσεγγίζει την εκτίμηση των Camp et al. (1999), που υπολόγισαν στο σημαντικό δείγμα των 157 ασθενών με ΠΠ τη συχνότητα γνωστικής δυσλειτουργίας σε 28,6%. Αξίζει ωστόσο να σημειωθεί πως η μέση διάρκεια αυτής της έρευνας είναι μικρότερη από την προηγούμενη (Camp et al., 1999) (μέσος όρος σε χρόνια $5,2 \pm 4,6$ έναντι $10,9 \pm 7,0$).

Οι ασθενείς με κλινικά μεμονωμένο σύνδρομο παρουσιάζουν στο δείγμα μας λιγότερο συχνά ελλείμματα στις διάφορες μετρήσεις BRBN από ότι στη μελέτη των Achiron & Barak (2003). Μια πιθανή ερμηνεία στηρίζεται στο κριτήριο ταξινόμησης μιας επίδοσης ως ελλειμματικής σε ένα έργο. Στην προαναφερόμενη μελέτη είχαν χρησιμοποιήσει ως όριο μέχρι 1SD κάτω από το μέσο όρο της επίδοσης της ομάδας ελέγχου για κάθε μέτρηση, ενώ στην παρούσα μελέτη το 5^ο εκατοστημόριο όπως ήδη προαναφέρθηκε. Επίσης, αρκούσε μια ελλειμματική επίδοση σε μια μέτρηση για να θεωρηθεί πως ο ασθενής έχει γνωστική δυσλειτουργία, έναντι του συνολικού βαθμού (zBRBN) στο δικό μας δείγμα. Επιπρόσθετα, το EDSS στο δικό μας δείγμα ασθενών με ΜΣ είναι μικρότερο και η διάρκεια της νόσου μεγαλύτερη, αφού θέλαμε να αποτρέψουμε τη μέτρηση βλαβών που να είναι αναστρέψιμες λόγω της αρχικής φλεγμονώδους επίδρασης.

Οι γνωστικοί τύποι βάσει των επιδόσεων στην BRBN και στο Stroop.

Στον Πίνακα 14.4 παρατηρούμε πως η πλειοψηφία των ασθενών του δείγματός μας (23,9%) παρουσιάζει βάσει της συστοιχίας BRBN και Stroop, μεικτού τύπου διαταραχές. Με τον όρο μεικτού τύπου γνωστική δυσλειτουργία αναφερόμαστε σε λειτουργίες της λεκτικής μνήμης, της μνήμης εργασίας και ευρύτερα των επιτελικών λειτουργιών (επιλεκτική προσοχή και λεκτική ροή) και όχι σε όλους τους τομείς της νόησης όπως για παράδειγμα ο λόγος και η οπτικοχωρική επεξεργασία της πληροφορίας, εφόσον οι τελευταίοι δεν αξιολογούνται με βάση την συστοιχία που χρησιμοποιήθηκε στην παρούσα μελέτη. Σε μεγαλύτερη συχνότητα, πέρα από τους διαφορετικούς μεικτούς τύπους, εμφανίζεται ο τύπος δυσλειτουργίας στη συνιστώσα

C2 της επεισοδιακής μνήμης εργασίας (SPART, PASAT) σε ποσοστό συνολικά 13,0%. Οι ασθενείς αμνησικού τύπου είναι λιγότεροι ανεξαρτήτως κλινικού τύπου (6,5%). Αυτές οι διαφορές υποστηρίζουμε πως έχουν νόημα για τον προσδιορισμό της ΣΚΠ-τύπου γνωστικής δυσλειτουργίας, εφόσον στους μάρτυρες δε διαφοροποιούνται οι συχνότητες για κάθε τύπο δυσλειτουργίας σε μια συνιστώσα και υπολογίζονται στο 1,7%. Άλλωστε, κανένας μάρτυρας δεν παρουσιάζει μεικτού τύπου γνωστική δυσλειτουργία. Οι διαφορετικοί γνωστικοί τύποι για τις μεμονωμένες συνιστώσες φαίνεται πως κατανέμονται κατά τον ίδιο τρόπο ανεξάρτητα από τον κλινικό τύπο. Εξαίρεση αποτελεί ο αμνησικός τύπος που εμφανίζεται σε μικρή συχνότητα (3,3%) στους ασθενείς με πρωτοπαθώς προϊούσα πορεία.

Αυτή η ταξινόμηση των ασθενών με βάση των γνωστικό τύπο ίσως έχει μια πιο πρακτική κλινική σημασία για την απόφαση εξειδικευμένης θεραπείας για τις γνωστικές λειτουργίες. Για παράδειγμα σύμφωνα με τα αποτελέσματα προηγούμενων μελετών (Christodoulou et al., 2003; Krupp et al., 2006) μόνο οι ασθενείς αμνησικού και μεικτού τύπου (που να περιλαμβάνουν ελλείμματα στη C3: C1+C3, C2+C3 ή C1+C2+C3) θα είχε νόημα να λάβουν φαρμακευτική αγωγή με δονεπιζίλη, εφόσον μετά τη θεραπεία βελτίωση παρατηρείται μόνο στις επιδόσεις της λεκτικής μνήμης. Έτσι, αν και θεωρητικά η επιμέρους διάκριση του μεικτού τύπου γνωστικής δυσλειτουργίας σύμφωνα με όλους τους πιθανούς συνδυασμούς δεν έχει μεγάλη σημασία, αυτή η διάκριση μπορεί να είναι σημαντική για την απόφαση της πλέον κατάλληλης θεραπείας.

Ένα άλλο παράδειγμα αφορά στη γνωστική αποκατάσταση με βάση τη μελέτη των Solari et al (2004) (βλέπε Κεφ. 8). Σύντομα υπενθυμίζουμε πως οι ασθενείς κατανεμήθηκαν τυχαιοποιημένα σε δύο ομάδες με βάση δύο ξεχωριστές παρεμβάσεις

στον Η/Υ: μία εξειδικευμένη για την μνήμη και την προσοχή (πειραματική ομάδα) και μία αφορούσε στην οπτικοκατασκευαστική ικανότητα και στον οπτικοκινητικό συντονισμό (ομάδα ελέγχου). Στο τέλος του προγράμματος (μετά από 8 εβδομάδες) οι δύο ομάδες παρουσίασαν παρόμοια βελτίωση. Αυτό το αποτέλεσμα είναι συμβατό με τα αποτελέσματά μας εφόσον η ομάδα ελέγχου εξασκούταν στη μνήμη εργασίας και μάλιστα με δοκιμασίες που εμπλέκουν το οπτικοχωρικό σημειωματάριο όπως το SPART. Η οπτικοκατασκευαστική ικανότητα επεξεργάζεται παράλληλα πληροφορίες τόσο για την κίνηση στο χώρο (inner scribe: εσωτερικός χαρακτήρας), όσο και οπτικά πρότυπα (visual cache: οπτική αποθήκη). Αυτού του είδους το πρόγραμμα πιθανά να βοηθούσε σημαντικότερα ασθενείς με δυσλειτουργία στη συνιστώσα C2 της επεισοδιακής μνήμης εργασίας και στις μεικτού τύπου δυσλειτουργίες που συμπεριλαμβάνουν τη C2.

16. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Ο έλεγχος των γνωστικών λειτουργιών των ασθενών με ΣΚΠ θεωρείται απαραίτητος πλέον. Εξακολουθούν να παραμένουν βέβαια εκκρεμή ερωτήματα για τον τρόπο που θα καθιστούσε εφικτή τη συστηματική εκτίμηση των ασθενών στην κλινική πραγματικότητα. Η ουσιώδης πρόκληση συνίσταται στη σύνδεση του νευροψυχολογικού προφίλ που προκύπτει από τις συνήθως σύντομες νευροψυχολογικές συστοιχίες που είναι πρακτικά εφαρμόσιμες με την πρόταση συγκεκριμένων προτάσεων αποκατάστασης. Η παρούσα μελέτη πιστεύουμε πως συμβάλλει στον προσδιορισμό μιας ΣΚΠ-τύπου γνωστικής δυσλειτουργίας στο θεωρητικό πλαίσιο της Γνωσιακής Επιστήμης και θα αποτελέσει μια καλή βάση για την ανάδειξη εξειδικευμένων προγραμμάτων αποκατάστασης. Παράλληλα είναι απαραίτητο να ληφθούν υπόψη οι διάφοροι μηχανισμοί νευροπλαστικότητας που μπορεί να υπάρχουν και να ενεργοποιούνται, σε συνδυασμό με τις ιδιαιτερότητες της συγκεκριμένης νόσου στην οποία εμπλέκονται στοιχεία απομυελίνωσης, φλεγμονών και νευροεκφύλισης, κάτι που ξεφεύγει όμως από τους στόχους της παρούσας έρευνας.

Έχει αντιταχθεί ότι οι νευροψυχολογικές συστοιχίες ανίχνευσης γνωστικών διαταραχών στη ΣΚΠ (μεταξύ αυτών και η BRBN) δεν διαθέτουν ευαισθησία στα πρώιμα στάδια της νόσου και ότι επομένως δεν είναι ιδανικοί προγνωστικοί δείκτες για τη γνωστική δυσλειτουργία που τελικά θα αποτελέσει μέρος της αναπηρίας που θα προκύψει στα μετέπειτα στάδια της νόσου (Gainotti et al., 2006). Τα αποτελέσματά μας όμως υποστηρίζουν πως η BRBN δεν είναι μόνο σύντομη και άρα εφαρμόσιμη στην κλινική πράξη, αλλά και ευαίσθητη στην ανίχνευση γνωστικών ελλειμμάτων από τα πρώτα ήδη στάδια της νόσου. Η BRBN άλλωστε είναι μια κλίμακα που συμβάλλει

στον προσδιορισμό του εύρους των γνωστικών ελλειμμάτων στη ΣΚΠ, αφού οι δοκιμασίες αφορούν στη μνήμη (λεκτική και οπτικοχωρική) και στην επιλεκτική προσοχή, αναστολή και λεκτική ροή. Η BRBN λοιπόν από μόνη της προτείνει ένα μοντέλο για τη ΣΚΠ-τύπου γνωστική δυσλειτουργία. Επιπρόσθετα, το Stroop μπορεί να συμβάλλει στην περαιτέρω διευκρίνιση των επιτελικών ελλειμμάτων.

Τα αποτελέσματά μας ανέδειξαν διαφορετικά πρότυπα γνωστικής δυσλειτουργίας στη ΣΚΠ. Ως προς τους *γνωστικούς τύπους* το σύνολο των ασθενών κατανέμεται σε 1) δυσεπιτελικό τύπο (9,0%), 2) αμνησικό τύπο (6,5%), 3) τύπο διαταραχών μνήμης εργασίας (13,0%), 4) μεικτούς τύπους δυσλειτουργίας που προκύπτουν από συνδυασμούς των τριών προηγούμενων τύπων (23,8%), 5) ασθενείς που δεν παρουσιάζουν ελλείμματα σε καμιά συνιστώσα (47,6%) (Γράφημα 4). Το πρότυπο γνωστικής δυσλειτουργίας στη ΣΚΠ είναι αρκετά ομοιογενές, εφόσον οι συχνότητες για τους διαφορετικούς γνωστικούς τύπους είναι ανάλογες για κάθε κλινικό τύπο της νόσου (πίνακας 14.3). Πρακτικά έχουμε μία σταδιακή αύξηση της συχνότητας της γνωστικής δυσλειτουργίας και μια τάση προς μεικτού τύπου γνωστική δυσλειτουργία σε σχέση με την πορεία της νόσου (ΜΣ<ΕΥ<ΠΠ<ΔΠ). Αν και στην παρούσα μελέτη διακρίνουμε τις επιτελικές λειτουργίες (επιλεκτική προσοχή και σημασιολογική ροή στη C1 συνιστώσα) από τη μνήμη εργασίας (στη C2 συνιστώσα), η επικρατούσα θεωρητική προσέγγιση στη Γνωσιακή Επιστήμη είναι ενοποιητική και οι έννοιες μνήμη εργασίας, προσοχή και επιτελικές λειτουργίες αλληλεπιδρούν σε διαφορετικά επίπεδα ανάλογα με το μοντέλο αναφοράς (βλέπε Κεφ. 7). Ως επιτελικά έργα θεωρούμε εκτός αυτών που εμπλέκουν κυρίως διαδικασίες προσοχής και αναστολής και τη λεκτική ροή (Fisk & Sharp, 2004).

Στην παρούσα μελέτη υιοθετήσαμε ως ευρύτερο όρο αυτόν των επιτελικών λειτουργιών, όπου θα μπορούσαμε να υποστηρίξουμε πως και οι δύο συνιστώσες C1 και C2 ελέγχουν διαφορετικές διαδικασίες αυτών. Σύμφωνα με την παραπάνω παραδοχή, παρατηρούμε ότι τα ελλείμματα στις δοκιμασίες που εκτιμούν επιτελικές λειτουργίες είναι συχνότερα στους ασθενείς με ΣΚΠ όλων των τύπων σε σχέση με αυτές που εκτιμούν τη λειτουργία της δηλωτικής μνήμης.

Ως προς την πιθανή λειτουργία *έναρξης των ελλειμμάτων* προκύπτουν δύο πιθανά πρότυπα: υπάρχουν οι ασθενείς στους οποίους αρχικά εμφανίζονται ελλείμματα στη σημασιολογική ροή και εκείνοι στους οποίους εμφανίζονται ελλείμματα στην οπτικοχωρική μνήμη εργασίας. Σε αυτό το επίπεδο επίσης δίνεται έμφαση στη μνήμη εργασίας και στις επιτελικές λειτουργίες. Η ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών δεν μπορεί να θεωρηθεί ως πρωταρχικό έλλειμμα (βλέπε Συζήτηση Α). Επιπρόσθετα, όπως έχουμε ήδη αναφέρει, η συχνή έναρξη των ελλειμμάτων στη σημασιολογική λεκτική ροή, διακρίνει τη ΣΚΠ-τύπου γνωστική δυσλειτουργία από τα γνωστικά ελλείμματα που παρουσιάζονται στη φυσιολογική γήρανση, εφόσον δεν ακολουθείται η υπόθεση της σειριακής έκπτωσης των επιτελικών λειτουργιών (Jurado & Rosselli, 2007).

Ως προς τις μετρήσεις του Stroop (και εν μέρει του SDMT) προτείνονται κυρίως δύο πρότυπα: 1) οι ασθενείς με διαλείπουσα μορφή (ΕΥ) και με κλινικά μεμονωμένο σύμπτωμα (ΜΣ) δεν παρουσιάζουν σημαντικές διαφορές σε σχέση με τους μάρτυρες στην ικανότητα αναστολής και ταχύτητα κατονομασίας χρωμάτων, 2) οι ασθενείς με χρόνια προϊούσα μορφή (πρωτοπαθώς και δευτεροπαθώς προϊούσα μορφή) παρουσιάζουν ελλείμματα όχι μόνο σε σχέση με τους μάρτυρες, αλλά και σε σχέση με τους ασθενείς με ΜΣ και ΕΥ (μόνο οι ασθενείς με ΔΠ). Μια επιμέρους

διάκριση αφορά στους ασθενείς με ΠΠ, οι οποίοι είναι οι μόνοι που έχουν σημαντικά περισσότερα λάθη στη συνθήκη παρεμβολής στο Stroop, κάτι το οποίο συνηγορεί υπέρ μιας διαταραχής σε επίπεδο ικανότητας αναστολής. Οι ασθενείς με ΕΥ από την άλλη παρουσιάζουν σημαντικά μικρότερη ταχύτητα ανάγνωσης των λέξεων χρωμάτων σε σχέση με τους μάρτυρες, το οποίο είναι υπέρ μιας πιθανής διαταραχής της ταχύτητας επεξεργασίας και μάλιστα μιας αυτοματοποιημένης διαδικασίας όπως είναι η ανάγνωση. Ίσως αυτό να οφείλεται στην επικράτηση βλαβών στον αριστερό βρεγματικό λοβό αντί για τον δεξιό μετωπιαίο λοβό και αυτό ίσως προκαλεί κατάργηση του φαινομένου Stroop (Pujol et al., 2001).

Ως προς τη *λεκτική δηλωτική μνήμη*, και ιδιαίτερα ως προς την κωδικοποίηση/εκμάθηση της πληροφορίας (SRTL), διαφοροποιούνται οι ΜΣ και ΠΠ ασθενείς, οι οποίοι δεν παρουσιάζουν σημαντικά χαμηλότερες επιδόσεις από τους μάρτυρες σε αντίθεση με τους ασθενείς με έναρξη κατά ώσεις (ΕΥ, ΔΠ). Άλλωστε, στη συνιστώσα C3 της λεκτικής μνήμης μόνο οι ασθενείς με διαλείπουσα μορφή παρουσιάζουν σημαντικά χαμηλότερες επιδόσεις από τους μάρτυρες. Ωστόσο, ένας βασικός περιορισμός αυτής της συστοιχίας είναι η έλλειψη μιας μέτρησης που θα μπορούσε να διακρίνει σε ποιο επίπεδο διαταράσσεται η μνήμη στους ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας (κωδικοποίηση ή ανάσυρση). Αυτό θα μπορούσε να συμβεί στην παρούσα μελέτη και με τη συγκεκριμένη δοκιμασία SRT, με την προσθήκη της συνθήκης αναγνώρισης (μία λέξη από 4 κάθε φορά είναι σωστή) ή φωνημικής ένδειξης (προφέρεται η αρχή της λέξης) που προβλέπονται στην πρωτότυπη εκδοχή της δοκιμασίας.

Σε αυτή τη μελέτη συλλέξαμε νευροψυχολογικά δεδομένα από ένα όσο το δυνατόν μεγαλύτερο και πιο αντιπροσωπευτικό δείγμα Ελλήνων ασθενών με

σκλήρυνση κατά πλάκας. Όσον αφορά στον επιπολασμό της γνωστικής δυσλειτουργίας στον πληθυσμό των ασθενών μας με ΣΚΠ το ποσοστό ανέρχεται σε 44,2 % όταν αποκλείονται οι ασθενείς με ΜΣ και σε 41,4% όταν συμπεριλαμβάνονται. Η γνωστική δυσλειτουργία ξεκινά από την έναρξη της νόσου, αλλά η αύξηση της συχνότητάς της δεν ακολουθεί απαραίτητα τις άλλες παραμέτρους της δραστηριότητας της νόσου, όπως είναι η συσσώρευση αναπηρίας, αφού οι ασθενείς με ΕΥ παρουσιάζουν μεγαλύτερα ποσοστά γνωστικής δυσλειτουργίας σε σχέση με τους ΠΠ. Αν και η φυσική αναπηρία φαίνεται να εξελίσσεται ανεξάρτητα από τη γνωστική δυσλειτουργία, οι πορείες τους τείνουν να συγκλίνουν μακροπρόθεσμα (Duque et al., 2008) για την περίπτωση της ΔΠ. Έτσι, μεγαλύτερη συχνότητα γνωστικής δυσλειτουργίας παρατηρείται στους ασθενείς με ΔΠ (60,00%), ακολουθούν οι ασθενείς με ΕΥ (42,30%), οι ΠΠ (36,67%) και τέλος οι ασθενείς με ΜΣ (28,57%). Εντούτοις, όπως προαναφέρθηκε η συχνότητα γνωστικής δυσλειτουργίας των ασθενών με ΠΠ είναι μεγαλύτερη από αυτή των ασθενών με ΕΥ όταν λαμβάνονται υπόψη και οι χρόνοι του Stroop.

Συνοπτικά, η ΣΚΠ-τύπου γνωστική δυσλειτουργία μπορεί να θεωρηθεί πως ορίζεται ως ένα μοντέλο επιτελικών και μνημονικών δυσλειτουργιών, με διακυμάνσεις που εμφανίζονται κυρίως εντός των διαφορετικών τύπων των ασθενών παρά μεταξύ αυτών (βλέπε Πίνακα 14.3). Οι περισσότερες διαφορές στις μεμονωμένες μετρήσεις παρατηρούνται είτε μεταξύ των ασθενών με ΕΥ και με ΜΣ σε σχέση με τους ασθενείς με χρόνια προϊούσα μορφή (ΠΠ, ΔΠ), είτε μεταξύ των ασθενών με έναρξη κατά ώσεις (ΕΥ, ΔΠ) σε σχέση με τους ασθενείς με ΠΠ. Εντούτοις, δεν μπορούμε να καταλήξουμε πως η ΣΚΠ-τύπου γνωστική δυσλειτουργία διαφοροποιείται σημαντικά με τον κλινικό τύπο της νόσου. Η

διάκριση των ασθενών με ΣΚΠ στους κλινικούς τύπους της νόσου δεν επαρκεί για την ανίχνευση πιθανών γνωστικών ελλειμμάτων και τον καθορισμό της κατάλληλης θεραπείας, διαδικασίες οι οποίες θεωρούμε πως πρέπει να βασίζονται στις επιδόσεις των ασθενών στην BRBN και στο Stroop. Οι γνωστικοί τύποι που προκύπτουν από την παραπάνω συστοιχία δοκιμασιών πιστεύουμε πως θα συμβάλλουν στην πρόταση και δημιουργία εξειδικευμένων γνωστικών παρεμβάσεων. Διαφορετικοί μηχανισμοί και διαδικασίες της μνήμης εργασίας φαίνεται πως εμπλέκονται στον ορισμό της ΣΚΠ-τύπου γνωστικής δυσλειτουργίας. Η εμπλοκή της μπορεί να θεωρηθεί είτε αλληλένδετη με τις επιτελικές λειτουργίες, είτε ως ξεχωριστό σύστημα στην περίπτωση του επικρατούς σε συχνότητα γνωστικού τύπου (ελλείμματα στη C2 συνιστώσα). Σε κάθε περίπτωση, η περαιτέρω διερεύνηση για τη συγκεκριμενοποίηση των μηχανισμών της μνήμης εργασίας που εμπλέκονται στη ΣΚΠ κρίνεται απαραίτητη για τον σχεδιασμό εξειδικευμένων παρεμβάσεων γνωστικής αποκατάστασης.

Abstract

Introduction: Multiple sclerosis (MS) is one of the most frequent diseases of the central nervous system (CNS) in young adults. Its cause is believed to be autoimmune. MS manifests itself mostly as white matter demyelination and associated damage of axons. Various motor, sensory, cerebellar and autonomic symptoms occur in MS. Cognitive dysfunction is a common symptom too, occurring in 30-70% of patients at all stages of the disease. Especially memory, processing speed, attention and executive functions are impaired. These problems strongly affect patients' quality of life.

Objective: The purpose of this study was to investigate the pattern of cognitive dysfunction in different multiple sclerosis subtypes and clinically isolated syndromes suggestive of MS, relative to control participants in the Greek population. We suppose that distinct patterns of cognitive dysfunction might occur. Given a differentiating diagnosis in terms of cognitive functions, it is possible to suggest domain specific cognitive interventions. We suggest a cognitive science approach of cognitive dysfunction in MS based on impairments on working memory and executive functions.

Method: Relapsing-remitting patients (RR: N=130), secondary progressive patients (SP: N=30), primary progressive patients (PP: N=30), patients with clinically isolated syndrome (CIS: N=42), and healthy control participants (N=60) were assessed by the Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests (BRBN) and a version of the Stroop Word-Color Interference Test (Stroop).

Results:

- The Principal Component Analysis (PCA) tested the construct validity of our battery of tests (BRBN and Stroop) and yielded three components for our sample: C1: executive functioning component including processing speed, semantic fluency, selective attention and inhibitory capacity. All the measures included in this component we supposed that imply initiation capacity. C2: working memory component included a task of visuospatial learning and memory and another auditory task which requires different cognitive processes such as mental calculation and inhibition. C3: verbal episodic memory component.
 - The Multivariate analyses of covariance (MANCOVA) with the regression factor scores from PCA showed significant differences between control participants and MS patients and differences between MS subtypes. All MS patients performed significantly poorer from control participants in C1 and C2 component scores. However, patients with CIS and RR MS had higher scores than patients with PP and SP MS in C1 component (executive functions) and the significance remained even after controlling for physical disability. Concerning the C3 component scores (verbal memory), only RR MS had significantly lower scores relative to controls.
- The MANCOVA with all single measures showed that all MS patients differed significantly from control participants in most measures and the effect sizes were medium to large. However, the comparisons between subtypes based on verbal memory showed relatively distinct patterns of performance. Patients with CIS had better performance than patients with RR and SP MS. In addition Stroop measures revealed two distinct cognitive profiles. Patients with CIS and RR MS had better performances than PP and SP patients.

- The overall prevalence of cognitive dysfunction in our patients was derived from a global score only in BRBN and was 44,2% with CIS patients excluded and 41,4% with CIS patients included.
- We defined cognitive types based on the PCA scores there was the dysexecutive type (impaired on C1), the amnesic type (impaired on C3), the working memory dysfunction type (impaired on C2) and combinations of them. The distribution of the frequencies of appearance of each cognitive type to each clinical subtype suggests a relatively homogeneous pattern of cognitive dysfunction in MS. The dominant cognitive type is the working memory dysfunction type (13,0%).

Conclusion: The present battery of tests (BRBN and Stroop) is a useful diagnostic tool, sensitive in detecting cognitive dysfunction in multiple sclerosis, even in the early stages of the disease and in patients with clinically isolated syndromes. Moreover, based on the three components extracted from the PCA, we suggest three distinct profiles of cognitive dysfunction (and combinations of them), which could be useful in order to suggest domain specific cognitive interventions.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Η Σκλήρυνση Κατά Πλάκας (ΣΚΠ) είναι μια χρόνια νόσος του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ), η οποία αποτελεί τη συχνότερη μη-τραυματική αιτία αναπηρίας σε νεαρούς ενήλικες. Η ΣΚΠ εκδηλώνεται κυρίως ως απομυελίνωση που συνοδεύεται από αξονικές βλάβες. Χαρακτηρίζεται από ποικιλομορφία συμπτωμάτων (αισθητηριακά, κινητικά, παρεγκεφαλιδικά, αυτόνομα) εξαιτίας της σχεδόν τυχαίας κατανομής των απομυελινωτικών βλαβών στη λευκή ουσία του ΚΝΣ. Ένα από τα πιο συχνά συμπτώματα είναι η γνωστική δυσλειτουργία σε μεγάλο ποσοστό των ασθενών με ΣΚΠ (30-70%), το οποίο εκτιμάται πως επιδρά αρνητικά στην ποιότητα ζωής των ασθενών.

Σκοπός: Ο βασικός στόχος αυτής της μελέτης είναι η διευκρίνηση της ΣΚΠ-τύπου γνωστικής δυσλειτουργίας και των ενδεχόμενων διαφορετικών προτύπων γνωστικής δυσλειτουργίας των ασθενών διαφορετικών τύπων σκλήρυνσης κατά πλάκας, με όρους της Γνωσιακής Επιστήμης. Προτείνουμε μια επεξηγηματική προσέγγιση, η οποία να βασίζεται σε ελλείμματα στη μνήμη εργασίας και στις επιτελικές λειτουργίες ευρύτερα. Η διάκριση των ασθενών με ΣΚΠ σε σχέση με τα γνωστικά τους ελλείμματα θεωρούμε πως θα συμβάλλει στην πρόταση εξειδικευμένων γνωστικών παρεμβάσεων αποκατάστασης.

Μέθοδος: Η ‘Σύντομη Επαναλαμβανόμενη Συστοιχία Νευροψυχολογικών Δοκιμασιών’ (BRBN) και μια εκδοχή της ‘Δοκιμασία παρεμβολής λέξης-χρώματος του Stroop’ (Stroop) χορηγήθηκαν σε 130 ασθενείς με διαλείπουσα μορφή ΣΚΠ (ΕΥ), 30 ασθενείς με δευτεροπαθώς προϊούσα μορφή (ΔΠ), 30 ασθενείς με πρωτοπαθώς προϊούσα μορφή, 42 ασθενείς με κλινικά μεμονωμένο σύνδρομο (ΜΣ) και 60 υγιείς μάρτυρες.

Αποτελέσματα:

- Από το μοντέλο ανάλυσης κυρίων συνιστωσών (PCA) για την BRBN και το Stroop εξάγονται 3 ανεξάρτητες συνιστώσες στο δείγμα μας: 1) η C1 των επιτελικών λειτουργιών, η οποία περιλαμβάνει δοκιμασίες που ελέγχουν την ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών, την επιλεκτική προσοχή και ικανότητα αναστολής και τη λεκτική ροή και απαιτούν ικανότητα νοητικής εκκίνησης, 2) η C2 της μνήμης εργασίας, ο οποίος μπορεί να θεωρηθεί ως κοινός μηχανισμός των δοκιμασιών οπτικοχωρικής μνήμης και ακουστικής επιλεκτικής ικανότητας και νοητικών υπολογισμών, 3) η C3 της λεκτικής επεισοδιακής μνήμης.
- Η πολυμεταβλητή ανάλυση συνδιακύμανσης (MANCOVA) ανέδειξε σημαντικές διαφορές στις επιδόσεις μεταξύ των μαρτύρων και των ασθενών με ΣΚΠ, αλλά και μεταξύ των διαφορετικών ομάδων ασθενών στις διαφορετικές συνιστώσες. Όλοι οι ασθενείς με ΣΚΠ παρουσίαζαν σημαντικά χαμηλότερες επιδόσεις από τους μάρτυρες στις συνιστώσες C1 και C2. Καλύτερες ήταν και οι επιδόσεις των ασθενών με ΜΣ και ΕΥ σε σχέση με τους ασθενείς με ΠΠ και ΔΠ στη συνιστώσα C1 και η σημαντικότητα παρέμενε ακόμα και μετά τον έλεγχο της φυσικής αναπηρίας. Οι βαθμοί στη C3 συνιστώσα της λεκτικής μνήμης ήταν σημαντικά χαμηλότεροι σε σχέση με τους μάρτυρες μόνο για τους ασθενείς με ΕΥ ΣΚΠ.
- Η MANCOVA στις μεμονωμένες μετρήσεις έδειξε κυρίως πως οι μάρτυρες παρουσίαζαν σημαντικά υψηλότερες επιδόσεις στις περισσότερες από αυτές και τα μεγέθη επίδρασης ήταν από μέτρια έως μεγάλα. Εντούτοις, οι μετρήσεις της λεκτικής μνήμης και το Stroop διακρίνουν τους ασθενείς σε δύο ομάδες. Στη λεκτική μνήμη οι ασθενείς με ΜΣ είχαν καλύτερες επιδόσεις από τους ασθενείς με ΕΥ και ΔΠ, ενώ στο

Stroop οι ασθενείς με ΜΣ και ΕΥ είχαν καλύτερους χρόνους από τους ασθενείς με ΠΠ και ΔΠ.

- Ο επιπολασμός της γνωστικής δυσλειτουργίας στο δείγμα των ασθενών μας, ο οποίος προσδιορίστηκε βάσει ενός συνολικού βαθμού που προέκυψε από ένα συνολικό δείκτη της BRBN (zBRBN), ανέρχεται στο 44,2% όταν οι ασθενείς με ΜΣ αποκλείονται και στο 41,4% όταν συμπεριλαμβάνονται.
- Οι γνωστικοί τύποι ορίστηκαν σε σχέση με τις συνιστώσες της PCA ως ο δυσεπιτελικός τύπος δυσλειτουργίας (στη C1), ο αμνησικός τύπος (στη C3), ο τύπος δυσλειτουργίας της μνήμης εργασίας (στη C2) και οι συνδυασμοί αυτών. Η κατανομή των συχνοτήτων σε κάθε κλινικό τύπο της νόσου πρότεινε ένα σχετικά ομοιογενές πρότυπο γνωστικής δυσλειτουργίας στη ΣΚΠ. Ο επικρατέστερος τύπος μπορεί να θεωρηθεί ο τύπος δυσλειτουργίας της μνήμης εργασίας (13,0%).

Συμπέρασμα: Η συστοιχία δοκιμασιών της παρούσας μελέτης (BRBN και Stroop) δεν είναι μόνο σύντομη, αλλά και ευαίσθητη στην ανίχνευση γνωστικών ελλειμμάτων ήδη από τα πρώτα στάδια της νόσου και τους ασθενείς με κλινικά μεμονωμένο σύνδρομο και προτείνει ένα σχετικά ομοιογενές μοντέλο δυσλειτουργίας στη ΣΚΠ, ανεξάρτητο από τον τύπο της νόσου. Επιπρόσθετα, με βάση τις συνιστώσες που προέκυψαν από την PCA διακρίνει τους ασθενείς με ΣΚΠ σε τρία διαφορετικά πρότυπα γνωστικής δυσλειτουργίας, τα οποία μπορεί να χρησιμεύσουν για την πρόταση συγκεκριμένων γνωστικών παρεμβάσεων.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Α: Πίνακας δοκιμασιών που αναφέρονται στην παρούσα μελέτη.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Β: Συγκεντρωτικό φύλλο αποτελεσμάτων.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Γ: Τα κατώτερα όρια επιδόσεων στις μετρήσεις (cut-offs) για τρεις διαφορετικές ηλικιακές ομάδες.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Α: Πίνακας δοκιμασιών που αναφέρονται στην παρούσα μελέτη.

ΔΟΚΙΜΑΣΙΑ ΑΡΧΙΚΑ	ΟΝΟΜΑΣΙΑ	ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ
ANT	Amsterdam Neuropsychological Tests (DeSonneville, 2002)	8 χρονομετρούμενα έργα για την εκτίμηση διαφορετικών επιπέδων επεξεργασίας της πληροφορίας
BNT	Boston Naming Test (Kalan et al, 19830	Κατονομασία εικόνων
BVMT-R	Brief Visuospatial Memory Test- Revised (Benedict, 1997)	Οπτικοχωρική άμηση και ετεροχρονισμένη ανάκληση σχημάτων μέσω σχεδιασμού τους
COWAT	Controlled Oral Word Association Test	Έργο λεκτικής ευφράδειας
CVLT-II	California Verbal Learning Test-II (Delis et al, 2001)	Αξιολόγηση της λεκτικής εκμάθησης και μνήμης μιας λίστας 15 λέξεων, αλλά και εκτίμηση της ευαισθησίας στις παρεμβολές με την προσθήκη μιας 2 ^{ης} λίστας με αντικείμενα σημασιολογικά συγγενικά με την 1η
D-KEFS	Delis-Kaplan Executive Function System (Delis et al, 2001)	Εκτίμηση της ικανότητας εννοιολογικής κατηγοριοποίησης
JLO	Judgment of Line Orientation (Benton et al, 1994)	Εκτίμηση της οπτικοχωρικής εκτίμησης της κατεύθυνσης αντικειμένων στο χώρο
MMSE	Mini Mental State Examination (Folstein et al, 1975)	Ανιχνευτική κλίμακα για την εκτίμηση της γενικής νοητικής κατάστασης
PALT	Paired Associates Learning Test (Denney et al, 1997)	Εκμάθηση λέξεων ανά ζεύγη, έτσι ώστε στη διαδικασία ανάσυρσης η μία λέξη να χρησιμεύει ως ένδειξη
PASAT	Paced Auditory Serial Addition Test (Gronwall, 1977)	Νοητικοί υπολογισμοί, συγκέντρωση, μνήμη εργασίας και ταχύτητα επεξεργασίας ακουστικής πληροφορίας

RAVEN	Raven's Standard Progressive Matrices	Εκτίμηση της οπτικοχωρικής αφαιρετικής σκέψης και του παράγοντα γενικής ευφυΐας g του Spearman
RAVLT	Rey Auditory Verbal Learning Test	Αξιολόγηση της λεκτικής εκμάθησης και μνήμης μιας λίστας 15 λέξεων, αλλά και εκτίμηση της ευαισθησίας στις παρεμβολές με την προσθήκη μιας 2 ^{ης}
RMBT	Rivermead Memory Behavioral Test (Wilson, 1984)	Οικολογικό έργο εκτίμησης της μνήμης σε δραστηριότητες της καθημερινότητας
ROCF	Rey-Ostereich Copy of Figure	Αντιγραφή ενός μη οικείου σχήματος, άμεση και ετεροχρονισμένη ανάκληση μέσω αναπαραγωγής του σχήματος
SDMT	Symbol Digit Modality Task (Smith, 1991)	Ταχύτητα επεξεργασίας οπτικής πληροφορίας, σύνθετη οπτική αντίχνευση και σάρωση και διατήρηση της προσοχής
7/24 ή 10/36 SPART	Spatial Recall Test (Barbizet & Cany, 1968)	Οπτικοχωρική εκμάθηση μιας διάταξης από 7 ή 10 πούλια και άμεση ανάκληση σε 3 προσπάθειες και ετεροχρονισμένη ανάκληση
SRT	Selective Reminding Test (Bushke & Fuld, 1974)	Λεκτική εκμάθηση μιας λίστας 12 λέξεων σε 12 (ή 6) προσπάθειες και έλεγχος μέσω διαφορετικών δεικτών της αποθήκευσης της πληροφορίας στη μακρόχρονη μνήμη και της άμεσης ανάσυρσης αυτής, καθώς και της ετεροχρονισμένης ανάκλησης, αναγνώρισης και ανάκλησης μέσω φωνημικής ένδειξης
SILS-A	(Beatty et al, 1995)	Έργο λεξιλογίου
SILS-V	(Beatty et al, 1995)	Έργο λεκτικής αφαιρετικής σκέψης
Stroop	Word/Color Interference	Έργο επιλεκτικής προσοχής

	Task (Stroop,	και ικανότητας αναστολής
TEA	Test of Everyday Attention (Robertson et al, 1994)	Οικολογικά έργα για την εκτίμηση της προσοχής
TAP	Testbatterie zur Aufmerksamkeit sprufung (Zimmerman et al, 1994)	Έργα που εκτιμούν διαφορετικές συνιστώσες της προσοχής
Token Test	(De Renzi & Vignolo, 1962)	Έργο κατανόησης του λόγου
TOL	Tower of London (Shallice, 1982)	Εκτίμηση της ικανότητας επίλυσης προβλημάτων και επιτελικού σχεδιασμού
VESPAR	Verbal and Spatial Reasoning Test (Langton & Warrington,1995)	Έργα λεκτικής και οπτικοχωρικής αφαιρετικής σκέψης
WAIS-R (Wechsler, 1981)		Συστοιχία έργων για την εκτίμηση του γενικού νοητικού πηλίκου, καθώς και του λεκτικού (VIQ) και του πρακτικού (PIQ) ξεχωριστά
Κατανόηση	Υποδοκιμασία της WAIS-R	Εκτίμηση της κριτικής ικανότητας
Κύβοι	Υποδοκιμασία της WAIS-R	Εκτίμηση της οπτικοχωρικής αντίληψης και της κατασκευαστικής ικανότητας
Ομοιότητες	Υποδοκιμασία της WAIS-R	Εκτίμηση της αφαιρετικής σκέψης και της ικανότητας κατηγοριοποίησης
Πληροφορίες	Υποδοκιμασία της WAIS-R	Σημαιολογική μνήμη
WCST	Wisconsin Card Sorting Test	Εκτίμηση της νοητικής ευελιξίας και της ικανότητας κατηγοριοποίησης
Έργο Βραχύχρονης Μνήμης Brown –Peterson (1959)		Έργο βραχύχρονης μνήμης που με ένα παρεμβαλλόμενο έργο αποφεύγεται η επανάληψη (rehearsal)
Έργο Πρωθυπουργών		Σημαιολογική μνήμη
Έργο Διασημοτήτων		Σημαιολογική μνήμη
Έργο οπτικής αντίχνευσης του Hooper (Hooper, 1983)		Σύνθεση των τμημάτων οπτικής πληροφορίας σε μια εικόνα – εκτίμηση της οπτικής αντίληψης σε συνειρμικό επίπεδο
Εύρος Μνήμης σε ευθεία σειρά	Υποδοκιμασία της WAIS-R	Έλεγχος βραχύχρονης μνήμης ή του αποθηκευτικού

		μηχανισμού του φωνολογικού βρόχου κατά Baddeley & Hitch
Εύρος Μνήμης σε αντίστροφη σειρά	Υποδοκιμασία της WAIS-R	Έλεγχος της μνήμης εργασίας – του μηχανισμού χειρισμού της πληροφορίας που αποθηκεύεται προσωρινά στο φωνολογικό βρόχο

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Β: Συγκεντρωτικό φύλλο αποτελεσμάτων.

Όνοματεπώνυμο:.....

Ημ/νία γέννησης:..... Ηλικία:..... Ημ/νία εξέτασης:.....

Φύλο:Α/Γ Επικρατές χέρι:.....

Εκπαίδευση:..... Έτη σπουδών.....

Επάγγελμα:.....

Ασθενής/Μάρτυρας

ΚΛΙΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ (μόνο για Α)

Έτος έναρξης:..... Διάρκεια:.....

Περιγραφή πρώτου επεισοδίου:.....

.....

.....

Βαθμός αναπηρίας (EDSS):Κλινικός τύπος:.....

Βαθμός κατάθλιψης (BDI):.....

MMSE:.....

Προβλήματα στην όραση: N/O.....

Δυσαρθρία: N/O.....

Ψυχιατρική διαταραχή:.....

Φαρμακευτική αγωγή:.....

.....

ΣΥΝΤΟΜΗ ΝΕΥΡΟΨΥΧΟΛΟΓΙΚΗ ΣΥΣΤΟΙΧΙΑ ΔΟΚΙΜΑΣΙΩΝ (BRBN)***Λίστα λέξεων(SRT)***

Δείκτης μακρόχρονης αποθήκευσης (SRTL)...../72

Δείκτης συνεκτικής μακρόχρονης ανάκληση (SRTC)...../72

Δείκτης καθυστερημένης ανάκλησης (SRTD)...../12

Οπτικοχωρικό τεστ μνήμης (SPART)

Συνολικός βαθμός άμεσης ανάκλησης:...../30

Καθυστερημένη ανάκληση:...../10

Symbol Digit Modality Task

Σωστές αντιστοιχίες:/111

PASAT

PASAT3:...../60 PASAT3D:/59

PASAT2:...../60 PASAT2D:...../59

Σημασιολογική λεκτική ροή (WLG)

Σύνολο σωστών λέξεων:.....

Stroop Word/Color Interference Task

Χρόνος για τη συνθήκη ανάγνωσης (sec) (StroopR):.....

Χρόνος για τη συνθήκη κατονομασίας χρωμάτων:.....

Χρόνος για τη συνθήκη παρεμβολής:.....

Αριθμός λαθών στη συνθήκη παρεμβολής:.....

Ολοκλήρωση της εξέτασης: N/O Αν όχι γιατί:.....

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Γ: Τα κατώτερα όρια επιδόσεων στις μετρήσεις (cut-offs) για τρεις διαφορετικές ηλικιακές ομάδες (Selpruce et al., 2006)*.

ΜΕΤΡΗΣΕΙΣ**	20-35 ετών	36-49 ετών	>49 ετών
SRTL	31	30	30
SRTC	14	15	13
SRTD	6	5	4
SPARTi	17	15	13
SPARTd	6	6	6
SDMT	49	44	30
PASAT3	35	29	20
PASAT3D	22	12	11
PASAT2	28	18	17
PASAT2D	10	2	2
WLG	20	21	20
StroopR	21,58	24,26	28,00
StroopC	38,39	36,39	41,00
StroopI	64,32	87,57	94,00
Strooperr	2	3	2
zBRBN	0,22	-0,47	-0,55
C1	-0,41	-1,04	-1,71
C2	-0,56	-0,72	-0,88
C3	-1,18	-0,64	-1,44

* οι τιμές του πίνακα υπολογίστηκαν στο 5^ο εκατοστημόριο (95^ο για τους χρόνους του Stroop) και είναι στρογγυλοποιημένες (εκτός από . τους χρόνους του Stroop)

** SRT = Selective Reminding Test: L = Μακροπρόθεσμη Αποθήκευση, C = Συνεκτική Μακροπρόθεσμη Ανάκληση, D = Καθυστερημένη Ανάκληση. SPART = 10/36 Spatial Recall Test: i = άμεση ανάκληση, d = καθυστερημένη ανάκληση. SDMT = Symbol Digit Modality Task. PASAT = Paced Auditory Serial Addition Task: 3 = σε ρυθμό 1 ψηφίο/ 3'', 3D = οι σωστές δυνάδες σε ρυθμό 1 ψηφίο/ 3'', 2 = σε ρυθμό 1 ψηφίο/ 2'', 2D = οι σωστές δυνάδες σε ρυθμό 1 ψηφίο/ 2''. WLG = σημασιολογική λεκτική ροή. Stroop = Stroop Word/Color Interference Task: R = συνθήκη ανάγνωσης λέξεων χρωμάτων, C = συνθήκη κατονομασίας χρωμάτων, I = συνθήκη παρεμβολής, λάθη = ο αριθμός λαθών στη συνθήκη παρεμβολής.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Achiron A, Barak Y (2006). Cognitive changes in early MS: a call for a common framework. *Journal of the Neurological Sciences*; 245(1-2): 47-51.
- Achiron A, Polliack M, Rao SM, 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 and Psychiatry*, 76: 744-749.
- Achiron A, Barak Y (2003). Cognitive impairment in probable MS sclerosis. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, 74: 443-446.
- Amato MP, Ponziani G, Pracucci G et al. (1995). Cognitive impairment in early-onset multiple sclerosis. *Archives of Neurology*, 52: 168-172.
- Amato MP, Portaccio E, Goretti B, Zipoli V, Ricchiuti L, MF de Caro M et al (2006). The Rao's Brief Repeatable Battery and Stroop test: normative values with age, education and gender corrections in an Italian population. *Multiple Sclerosis*, 12:787-793.
- Amato MP, Portaccio E, Zipoli V (2006). Are there protective treatments for cognitive decline in MS? *Journal of the Neurological Sciences*, 245: 183-186.
- Amato MP, Zipoli V, Goretti B, Portaccio E, Fara de Caro M et al (2006). Benign multiple sclerosis. Cognitive psychological and social aspects in clinical cohort. *Journal of Neurology*, 253(8): 1054-9.
- Amato MP, Zipoli V, Portaccio E (2006). Multiple sclerosis-related cognitive changes: A review of cross-sectional and longitudinal studies. *Journal of the Neurological Sciences*, 245(1-2): 41-6.
- Amato MP, Bartolozzi ML, Zipoli V, Portacio E et al. (2004). Neocortical volume decrease in relapsing-remitting MS patients with mild cognitive impairment. *Neurology*, 63: 89-93.
- Amato MP, Ponziani G, Siracusa G, Sorbi S (2001). Cognitive dysfunction in early-onset multiple sclerosis. A reappraisal after 10 years. *Archives of Neurology*, 58: 1602-1606.

- Armstrong C, Onishi K, Robinson K et al (1996). Serial position and temporal cue effects in multiple sclerosis: Two subtypes of defective memory mechanisms. *Neuropsychologia*, 34: 853-862.
- Arnett PA (2003). Neuropsychological presentation and treatment of demyelinating disorders. In Halligan PW, Kischka U, Marshall JC (Eds), *Handbook of clinical neuropsychology* (p 368-386). Oxford, UK: Oxford University Press.
- Arnett PA, Higginson CI, Voss WD, et al. (1999). Depressed mood in multiple sclerosis: relationship to capacity-demanding memory and Attentional functioning. *Neuropsychology*, 13: 434-446.
- Arnett PA, Rao SM, Grafman J, et al. (1997). Executive functions in multiple sclerosis: an analysis of temporal ordering, semantic encoding, and planning abilities. *Neuropsychology*, 11: 535-544.
- Audoin B, Au Duong MV, Malikova I et al. (2006). Functional magnetic resonance imaging and cognition at the very early stage of MS. *Journal of the Neurological Sciences*, 245: 87-91.
- Auperlee RL, Beatty WW, deNap Shelton S, Gontovsky ST (2002). Three screening batteries to detect cognitive impairment in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, 8: 382-9.
- Babizet J, Cany E (1968). Clinical and psychometrical study of a patient with memory disturbances. *International Journal of Neurology*, 7: 44-54.
- Basso MR, Beason-Hazen S, Lynn J, Rammohan K, Bornstein RA. Screening for Cognitive Dysfunction in Multiple Sclerosis (1996). *Archives of Neurology*, 53: 980-984.
- Baddeley AD (1986). *Working Memory*. Oxford: Oxford University Press.
- Baddeley AD (2000). The episodic buffer: a new component of working memory? *Trends in Cognitive Sciences*; (11): 417-422.
- Baddeley AD, Hitch G (1974). Working memory. In GH Bower (Ed). *Recent advances in learning and motivation* (vol 8). New York: Accademic.
- Baddeley AD, Logie RH (1999). Working Memory: the multiple-component model. In Miyake A and Shah P (Eds). *Models of Working Memory: Mechanisms of active maintenance and executive control* (p 28-62). Cambridge University Press.
- Bakshi R, Shaikh ZA, Miletitch RS et al. (2000). Fatigue in multiple sclerosis and its relationship to depression and neurologic disability. *Multiple Sclerosis*, 6: 181-185.

- Barak Y, Achiron A (2002). Effect of interferon-beta-1b on cognitive functions in multiple sclerosis. *European Neurology*, 47: 11-14.
- Barkhof F, Elton M, Lindeboom J, Tas MW, Schmidt WF, Hommes OR et al (1998). Functional correlates of callosal atrophy in relapsing-remitting multiple sclerosis patients. A preliminary MRI study. *Journal of Neurology*, 245: 153-8.
- Barkley RA (1996). Linkages between attention and executive functions. In Lyon GR, Krasnegor NA (Eds). *Attention, Memory and Executive Functions* (pp. 307-327). Paul H Brookes Publishing Co.
- Beatty WW (2002). Fluency in multiple sclerosis: which measure is best? *Multiple Sclerosis*, 8: 261-4.
- Beatty WW (1999). Assessment of cognitive and psychological functions in patients with multiple sclerosis. *Multiple sclerosis*, 5: 239-243.
- Beatty WW (1996). Multiple sclerosis. In RL Adams, OA Parsons, JL Culbertson, SJ Nixon (Eds). *Neuropsychology for clinical practice: etiology, assessment, and treatment of common neurological disorders* (pp. 225-242). Washington DC: American Psychological Association.
- Beatty WW, Goretti B, Siracusa G et al. (2003). Changes in neuropsychological test performance over the workday in multiple sclerosis. *Clinical Neuropsychologist*, 17: 551-560.
- Beatty WW, Paul RH, Wilkbanks SL, Hames KA, Blanco CR, Goodkin DE (1995). Identifying multiple sclerosis patients with mild or global cognitive impairment using the Screening Examination for Cognitive Impairment (SEFCI). *Neurology*, 45: 718-723.
- Beck AT, Ward CH, Medelson M, Mock J, Erlbaugh J (1961). An inventory for measuring depression. *Archives of General Psychiatry*, 4: 561-571.
- Behmeburg C (1993). Attention deficits in patients with multiple sclerosis. *Dissertation*, Heinrich-Heine –Universität Düsseldorf.
- Benedict RHB, Zivadinov R (2007). Reliability and validity of neuropsychological screening and assessment strategies in MS. *Journal of Neurology*, 254 (Suppl 2): II/22-II/25.
- Benedict RHB, Cookfair D, Gavett R et al. (2006). Validity of the Minimal Assessment of Cognitive Function in Multiple Sclerosis (MACFIMS). *Journal of International Neuropsychological Society*, 12(4): 549-559.

- Benedict RHB, Bakshi R, Simon J, Priore R, Miller C, Munschauer F (2002). Frontal cortex atrophy predicts cognitive impairment in multiple sclerosis. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neuroscience*, 14: 44-51.
- Benedict RHB, Fischer JS, Archibald CJ et al. (2002). Minimal Neuropsychological Assessment of MS patients: a consensus approach. *Clinical Neuropsychologist*, 16: 381-397.
- Benedict RHB (1997). *Brief Visuospatial Memory Test- Revised: Professional Manual*. Odessa, Florida: Psychological Resources, Inc.
- Benton AL, Sivan AB, Hamscher K, Varney NR, Spreen O (1994). *Contributions to Neuropsychological Assessment* (2nd ed.). New York: Oxford University Press.
- Benton AL, Tranel D (1993). Visuo-perceptual, visuospatial, and visuoconstructional disorders. In KM Heilman, E Valenstein (Eds). *Clinical neuropsychology* (3rd ed, pp. 165-213). New York: Oxford University Press.
- 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: 193-202.
- Bjartmar C, Trapp BD (2001). Axonal and neuronal degeneration in multiple sclerosis: mechanisms and functional consequences. *Current Opinion in Neurology*, 14: 271-278.
- Blinkenberg M, Rune K, Jensen CV et al. (2000). Cortical cerebral metabolism correlates with MRI lesion load and cognitive dysfunction in MS. *Neurology*, 54: 558-564.
- Bo L, Vedeler CA, Nyland HI, Trapp BD, Mork SJ (2003). Subpial demyelination in the cerebral cortex of multiple sclerosis patients. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, 62: 723-732.
- Bobholz JA, Rao SM (2003). Cognitive dysfunction in multiple sclerosis: a review of recent developments. *Current Opinion in Neurology*, 16(3): 283-288.
- Bodling AM, Denney DR, Lynch SG (2008). Rapid serial processing in patients with multiple sclerosis: the role of peripheral deficits. *Journal of International Neuropsychological Society*, 14(4):646-50.
- Boringa JB, Lazeron RH, Reuling IE, Ader HJ, Pfenning L, Lindeboom J, et al. (2001). The brief repeatable battery of neuropsychological tests: normative values allow application in multiple sclerosis clinical practice. *Multiple Sclerosis*, 7: 263-267.

- Braak H, Braak E (1995). Staging of Alzheimer's disease related neurofibrillary tangles. *Neurobiology of Aging*, 16: 271-284.
- Brassington JT, Marsch NV (1998). Neuropsychological aspects of multiple sclerosis. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neuroscience*, 14: 44-51.
- Buschke H, Fuld PA (1974). Evaluating storage, retention, and retrieval in distorted memory and learning. *Neurology*, 24: 1019-25.
- Camp SJ, Stevenson VL, Thompson AJ, Ingle GT, Miller DH, Borrás C et al (2005). A longitudinal study of cognition in primary progressive multiple sclerosis. *Brain*, 128: 2891-2898.
- Camp SJ, Stevenson VL, Thompson AJ, Miller DH, Borrás C, Auriacombe S et al (1999). Cognitive function in primary progressive and transitional progressive multiple sclerosis. A controlled study with MRI correlates. *Brain*, 122: 1341-1348.
- Carroll M, Gates R, Roldan F (1984). Memory impairment in multiple sclerosis. *Neuropsychologia*, 22: 297-302.
- Cerella J (1985). Information processing rates in the elderly. *Psychological Bulletin*, 98: 67-83.
- Cifelli A, Mathews PM (2002). Cerebral plasticity in multiple sclerosis: insights from fMRI. *Multiple Sclerosis*, 8: 193-199.
- Christodoulou C, Krupp IB, Liang Z, Huang W, Melville P, Roque C et al. (2003). Cognitive performance and MR markers of cerebral injury in cognitively impaired MS patients. *Neurology*, 60: 1793-1798.
- Cohen J. (1988). *Statistical power analysis for the behavioral sciences*. 2nd ed. Hillsdale: Lawrence Earlbaum Associates.
- Cohen RA, Fisher M (1989). Amantadine treatment of fatigue associated with multiple sclerosis. *Archives of Neurology*, 46: 676-680.
- Confavreux C, Vukusik S, Moreau T, Adeleine P (2003). Early clinical predictors and progression of irreversible disability in multiple sclerosis: an amnesic process. *Brain*, 126: 770-782.
- Coolidge FL, Middleton PA, Griego JA et al. (1996). The effects of interference on verbal learning in multiple sclerosis. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 11: 605-611.
- Coyle PK (2005). Gender issues. *Neurologic Clinics*, 23: 39-60.

- Cuenod CA, Bookheimer SY, Hertz-Pannier L, Zeffiro TA, Theodore WH, Le Bihan D (1995). Functional MRI during word generation, using conventional equipment: a potential tool for language localization in the clinical environment. *Neurology*, 45: 1821-1827.
- Deary IJ (2000). *Looking down on human intelligence: from psychometrics to the brain*. Oxford Psychological Press.
- DeFrias C, Dixon R, Strauss E (2006). Structure of four executive functioning tests in healthy older adults. *Neuropsychology*, 20: 206-214.
- Delis DC, Kaplan E, Kramer JH (2001). *Delis- Kaplan Executive Function System*. San Antonio, Texas: Psychological Corporation.
- Delis DC, Kramer JH, Kaplan E, Ober BA (2000). *California Verbal Learning Test Manual, Adult Version* (2nd ed.). San Antonio: Texas: Psychological Corporation.
- DeLuca J, Chelune GJ, Tulskey DS, Lengenfelder J, Chiaravalloti NO (2004). Is speed of processing or working memory the primary information processing deficits in MS? *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 26(4): 550-562.
- Demaree HA, De Luca J, Gaudino EA, Diamond B (1999). Speed of information processing as key deficit in multiple sclerosis: implications for rehabilitation. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 67: 661-663.
- Denney DR, Lynch SG, Parmenter BA (2008). A 3-year longitudinal study of cognitive impairment in patients with primary progressive multiple sclerosis: speed matters. *Journal of the Neurological Sciences*, 267: 129-136.
- Denney DR, Lynch SG, Parmenter BA, Horne N (2004). Cognitive impairment in relapsing and primary progressive multiple sclerosis: mostly a matter of speed. *Journal of International Neuropsychological Society*, 10: 948-956.
- Denney DR, Sworowsky LA, Lynch SG (2005). Cognitive impairment in three subtypes of multiple sclerosis. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 20: 967-981.
- De Sonneville LMJ, Boringa JB, Reuling IEW, Lazeron RHC, Ader HJ, Polman CH (2002). Information processing characteristics in subtypes of multiple sclerosis. *Neuropsychologia*, 40: 1751-5.

- Dove A, Pollmann S, Schubert T, Wiggins CJ, Von Cramon DY (2000). Prefrontal cortex activation in task switching: an event-related fMRI study. *Cognitive Brain Research*, 9:103-109.
- Draganski B, Gaser C, Busch V, Schuierer G, Bogdahn U, May A (2004). Neuroplasticity: changes in grey matter induced by training. *Nature*, 427: 311-312.
- Duncan J, Emslie H, Williams P, Johnson R, Freer C (1996). Intelligence and the frontal lobes: The organization of goal-directed behavior. *Cognitive Psychology*, 30:257-303.
- Dujardin K, Donze A, Hauteceur P (1998). Attention impairment in recently diagnosed multiple sclerosis. *European Journal of Neurology*, 5: 61-66.
- Duque B, Sepulcre J, Bejarano B, Samaranch L, Pastor P, Villoslada P (2008). Memory decline evolves independently of disease activity in MS. *Multiple Sclerosis*, 14: 947-953.
- Edwards SGM, Liu C, Blumhardt LD (2001). Cognitive correlates of supratentorial atrophy on MRI in multiple sclerosis. *Acta Neurological Scandinavica*, 104: 214-223.
- Engel C, Greim B, Zettl UK (2004). Fatigue in multiple sclerosis. *Neurological Rehabilitation*, 9:263-271.
- Engle RW, Kane MJ, Tuholski SW (1999). Individual differences in working memory capacity and what they tell us about controlled attention, general fluid intelligence and functions of the prefrontal cortex. In Miyake A and Shah P (Eds). *Models of Working Memory: Mechanisms of active maintenance and executive control* (p 102-135). Cambridge University Press.
- Ericsson KA, Delaney P (1999). Long-term working memory as an alternative to capacity models of working memory in everyday skilled performance. In Miyake A and Shah P (Eds). *Models of Working Memory: Mechanisms of active maintenance and executive control* (p 257-298). Cambridge University Press.
- Feinstein A, DuBoulay G, Ron MA (1992). Psychotic illness in multiple sclerosis. A clinical and magnetic resonance imaging study. *British Journal of Psychiatry* 161: 680-685.
- Feinstein A (2003). The neuropsychiatry of multiple sclerosis. *Canadian Journal of Psychiatry*, 49: 157-163.
- Ferguson B, Matyszak MK, Esiri MM et al. (1997). Axonal pathology in acute multiple sclerosis lesions. *Brain*, 120: 393-399.

- Filippi M, Rocca MA (2003). Disturbed function and plasticity in multiple sclerosis as gleaned from functional magnetic resonance imaging. *Current Opinion in Neurology*, 16: 275-282.
- Filippi M (2001). Linking structural, metabolic, and functional changes in multiple sclerosis. *European Journal of Neurology*, 8: 291-297.
- Filippi M and Grossman RI (2002). MRI techniques to monitor MS evolution. The present and the future. *Neurology*, 1147-1153.
- Fischer JS, Priore RL, Jacobs LD, Cockfair DL, Rudick RA, Herndon RM et al (2000). Neuropsychological effects of interferon β -1a in relapsing multiple sclerosis. *Annals of Neurology*, 48: 885-892.
- Fisk JD and Archibald CJ (2001). Limitations of the Paced Auditory Serial Addition Test as a measure of working memory in patients with multiple sclerosis. *Journal of International Neuropsychological Society*, 7: 363-372.
- Fisk JE, Sharp CA (2004). Age-related impairment in executive functioning: Updating, inhibition, shifting and access. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 26: 874-890.
- Flackenecker P, Kumpfel T, Kaltmann B et al. (2002). Fatigue in multiple sclerosis: a comparison of different rating scales and correlation to clinical parameters. *Multiple Sclerosis*, 8: 253-256.
- Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR (1975). 'Mini-mental state': a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*, 12: 189-198.
- Foong J, Rosewicz L, Chong WK, Thompson AJ, Miller DH, Ron MA (2000). A comparison of neuropsychological deficits in primary and secondary progressive multiple sclerosis. *Journal of Neurology*, 247: 97-101.
- Foong J, Rosewicz L, Quaghebeur G, Davie CA, Kartsounis LD, Thompson et al (1997). Executive function in multiple sclerosis. The role of the frontal lobe pathology. *Brain*, 120: 15-26.
- Forn C, Barros-Locertales A, Escudero J et al. (2006). Cortical reorganization during PASAT task in MS patients with preerved working memory functions. *NeuroImage*, 31: 686-691.

- Forn C, Belenguier A, Parcet-Ibars MA, Avila C (2008). Information-processing speed is the primary deficit underlying the poor performance of multiple sclerosis patients in the Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT). *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 1: 1-8.
- Fraser C, Stark S (2003). Cognitive symptoms and correlates of physical disability in individuals with multiple sclerosis. *Journal of Neuroscience Nursing*, 35: 314-320.
- Gadea M, Martinez-Bisbal MC, Marti-Bonmati L, Espert R, Casanova B, Coret F, Celda B (2004). Spectroscopic axonal damage of the right locus coeruleus related to selective attention impairment in early-stage relapsing-remitting multiple sclerosis. *Brain*, 127:89-98.
- Gainotti G (2006). Measures of cognitive and emotional changes in multiple sclerosis and underlying models of brain dysfunction. *Journal of the Neurological Sciences*, 245: 15-20.
- Gaudino EA, Chiaravalloti ND, DeLuca J, Diamond BJ (2001). A comparison of memory performance in relapsing-remitting, primary progressive and secondary progressive multiple sclerosis. *Neuropsychiatry, Neuropsychology and Behavioral Neurology*, 14(1): 32-44.
- Geisler MW, Sliwinski M, Coyle PK, et al. (1996). The effects of amantadine and pemoline on cognitive functioning in multiple sclerosis. *Archives of Neurology*, 53: 185-188.
- Giogkaraki E, Potagas C, Koutsis G, Mandellos D, Sfagos C (2007). A 4 factor model for executive function in MS. *Journal of International Neuropsychological Society*; 13 (S2): 58 [Abstract].
- Giogkaraki E, Potagas C, Sfagos C (2006). The Stroop effect in subtypes of multiple sclerosis. *Journal of International Neuropsychological Society*, 12 (S2): 17-18 [Abstract].
- Godefroy O, Cabaret M, Petit-Chenal V, Pruvo JP, Rousseaux M (1999). Control functions of the frontal lobe: Modularity of the central-supervisory system. *Cortex*, 35: 1-20.
- Griffiths SY, Yamamoto A, Boudreau VG, Ross LK, Kozava E, Thornton AE (2008). Memory interference in multiple sclerosis. *Journal of International Neuropsychological Society*, 11 (6): 734-746.

- Gronwall DM (1977). Paced Auditory serial-addition task: a measure of recovery from concussion. *Perceptual and Motor Skills*, 44: 367-73.
- Haupts M, Calabrese P, Greim B et al. (2001). Neuropsychological findings and treatment options in multiple sclerosis. In Zettl UK, Mix E (Eds). *Multiple sclerosis: causal, symptomatic and rehabilitative treatment* (pp. 251-270). Springer, Berlin, Heidelberg, New York.
- Haupts M, Calabrese P, Lieb J et al. (1996). Cerebral lesions in encephalitis disseminate: neuropsychological findings and rehabilitative strategies. In Huffmann G, Braune HJ (Eds). *Cerebral and spinal diseases: encephalitis disseminata, epilepsy, degenerative diseases, trauma, tumors, rehabilitation* (pp. 155-160). Einhorn, Reinbek.
- Henry JD, Beatty WW (2006). Verbal fluency deficits in multiple sclerosis. *Neuropsychologia*, 44: 1166-1174.
- Herndon RM (2003). Multiple sclerosis: Immunology, pathology and pathophysiology. In RM Herndon (Ed), *The pathology of multiple sclerosis and its variants* (pp185-187). New York: Demos Medical Publishing.
- Higginson CI, Arnett PS, Voss WD (2000). The ecological validity of clinical tests of memory and attention in multiple sclerosis. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 15: 185-204.
- Hogh P, Oturai A, Schreiber K et al. (2000). Apolipoprotein E and multiple sclerosis: impact of the epsilon-4 allele on susceptibility, clinical type and progression rate. *Multiple Sclerosis*, 6: 226-230.
- Huijbregts SCJ, Kalkers NF, de Sonneville LMJ, de Groot V, Polman CH (2006); Cognitive impairment and decline in different MS subtypes. *Journal of the Neurological Sciences*, 245 (1-2): 187-194.
- Huijbregts SCJ, Kalkers NF, de Sonneville LMJ, de Groot V, Reuling IEW, Polman CH (2004). Differences in cognitive impairment of relapsing-remitting, secondary and primary progressive MS. *Neurology*, 63: 335-339.
- Hummel J (1999). The binding problem. In Wilson RA and Keil FC (Eds), *The MIT Encyclopedia of the Cognitive Sciences*, pp. 85-86. MIT Press.
- Kail R (1998). Speed of information processing in patients with multiple sclerosis. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 20(1): 98-106.

- Kail R (1997). The neural noise hypothesis: Evidence from processing speed in adults with multiple sclerosis. *Aging, Neuropsychology, and Cognition*, 4: 157-165.
- Kail R, Salthouse TA (1994). Processing speed as mental capacity. *Acta Psychologica*, 86: 199-225.
- Kalmar JH, Gaudino EA, Moore NB, Halper J, DeLuca J (2008). The relationship between cognitive deficits and everyday functional activities in multiple sclerosis. *Neuropsychology*, 22(4): 442-9.
- Kantarci OH, Weinshenker BG (2005). Natural history of multiple sclerosis. *Neurologic Clinics*, 23: 17-38.
- Kenealy PM, Beaumont JG, Lintern TC, Murell RC (2002). Autobiographical memory in advanced multiple sclerosis: assessment of episodic and personal semantic memory across three time spans. *Journal of International Neuropsychological Society*, 8: 855-860.
- Kidd D, Barkhof F, McConnell R, Algra PR, Allen IV, Revesz T (1999). Cortical lesions in multiple sclerosis. *Brain*, 122: 17-26.
- Kintsch W, Healy AF, Hegarty M, Pennington BF, Salthouse A (1999). Models of Working Memory: eight questions and some general issues. In Miyake A and Shah P (Eds). *Models of Working Memory: Mechanisms of active maintenance and executive control* (p 412-442). Cambridge University Press.
- Kornec B, Storch MK, Weissert R et al. (2000). Multiple sclerosis and chronic autoimmune encephalomyelitis: a comparative quantitative study of axonal injury in active, inactive and remyelinated lesions. *American Journal of Pathology*, 157: 267-276.
- Kosmidis MH, Vlahou CH, Panagiotaki P, Kiosseoglou G (2003). The verbal fluency task in the greek population: normative data, clustering, and switching strategies. *Journal of International Neuropsychological Society*, 10 (2): 164-172.
- Koutsis G, Panas M, Giogkaraki E, Karadima G, Sgagos C, Vassilopoulos D (2009). An APOA1 promoter polymorphism is associated with cognitive performance in patients with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, 15(2): 174-179.
- Koutsis G, Panas M, Giogkaraki E et al. (2007). APOE epsilon 4 is associated with impaired verbal learning in patients with MS. *Neurology*, 68: 546-549.

- Krause BJ, Schmidt D, Mottaghy FM et al. (1999). Episodic retrieval activates the precuneus irrespective of the imagery content of word-pair associates: a PET-study. *Brain*, 122:255-263.
- Kremenchutzsky M, Cotrell D, Rice G et al. (1999). The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study: 7. Progressive-relapsing and relapsing-progressive multiple sclerosis: a re-evaluation. *Brain*, 122: 1941-1950.
- Krupp IB, Christodoulou C, Melville P, Scherl WF, MacAllister WS, Elkins LE (2004). Donepezil improved memory in multiple sclerosis in a randomized clinical trial. *Neurology*, 63: 1579-1585.
- Krupp IB, Elkins LE (2000). Fatigue and declines in cognitive functioning in multiple sclerosis. *Neurology*, 55: 934-939.
- Kujala P, Portin R, Ruutiainen J (1997). The progress of cognitive decline in multiple sclerosis: a controlled 3-year follow-up. *Brain*, 120: 289-297.
- Kurtzke JF(1983). Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an Expanded Disability Status Scale (EDSS). *Neurology*, 33: 1444-1452.
- Kutzelnigg A, Lassmann H (2006). Cortical demyelination in multiple sclerosis: a substrate for cognitive deficits? *Journal of the Neurological Sciences*, 245: 123-126.
- Laatu S, Revonsuo A, Hamalainen P et al. (2001). Visual object recognition in multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences*, 185: 77-88.
- Langdon DL, Warrington EK (1995). *The verbal and spatial reasoning test*. Hove (UK): Lawrence Erlbaum.
- Lanz M, Hahn HK, Hindebrandt H (2007). Brain atrophy and cognitive impairment in multiple sclerosis: a review. *Journal of Neurology*, 254 (Suppl 2): II/43-II/48.
- Lensch E, Matzke M, Petereit HF et al. (2006). Identification and management of cognitive disorders in multiple sclerosis: a consensus approach. *Journal of Neurology*, 253: S29-31.
- Lezak MD (1983). *Neuropsychological assessment* (2nd ed). New York: Oxford University Press.

- Lezak MD (1995). *Neuropsychological assessment* (3rd ed). New York: Oxford University Press.
- Lezak MD, Howieson DB, Loring DW (2004). *Neuropsychological assessment* (4th ed). New York: Oxford University Press.
- Lincoln NB, Dent A, Harding J et al. (2002). Evaluation of cognitive assessment and cognitive intervention for people with multiple sclerosis. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, 72: 93-98.
- Lovett MC, Reder LM, Lebiere C (1999). Modelling Working Memory in a unified architecture: an ACT-R perspective. In Miyake A & Shah P (Eds). *Models of Working Memory: Mechanisms of active maintenance and executive control* (p 135-183). Cambridge University Press.
- Lublin FD, Reingold SC (1996). Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of new agents in multiple sclerosis. *Neurology*, 46: 907-11.
- Lublin FD (2005). Clinical features and diagnosis of multiple sclerosis. *Neurologic Clinics*, 23: 1-15.
- Lucchinetti CF, Parisi JE, Bruck W (2005). The pathology of multiple sclerosis. *Neurologic Clinics*, 23: 77-105.
- Lucchinetti CF, Parisi JE (2006). Pathology: what may it tell us? In: Cook SD (Ed) *Handbook of multiple sclerosis* 4th Edition. Taylor and Francis, New York, 113-151.
- Luria AR (1973). *The working brain: An introduction to neuropsychology*. New York: Basic.
- Magnano I, Aiello I, Piras MR (2006). Cognitive impairment and neurophysiological correlates in MS. *Journal of the Neurological Sciences*, 245 (1-2): 117-122.
- Mainero C, Caramia F, Pozzilli C et al. (2004). fMRI evidence of brain reorganization during attention and memory tasks in multiple sclerosis. *NeuroImage*, 21: 858-867.
- Martin R (2003). Immunology of multiple sclerosis. In: McDonald WI, Noseworthy JH (Eds) *Multiple sclerosis 2*. Butterworth Heinemann, Philadelphia, 33-58.
- McDonnell GV, Hawkins SA (2002). Primary Progressive multiple sclerosis: increasing clarity but many unanswered questions. *Journal of the Neurological Sciences*, 199: 1-15.
- McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD, et al. (2001). Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the

- International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Annals of Neurology*, 50: 121-127.
- Miller AE (2006). Clinical features. In: Cook SD (Ed) *Handbook of multiple sclerosis* (4th ed), Taylor & Francis, New York, 153-178.
- Miyake A & Shah P (1999). *Models of Working Memory: Mechanisms of Active Maintenance and Executive Control*. Cambridge University Press.
- Mohr DC, Goodkin DE (1999). Treatment of depression in multiple sclerosis. *Clinical Psychologist*, 6: 1-9.
- Müller UC, Monsch AU, Plohmann AM et al. [*in press*]. Cognitive rehabilitation of Attentional functions in multiple sclerosis: a multi-center comparison of two training methods.
- Myerson J, Hale S, Zheng Y, Jenkins L, Widaman KF (2003). The difference engine: A model of diversity in speeded cognition. *Psychonomic Bulletin & Review*, 10(2): 262-288.
- Nagahama Y, Okada T, Katsumi Y et al. (1999). Transient neural activity in the medial superior frontal gyrus and precuneus time locked with attention shift between object features. *NeuroImage*, 10: 193-199.
- Norman DA, Shallice T (1986). Attention to action: willed and automatic control of behavior. In RJ Davidson, GE Schwartz, D Shapiro (Eds). *Consciousness and self-regulation: advances in research and theory* (Vol. 4, pp. 1-18). New York: Plenum Press.
- Nyenhuis DL, Rao SM, Zajecka JM, Luchetta T, Bernadin L, Garron DC (1995). Mood disturbance versus other symptoms of depression in multiple sclerosis. *Journal of International Neuropsychological Society*, 1: 291-296.
- Oliveri RL, Cittadella R, Sibilio G, Manna I, Valentino P, Gambardella A et al (1999). APOE and risk of cognitive impairment in multiple sclerosis. *Acta Neurologica Scandinavica*, 100: 290-295.
- O'Reilly RC, Braver TS, Cohen JD (1999). A biologically based computational model of working memory. In Miyake A & Shah P (Eds). *Models of Working Memory: Mechanisms of active maintenance and executive control* (p 375-412). Cambridge University Press.

- Pan JW, Krupp LB, Elkins LE, Coyle PK (2001). Cognitive dysfunction lateralizes with NAA in multiple sclerosis. *Applied Neuropsychology*, 8: 155-166.
- Parmenter BA, Denney DR, Lynch SG et al. (2007). Cognitive impairment in patients with multiple sclerosis: association with the APOE genotype and promoter polymorphisms. *Multiple Sclerosis*, 13: 25-32.
- Parmenter BA, Denney DR, Lynch SG (2003). The cognitive performance of patients with multiple sclerosis during periods of high and low fatigue. *Multiple Sclerosis*, 9: 111-118.
- Parmenter SA, Shucard JL, Benedict RH, Shucard DW (2006). Working memory deficits in multiple sclerosis: Comparison between the n-back task and the Paced Auditory Serial Test. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 12: 667-687.
- Parkin A, Java R (1999). Deterioration of frontal lobe function in normal aging: influences of fluid intelligence versus perceptual speed. *Neuropsychology*, 13: 539-545.
- Parry AM, Scott RB, Palace J, Smith S, Mathews PM (2003). Potentially adaptive functional changes in cognitive processing for patients with multiple sclerosis, and their acute modulation by rivastigmine. *Brain*, 126: 2750-2760.
- Passingham R (1993). *The frontal lobes and voluntary action*. Oxford: Oxford University Press.
- Paul RH, Blanco CR, Hames KA, Beatty WW (1997). Autobiographical memory in multiple sclerosis. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 3: 246-251.
- Penner IK, Kappos L (2006). Retraining attention in MS. *Journal of the Neurological Sciences*, 245: 147-151.
- Penner IK, Opwis K, Kappos L (2007). Relation between functional brain imaging, cognitive impairment and cognitive rehabilitation in patients with multiple sclerosis. *Journal of Neurology*, S2:53-57.
- Penner IK, Rausch M, Kappos L, Rausch M, Opwis K, Radü EW (2006). Therapy-induced plasticity of cognitive functions in MS patients: insights from fMRI. *Journal of Physiology Paris*, 99: 455-462.
- Penner IK, Rausch M, Kappos L, Opwis K, Radü EW (2003). Analysis of impairment related functional architecture in MS patients during performance of different attention tasks. *Journal of Neurology*, 250: 467-472.

- Peterson JW, Bo L, Mork S et al. (2001). Transected neuritis, apoptic neurons and reduced inflammation in cortical multiple sclerosis lesions. *Annals of Neurology*, 50: 389-400.
- Peterson JW, Trapp BD (2005). Neuropathobiology of multiple sclerosis. *Neurologic Clinics*, 23: 107-129.
- Peyser JM, Rao GJ, LaRocca NG, Kaplan E (1990). Guidelines for neuropsychological research in multiple sclerosis. *Archives of Neurol*, 47: 685-691.
- Piperidou HN, Heliopoulos IN, Maltezos ES et al. (2003). Epidemiological data of multiple sclerosis in the province of Evros, Greece. *European Neurology*, 49: 8-12.
- Piras MR, Magnano I, Canu EDG, Paulus KS, Satta WM, Soddu A et al (2003). Longitudinal study of cognitive dysfunction in multiple sclerosis: neuropsychological, neuroradiological, and neurophysiological findings. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, 74: 878-885.
- Plohmann AM, Kappos L, Ammann A et al. (1998). Computer assisted retraining of attentional impairments in patients with multiple sclerosis. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry* 64 (4): 455-462.
- Poser CM, Paty DW, Scheinberg L et al. (1983). New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Annals of Neurology*, 13: 227-231.
- 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: 100-106.
- Pryse-Phillips W, Sloka S (2006). Etiopathogenesis and epidemiology: clues to etiology. In: Cook SD (Ed) *Handbook of multiple sclerosis* 4th Edition. Taylor & Francis, New York, 1-39.
- Pujol J, Vendrell JD, Junque C, Bello J, Marti-Vialta JL, Capdevilla A (2001). *NeuroImage*, 13: 68-75.
- Randolph C (1998). *Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status*. San Antonio, TX: Psychological Corporation.
- Rao SM, Grafman J, DiGiuliu D, Mittenberg W, Bernardin L, Leo GJ, Luchetta T & Unverzagt F (1993). Memory dysfunction in multiple sclerosis: its relation to working memory, semantic encoding and implicit memory. *Neuropsychology*, 7: 364-374.

- Rao SM, Leo GJ, Bernardin L, Unverzagt F (1991). Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. I. Frequency, patterns and prediction. *Neurology*, 41: 685-691.
- Rao SM, (1990). Multiple sclerosis. In Cummings JL (Ed). *Subcortical dementia* (p164-180). New York: Oxford University Press.
- Rao SM, Leo GJ, Leo GJ, Haugton VM, St Aubin-Faubert P, Bernardin L (1989). Correlation of magnetic resonance imaging with neuropsychological testing in multiple sclerosis. *Neurology*, 39: 161-166.
- Robertson IH, Ward T, Rigdewayet V, Nimmo-Smith I (1994). *The test of everyday attention*. Suffolk, UK: Thames Valley Test Co.
- Rodriguez M, Siva A, Ward J et al. (1994). Impairment, disability, and handicap on multiple sclerosis. A population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Neurology*, 44: 28-33.
- Rogers JM & Panegyres PK (2007). Cognitive impairment in multiple sclerosis: Evidence-based analysis and recommendations. *Journal of Clinical Neuroscience*, 14: 917-927.
- Rovaris M, Filippi M, Falautano M et al. (1998). Relation between NR abnormalities and patterns of cognitive impairment in multiple sclerosis. *Neurology*, 50: 1601-1608.
- Ruggieri RM, Palermo R, Vitello G, et al. (2003). Cognitive impairment in patients suffering from relapsing-remitting multiple sclerosis with EDSS \leq 3.5. *Acta Neurologica Scandinavica*, 108: 323-326.
- Sackzynski JS, White L, Peila RL, Rodriguez PL, Launer LJ (2007). The relation between apolipoprotein A-I and dementia. The Honolulu-Asia aging study. *American Journal of Epidemiology*, 165: 985-992.
- Sahakian BJ, Owen AM (1992). Computerized assessment in neuropsychiatry using CANTAB: discussion paper. *Journal of Royal Society of Medecine*, 85: 399-402.
- Salthouse TA (1993). Speed mediation of adult age differences in cognition. *Developmental Psychology*, 29: 722-738.
- Salthouse TA Atkinson T, Berish D (2003). Executive functioning as a potential mediator of age-related cognitive decline in normal adults. *Journal of Experimental Psychology: General*, 132: 532-545.
- Salthouse TA, Siedlecki KL, Krueger LE (2006). An individual differences analysis of memory control. *Journal of Memory and Language*, 55: 102-125.

- Sartori E, Edan G (2006). Assessment of cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Journal of Neurological Sciences*, 245-275.
- Savettieri G, Messina D, Andreoli V, Bonavita S, Caltagirone C, Citadella R et al (2004). Gender-related effect of clinical and genetic variables on the cognitive impairment in multiple sclerosis. *Journal of Neurology*, 251: 1208-1214.
- Scarrabelotti M, Carroll (1999). Memory dissociation and metamemory in multiple sclerosis. *Neuropsychologia*, 37: 1335-1350.
- Schultheis MT, Garay E, DeLuca J (2001). The influence of cognitive impairment on driving performance in multiple sclerosis. *Neurology*, 56: 1089-1094.
- Shallice T, Burgess PW (1991). Deficits in strategy application following frontal lobe damage in man. *Brain*, 114: 727-741.
- Sharrack B, Hughes RAC (1996). Clinical scales for multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences*, 135: 1-9.
- Shiffrin RM, Schneider RM (1977). Controlled and automatic human information processing. Perceptual learning automatic attending and a general theory. *Psychological Review*, 84: 127-190.
- Sepulcre J, Vanotti S, Hernandez R, Sandoval G, Caceres F, Garcea O, Villoslada P (2006). Cognitive impairment in patients with multiple sclerosis using the Brief Repeatable Battery-Neuropsychology test. *Multiple Sclerosis*, 12:187-195.
- Seinela A, Hamalainen P, Koivisto M, Ruutiainen J (2002). Conscious and unconscious uses of memory in multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences*, 198: 79-85.
- Sfagos C, Papageorgiou CC, Kosma KK et al. (2003). Working memory deficits in multiple sclerosis: a controlled study with auditory P600 correlates. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, 74: 1231-1235.
- Shi J, Zhao C, Vollmer TL, Tyry TM, Kuniyoshi SM (2008). APOE ϵ 4 is associated with cognitive impairment in patients with multiple sclerosis. *Neurology*, 70: 185-190.
- Shimamura AP, Janowsky JS, Squire LR (1991). What is the role of frontal lobe damage in memory disorders? In HS Levin, HM Eisenberg & AL Benton (Eds), *Frontal Lobe function and dysfunction*. New York: Oxford University Press.

- Shretlen DJ, Testa M, Winicki JM, Pearlson GD, Gordon B (2008). Frequency and bases of abnormal performance by healthy adults on neuropsychological testing. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 14: 436-445.
- Siepman TA, Janssens AC, de Koning I, Polman CH, Boringa JB, Hintzen RQ (2008). The role of disability and depression in cognitive functioning within 2 years after multiple sclerosis diagnosis. *Journal of Neurology*, [Epub ahead of print].
- Smith A (1991). *Symbol Digit Modalities test*. Los Angeles: Western Psychological Services.
- Solari A, Mancuso L, Motta A, Mendozzi L, Serrati C (2002). Comparison of two brief neuropsychological batteries in people with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, 8: 169-176.
- Solari A, Motta A, Mendozzi L et al. (2004). Computer-aided retraining of memory and attention in people with multiple sclerosis: a randomized, double-blind controlled trial. *Journal of the Neurological Sciences*, 222: 99-104.
- Sperling RA, Guttmann CR, Hohol MJ et al. (2001). Regional magnetic resonance imaging lesion burden and cognitive function in multiple sclerosis. *Archives of Neurology*, 58: 115-121.
- Squire LR (1987). *Memory and brain*. New York: Oxford University Press.
- Squire LR (1986). Mechanisms of memory. *Science*, 232: 1612-1619.
- Staffen W, Mair A, Zauner H et al. (2002). Cognitive function and fMRI in patients with multiple sclerosis: evidence for compensatory cortical activation during an attention task. *Brain*, 125: 1275-1282.
- Stenberg S (1969). The discovery of the processing stages: extension of Donder's method. *Acta Psychologica*, 8: 276-315.
- Stroop JR (1935). Studies of interference in serial verbal reaction. *Journal of Experimental Psychology*, 18: 643-662.
- Sturm W, Hartje W, Orgass B, Wilmes K (1993). Computer-assisted rehabilitation of attention impairments. In Stachowiak FJ, De Bleser R (Eds). *Developments in the assessment and rehabilitation of brain-damaged patients: perspectives from a European concerted action* (pp. 49-54). Tübingen: Günther Narr.

- Stuss DT (1996). Frontal lobes. In JG Beaumont, PM Kenealy, MJC Rogers (Eds). *The Blackwell dictionary of neuropsychology* (pp. 346-353). Oxford: Blackwell Publishers.
- Stuss DT, Alexander MP, Floden D, Binns MA, Levine B, McIntosh AR et al. (2002). Fractionation and localization of distinct frontal lobe processes: Evidence from focal lesions in humans. In DT Stuss & Knight (Eds). *Principles of frontal lobe function* (pp 392-407). New York: Oxford University Press.
- Stuss DT, Benson DF (1986). *The frontal lobes*. New York: Raven.
- Swirsky-Sacchetti T, Field HL, Mitchell DR et al (1992). The sensitivity of the Mini-Mental State Exam in the white matter dementia of multiple sclerosis. *Journal of Clinical Psychology*, 48: 779-786.
- Tabachnick BG, Fidell LS (2007). *Using multivariate statistics* (5th ed). Pearson International Edition.
- Thomas PW, Thomas S, Hillier S et al. (2006). Psychological interventions for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*, Issue 1, Art. No.: CD004431.pub2., pp. 1-51.
- Thomson D, Tulving E (1970). Associative encoding and retrieval: weak and strong cues. *Journal of Experimental Psychology*, 86: 255-262.
- Thornton AE, Raz N, Tucker KA (2002). Memory in multiple sclerosis: contextual encoding deficits. *Journal of the International Neuropsychological Society*; 8:395-409.
- Thornton AE, Raz N (1997). Memory impairment in multiple sclerosis: a quantitative review. *Neuropsychology*, 11(3): 357-366.
- Tulving E (1989). Memory: performance, knowledge and experience. *European Journal of Cognitive Psychology*, 1: 3-26.
- Vendrell P, Junque C, Pujol J, Jurado MA, Molet J, Grafman J (1995). The role of prefrontal regions in the Stroop task. *Neuropsychologia*, 33: 341-352.
- Vitkovitch M, Bishop S, Dancey C, Richards A (2002). Stroop interference and negative priming in patients with multiple sclerosis. *Neuropsychologia*, 40: 1570-1576.
- Von Zerssen GC, Mecklinger A, Opitz B, von Cramon DY (2001). Conscious recollection and illusory recognition: an event-related fMRI study. *European Journal of Neuroscience*, 13: 2148-2156.

- Wachowius U, Talley M, Silver N, Heinze HJ, Sailer M (2005). Cognitive impairment in primary and secondary progressive multiple sclerosis. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 27: 65-77.
- Wilson BA, Cockburn J, Baddeley AD (1985). *The rivermead behavioural memory test*. Reading, UK: Thames Valley Test Co.
- Winkelmann A, Engel C, Apel A, Zetti UK (2007). Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Journal of Neurology*, 254 (Suppl 2): II/35-II/42.
- Wishart HA, Saykin AJ, McDonald BC, Mamourian AC, Flashman LA, Schuschu KR, Ryan KA et al (2004). Brain activation patterns associated with working memory in relapsing-remitting MS. *Neurology*, 62: 234-8.
- Zakzanis KK (2000). Distinct Neurocognitive Profiles in Multiple Sclerosis Subtypes. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 15(2): 115-136.
- Zalonis I, Christidi F, Kapaki E et al. (2007). Normative data of Bushke selective reminding test for the Greek population. *9th European Conference on Psychological Assessment*, Thessaloniki May 2007.
- Zivadinov R, Sepcic J, Nasuelli D et al. (2001). A longitudinal study of brain atrophy and cognitive disturbances in the early phase of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, 70: 773-780.
- Κούτσης ΓΙ (2007). *Μελέτη συσχέτισης κλινικής εικόνας και γενετικού υποστρώματος στη Σκλήρυνση Κατά Πλάκας*. Διατριβή επί Διδακτορία, Αθήνα.
- Ρούσσος ΠΛ, Τσαούσης Γ (2002). *Στατιστική εφαρμοσμένη στις κοινωνικές επιστήμες*. Αθήνα: Ελληνικά Γράμματα
- Τριανταφύλλου ΝΙ (2001). Πορεία και Πρόγνωση. *Σκλήρυνση Κατά Πλάκας*. Σφάγγος ΚΑ, Τριανταφύλλου ΝΙ .Αθήνα.