



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ



ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

Διευθυντής: ΕΥΘΥΜΙΟΣ ΔΑΡΔΙΩΤΗΣ

Διδακτορική Διατριβή

**«ΓΝΩΣΙΑΚΗ ΕΚΠΤΩΣΗ ΚΑΙ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΗ ΑΤΡΟΦΙΑ ΣΤΗ
ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ ΚΑΤΑ ΠΛΑΚΑΣ»**

υπό

ΑΝΔΡΑΒΙΖΟΥ ΑΘΗΝΑΣ

ΕΙΔΙΚΕΥΟΜΕΝΗ ΝΕΥΡΟΛΟΓΟΣ

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των

απαιτήσεων για την απόκτηση του

Διδακτορικού Διπλώματος

Λάρισα, 2020

© 2020 ΑΝΔΡΑΒΙΖΟΥ ΑΘΗΝΑ

Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από το Τμήμα Ιατρικής της Σχολής Επιστημών Υγείας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας δεν υποδηλώνει αποδοχή των απόψεων του συγγραφέα (σύμφωνα με τις διατάξεις του άρθρου 202, παράγραφος 2 του Ν.5343/1932).

Εγκρίθηκε από τα Μέλη της Επταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής (13^η/22-07-2020 ΓΣ):

- 1^{ος} Εξεταστής
(Επιβλέπων)** **Δαρδιώτης Ευθύμιος**
Αναπληρωτής Καθηγητής, Τομέας Νευροεπιστημών και
Αισθητήριων Οργάνων, Τμήμα Νευρολογίας, Ιατρική Σχολή
Λάρισας
- 2^{ος} Εξεταστής** **Ευτυχία Καψαλάκη**
Καθηγήτρια Ακτινοδιαγνωστικής, Ιατρικού Τμήματος
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας
- 3^{ος} Εξεταστής** **Γεωργία Ξερομερησίου**
Επίκουρος Καθηγήτρια Νευρολογίας, Ιατρική Σχολή
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
- 4^{ος} Εξεταστής** **Τσιρώνη-Μαλίζου Ευαγγελή**
Καθηγήτρια Οφθαλμολογίας-Νευροοφθαλμολογίας, Ιατρική
Σχολή Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
- 5^{ος} Εξεταστής** **Σγάντζος Μάρκος**
Βαθμίδα, Αναπληρωτής Καθηγητής Ανατομίας - Ιστορίας της
Ιατρικής, Ιατρική Σχολή Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
- 6^{ος} Εξεταστής** **Λιάκος Παναγιώτης**
Αναπληρωτής Καθηγητής, Ιατρική Βιοχημεία, Ιατρική Σχολή
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
- 7^{ος} Εξεταστής** **Μπονώτης Κωνσταντίνος**
Επίκουρος Καθηγητής – Μόνιμος, Ψυχιατρική, Ιατρική Σχολή
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Ευχαριστώ τους καθηγητές μου στην Ιατρική Σχολή Λάρισας Δρ. Γεώργιο Χατζηγεωργίου, Δρ. Ευθύμιο Δαρδιώτη, και Δρ. Ευτυχία Καψαλάκη για την τιμή που μου έκαναν να αποτελούν την τριμελή συμβουλευτική επιτροπή της διδακτορικής μου διατριβής και για την εμπιστοσύνη που μου έδειξαν σε όλη της διάρκεια της εκπόνησης της. Ιδιαίτερα θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον επιβλέποντά μου, Δρ. Ευθύμιο Δαρδιώτη, Αναπληρωτή Καθηγητή Νευρολογίας, για την εμπιστοσύνη που μου έδειξε, την καθοδήγηση και ενίσχυση των επιστημονικών μου αναζητήσεων και την συνολική του υποστήριξη κατά τη διάρκεια της ερευνητικής διαδικασίας, από τη στιγμή που έγινα δεκτή ως Υποψήφια Διδάκτωρ μέχρι και σήμερα. Τον ευχαριστώ θερμά για την συμβολή του στην διαμόρφωση της επαγγελματικής μου ταυτότητας και για όσα μου δίδαξε σε επίπεδο ανθρωπίνων σχέσεων. Αποτελεί για μένα πρότυπο ανθρώπου και επιστήμονα.

Ιδιαίτερη ευγνωμοσύνη οφείλω στον Επίκουρο Καθηγητή Νευρολογίας του Πανεπιστημίου Κύπρου Δρ. Αρτέμιο Αρτεμιάδη, που μου δίδαξε την ογκομετρία της μαγνητικής απεικόνισης εγκεφάλου. Η παρούσα έρευνα δεν θα μπορούσε να εκπονηθεί χωρίς τις πολύτιμες υποδείξεις του, που υπήρξαν καθοριστικές για την αναβάθμιση και ολοκλήρωση της διατριβής. Επίσης, τον ευχαριστώ για την στατιστική ανάλυση του δείγματος, και την υποστήριξη του σε ολη τη διάρκεια της μελέτης από το 2014 μέχρι σήμερα. Επιπλέον, οφείλω να ευχαριστήσω θερμά τον Ακαδημαϊκό Υπότροφο του Κέντρου Πολλαπλής Σκλήρυνσης Θεσσαλονίκης Δρ. Χρήστο Μπακιρτζή, για τις πολύτιμες συμβουλές του, την εμπιστοσύνη και τους επικοδομητικούς διαλόγους στον τομέα της πολλαπλής σκλήρυνσης.

Ιδιαίτερες ευχαριστίες οφείλω στην Δρ. Κυράνα Τσαπκίνη, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Νευρολογίας στο Πανεπιστήμιο Johns Hopkins, για την καθοδήγηση και ενθάρρυνση των επαγγελματικών μου αναζητήσεων από τα πρώτα έτη φοίτησης μου στην Σχολή Ψυχολογίας του Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης (2001) μέχρι σήμερα. Ο γόνιμος και δημιουργικός τρόπος σκέψης της, αποτέλεσαν το έναυσμα για να ξεκινήσω το δικό μου ταξίδι στο μονοπάτι της έρευνας. Επίσης, την ευχαριστώ ολόθερμα για τις

πολύτιμες επισημάνσεις σε ότι αφορά την νευροψυχολογική εκτίμηση των ασθενών της διατριβής.

Τέλος, οφείλω ευγνωμοσύνη στους γονείς μου Γεώργιο και Αλεξάνδρα Ανδραβίζου, για την απέραντη αγάπη, εμπιστοσύνη και υποστήριξη, προς την επίτευξη των στόχων μου καθώς και στην πολυαγαπημένη μικρή μου αδερφή Ειρήνη, για τη μεγάλη κατανόηση και στήριξη, σε κάθε μου προσπάθεια. Η οικογένεια μου αποτελεί για μένα πρότυπο εντιμότητας, εργατικότητας, και πίστης στις πανανθρώπινες αξίες της ζωής.

Ανδραβίζου Αθηνά

ΣΥΝΤΟΜΟ ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ

ΒΑΣΙΚΕΣ ΣΠΟΥΔΕΣ

- 10/2014- σήμερα **Διδακτορική Διατριβή:**
Εγκεφαλική ατροφία και γνωστικές λειτουργίες στη Σκλήρυνση κατά Πλάκας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Νευρολογική Κλινική
Επιβλέπων Δρ. Ευθύμιος Δαρδιώτης
- 12/2011– 6/2015 **Πτυχίο Ιατρικής Σχολής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας,**
Βαθμός: 7.69 / 10 (Λιαν Καλώς)
- 9/2006 – 9/2007 **University College London, Birkbeck College**
Μεταπτυχιακό Δίπλωμα στην Γνωστική Νευροψυχολογία
Ειδίκευση: Ψυχομετρική εκτίμηση νευροαναπτυξιακών διαταραχών.
- 9/2001 – 6/2006 **Πτυχίο Ψυχολογίας**, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης
Βαθμός: 7.73/10

ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ

- 2/2018-9/2022 **Ειδικευόμενη Νευρολογίας**, Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης
«Ιπποκράτειο»
- 6/2018-10/2018 Εφημερεύον Ιατρός, Κλινική Νευρολογικών Νοσημάτων
«Μπαλντουμά»

5/2016-5/2017	Αγροτικός Ιατρός , Π. Π. Ι. Λιβαδίου Α, ΠΕΔΥ- Κ.Υ. Ελασσόνας
8/2015-5/2016	Εφημερεύον Ιατρός , Κέντρο Αποκατάστασης Animus, Λάρισα
2/2008-3/2010	Νευροψυχολόγος Γ' Ψυχιατρική Κλινική ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη (Πρόγραμμα STAGE) Νευροψυχολογική Αξιολόγηση (VOSP, LLT, Rey Figure, WAIS)
7/2008-2/2008	Ψυχολόγος Εθνικό Ίδρυμα Προστασίας Κωφών –Θεσσαλονίκη
10/2007-2/2008	Επόπτρια πρακτικής άσκησης εκπαιδευομένων Ι.Ε.Κ. Θέρμης, Τμήμα Προσχολικής Αγωγής Ημερήσιας Φροντίδας Παιδιών με Ειδικές Ανάγκες

ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΣΕ ΔΙΕΘΝΗ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ

Andravizou A, Dardiotis E, Artemiadis A, et al. Brain atrophy in multiple sclerosis: mechanisms, clinical relevance and treatment options. *Auto Immun Highlights*. 2019;10(1):7. Published 2019 Aug 10. doi:10.1186/s13317-019-0117-5

Andravizou A, Artemiadis A, Bakirtzis C, et al. Brain volume dynamics in multiple sclerosis. A case-control study. *Neurol Res*. 2019;41(10):936-942. doi:10.1080/01616412.2019.1637041

Andravizou A, Siokas V, Artemiadis A, et al. Clinically reliable cognitive decline in relapsing remitting multiple sclerosis: Is it the tip of the iceberg? [published online ahead of print, 2020 May 19]. *Neurol Res.* 2020;1-12. doi:10.1080/01616412.2020.1761175.

Dardiotis E, Arseniou S, Sokratous M, Zisis Tsouris, Vasileios Siokas, Alexios-Fotios A. Mentis, Michalopoulou A, **Andravizou A**. Dastamani M Paterakis K Bogdanos D Brotis A, Vitamin B12, folate, and homocysteine levels and multiple sclerosis: A meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord.* 2017;17:190-197. doi:10.1016/j.msard.2017.08.004

Dardiotis, E., Siokas, V., Sokratous, M., Tsouris, Z., Michalopoulou, A., **Andravizou, A.**, ... & Hadjigeorgiou, G. M. (2018). Genetic polymorphisms in amyotrophic lateral sclerosis: evidence for implication in detoxification pathways of environmental toxicants. *Environment international*, 116, 122-135.

Dardiotis, E., Nousia, A., Siokas, V., Tsouris, Z., **Andravizou, A.**, Mentis, A. F. A., ... & Nasios, G. (2018). Efficacy of computer-based cognitive training in neuropsychological performance of patients with multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Multiple sclerosis and related disorders*, 20, 58-66.

Bakirtzis, C, Nikolaidis, I,* Boziki, M.C.,* Artemiadis, A., **Andravizou, A.**....& Grigoriadis, N. Cognitive Fatigability is Independent of Subjective Cognitive Fatigue and Mood in Multiple Sclerosis, *Cogn Behav Neurol* 2020;33:113–121.

Andravizou A., Gliga T., Elsabbagh M. & Johnson M. (2008). Faces attract infants' attention in complex displays, *Annals of General Psychiatry* 2008, 7(Suppl 1):S276

Tsapkini, K., Feldman, L. B., Jarema, G & **Andravizou, A.** “Visual stem-allomorphy Influences inflectional but not derivational processing in Greek” *The Mental Lexicon*. 5th International Conference, October 11-13, 2006

ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΣΕ ΕΛΛΗΝΙΚΑ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ

Ανδραβίζου Α. (2012). Είναι η νευροψυχολογική εκπαίδευση κάτι περισσότερο από την πρακτική εξάσκηση των νοητικών δεξιοτήτων?, Γαληνός, 8, 256-259.

Ανδραβίζου Α. (2010). Πόσο αποτελεσματική είναι η παρέμβαση στην δυσλεξία; Είναι δυνατόν οι θεραπευτικές παρεμβάσεις σήμερα να καταστήσουν «φυσιολογικό» το μαθησιακό προφίλ του παιδιού;, Γαληνός, 6, 546-5

ΣΕΜΙΝΑΡΙΑ

- 11/2016 **Εφαρμοσμένη Ιατρική Στατιστική Μεθοδολογία**
Εντατικό σεμινάριο 16 ωρών, Α.Π.Θ. Σχολή Επιστημών Υγείας, Τμήμα Ιατρικής, Εργαστήριο Υγιεινής
- 1/2016 **ALS Provider course**
Europan Resuscitation Council, 5ετης πιστοποίηση
- 12/2008 Σεμινάριο Γνωστικής-Συμπεριφορικής Ψυχοθεραπείας (1ετος)
Ε.Ε.Ε.Σ. Παράρτημα Μακεδονίας
- 10/2010 Σεμινάριο Συστημικής Ψυχοθεραπείας (1 έτος) Κέντρο Υγείας Δυτικού Τομέα
(Σταυρούπολη)

ΞΕΝΕΣ ΓΛΩΣΣΕΣ

- Αγγλικά: Certificate of Proficiency in English (2005), University of Cambridge, Certificate
- of Proficiency in English (2005), University of Michigan
- Γερμανικά (Zertificat)
- Γαλλικά (επίπεδο A2)

- Ελληνική Νοηματική Γλώσσα (Β' Κύκλος) **Επάρκεια**

ΓΝΩΣΕΙΣ Η/Υ

- Microsoft Word, Excel, Internet, Power Point (ECDL),
- SPSS,
- Macintosh, E-Prime (presentation) program, Tobii eye-tracker, Clearview program, SuperCoder, Photoshop,
- FSL, Linux

ΑΔΕΙΑ ΟΔΗΓΗΣΗΣ

Β' Κατηγορίας

**«ΓΝΩΣΙΑΚΗ ΕΚΠΤΩΣΗ ΚΑΙ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΗ ΑΤΡΟΦΙΑ ΣΤΗ
ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ ΚΑΤΑ ΠΛΑΚΑΣ»**

Ανδραβίζου Αθηνά, MD, MSc

Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Τμήμα Ιατρικής, 2020

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

1. **Ευθύμιος Δαρδιώτης** Αναπληρωτής Καθηγητής Νευρολογίας, Τομέας Νευροεπιστημών και αισθητήριων οργάνων, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας (**Επιβλέπων**)
2. **Ευτυχία Καψαλάκη** Καθηγήτρια Ακτινοδιαγνωστικής, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας
3. **Γεωργία Ξερομερησίου** Επίκουρος Καθηγήτρια Νευρολογίας, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας

Περίληψη

Εισαγωγή

Σήμερα είναι ευρέως αποδεκτό ότι η γνωστική διαταραχή αποτελεί ένα από τα συνηθέστερα συμπτώματα της Σκλήρυνσης Κατά Πλάκας (ΣΚΠ). Ο εκτιμώμενος επιπολασμός των νοητικών ελλειμμάτων κυμαίνεται από 26 έως και 75% του συνόλου των ασθενών. Τα γνωστικά ελλείμματα μπορούν να εμφανιστούν νωρίς στη πορεία της νόσου και επηρεάζουν δραματικά την συνολική ποιότητα ζωής των ασθενών, ανεξάρτητα από την σωματική αναπηρία. Οι λειτουργίες που συνήθως πλήττονται είναι η μνήμη, η ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών, οι εκτελεστικές λειτουργίες και η προσοχή. Η ευφράδεια λόγου και η γενική νοημοσύνη δεν επηρεάζονται σημαντικά.

Την τελευταία δεκαετία, διάφοροι ογκομετρικοί δείκτες και νεότερες τεχνικές ανάλυσης της Μαγνητικής Τομογραφίας εγκεφάλου έχουν συσχετιστεί με τα γνωστικά ελλείμματα των ασθενών σε συγκεκριμένους γνωστικούς τομείς. Παρόλα αυτά, οι γνωστικές-απεικονιστικές συσχετίσεις παραμένουν ασαφείς τουλάχιστον σε ότι αφορά τα αρχικά στάδια της νόσου. Πληροφορίες σχετικές με τον ρυθμό της εγκεφαλικής ατροφίας, τόσο του συνόλου του εγκεφάλου όσο και των υποφλοιωδών δομών, και η συσχέτισή του με κλινικές παραμέτρους της ΣΚΠ, όπως οι γνωστικές διαταραχές ή η σωματική αναπηρία, συνεχίζουν να αποτελούν αντικείμενο μελέτης σε διαπολιτισμικό επίπεδο.

Σκοπός

Πρωταρχικός στόχος της παρούσας μελέτης είναι να διερευνηθεί η σχέση των ογκομετρικών δεικτών Μαγνητικής Τομογραφίας εγκεφάλου με τη νοητική δυσλειτουργία σε ασθενείς με την υποτροπιάζουσα μορφή της ΣΚΠ. Επιπρόσθετοι στόχοι αποτελούν ο προσδιορισμός του ετήσιου ρυθμού μείωσης εγκεφαλικού όγκου και η συσχέτιση των απεικονιστικών δεικτών με κλινικές, δημογραφικές και κοινωνικές παραμέτρους του δείγματος.

Δείγμα

Η διαχρονική μελέτη περιλαμβάνει 63 ασθενείς με υποτροπιάζουσα ΣΚΠ και 46 υγιείς μάρτυρες με αναλογία φύλου και ηλικίας. Οι μετρήσεις στο βασικό πληθυσμό

της μελέτης αφορούν κοινωνικούς και δημογραφικούς παράγοντες, κλινικά χαρακτηριστικά της νόσου, τον πλήρη νευροψυχολογικό έλεγχο, τη ψυχολογική κατάσταση, και τον απεικονιστικό έλεγχο μαγνητικής τομογραφίας εγκεφάλου με τη χρήση αυτοματοποιημένων τρισδιάστατων ογκομετρικών δεικτών του συνολικού εγκεφαλικού παρεγχύματος και των υποφλοιωδών δομών (μέθοδοι SIENAX και FIRST).

Αποτελέσματα

Οι ασθενείς παρουσίασαν σημαντικά χαμηλότερες επιδόσεις σχεδόν σε όλους τους γνωστικούς τομείς συγκριτικά με την ομάδα των υγιών μαρτύρων. Το ποσοστό των ασθενών που εκδήλωσαν κλινικά σημαντική επιδείνωση, κατά το χρόνο παρακολούθησης, σύμφωνα με τον Δείκτη Αξιόπιστης Μεταβολής (Reliable Change Index, RCI) στο σύνολο των γνωστικών δοκιμασιών κυμαίνονταν μεταξύ του 0% και του 7,94%. Οι ασθενείς εμφάνισαν σημαντικά χαμηλότερους όγκους εγκεφάλου, συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου, με πιο συχνή την υποφλοιώδη ατροφία των βασικών γαγγλίων του εγκεφάλου. Ο ετήσιος ρυθμός απώλειας εγκεφαλικού όγκου των ασθενών με υποτροπιάζουσα ΣΚΠ κυμαινόταν στο -0.92% ($\pm 1.64\%$), και η ατροφία ήταν κυρίως έκδηλη την πρώτη πενταετία από τη διάγνωση της ΣΚΠ. Επίσης, το εκπαιδευτικό επίπεδο είχε προστατευτικό ρόλο ως προς την ατροφία του δεξιού θαλάμου. Η ατροφία των βασικών γαγγλίων αποδείχθηκε σημαντικός προγνωστικός δείκτης για ελλείμματα που αφορούν τη λειτουργία της μνήμης, την προσοχή και την ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών. Αντιθέτως, η ατροφία του συνολικού εγκεφαλικού όγκου και η ατροφία της λευκής ουσίας συσχετίστηκαν με την μείωση των επιδόσεων των εκτελεστικών λειτουργιών.

Συμπέρασμα

Στα αρχικά στάδια της ΣΚΠ, η φαιά και η λευκή ουσία του εγκεφάλου συνεισφέρουν με αμοιβαίο τρόπο στην διαμόρφωση των νοητικών επιδόσεων των ασθενών. Για το λόγο αυτό, θεωρείται δύσκολο να μελετηθεί ο ξεχωριστός ρόλος των απεικονιστικών δεικτών στην διαμόρφωση των κλινικά έκδηλων γνωστικών ελλειμμάτων. Ανάμεσα στους απεικονιστικούς δείκτες ογκομετρίας (συνολικός όγκος εγκεφάλου, υποφλοιώδης ατροφία, ετήσιος ρυθμός μείωσης εγκεφαλικού όγκου), η υποφλοιώδης ατροφία αποτελεί τον καλύτερο προγνωστικό δείκτη για τις γνωστικές διαταραχές των αρχικών σταδίων της υποτροπιάζουσας ΣΚΠ.

Abstract

Background

Cognitive impairment (CI) is a common deficit of multiple sclerosis (MS), with prevalence rates ranging from 26 to 75%. It appears early in the disease course and affects dramatically the patient's quality of life, independently of physical disability. The cognitive domains mostly affected are cognitive speed processing, visuospatial abilities, learning and memory, executive functions (problem solving) and attention while language and general intelligence are not usually compromised. In the recently published literature, interesting associations between CI and new MRI (Magnetic Resonance Imaging) techniques have been documented, but the cognitive-radiological associations remain controversial in the early relapsing remitting multiple sclerosis (RRMS). Information associated with atrophy rates of whole brain and regional deep gray matter structures in early MS, and their role in disease monitoring, across various ethnic populations remain a topic of study.

Aim

The primary aim of this study was to investigate the relationship between specific MRI markers and cognitive decline in patients with RRMS. For the relapsing remitting MS group, the annual percentage brain volume annual changes (aPBVC, %) were also estimated. Correlates of the MRI markers with demographical and clinical characteristics were also explored.

Materials and Methods

This is a longitudinal study of 63 patients with relapsing-remitting MS and 46 age and gender matched healthy control subjects. Social-demographic and clinical data were obtained, and an extensive neuropsychological and global and regional MRI brain volume assessment was performed on both groups.

Results

The patient group has performed significantly worse than controls in the overwhelming majority of the neuropsychological tests at baseline. The percentage of patients attested with clinically meaningful cognitive decline based on the Reliable Change Index across cognitive tests ranged from only 0% to 7.94%. Patients showed

statistically significant volume reduction for all MRI measures compared to healthy controls, with subcortical structures showing the largest atrophy rates. The mean annualized percentage of brain volume change (aPBVC) was -0.92% ($\pm 1.64\%$) and was faster during the first five years after MS diagnosis. Also, the educational level predicted the rate of right thalamus atrophy. Subcortical atrophy predicted cognitive decline for the patients mainly in tasks that engaged processing speed, visuo-spatial memory and attention. However, executive functions were associated with global atrophy and WM volume loss.

Conclusion

Both gray and white brain matter atrophy contribute to neuropsychological deficits in multiple sclerosis. In early RRMS it is difficult to disentangle the specific contributions of global and regional atrophy to the impairment on specific domains / tasks. Regional volumetric changes are better than whole-brain atrophy and annualized percentage brain volume change at predicting cognitive dysfunction in relapsing remitting multiple sclerosis.

Περιεχόμενα

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ	19
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	21
1. Η ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ ΚΑΤΑ ΠΛΑΚΑΣ	21
1.1. ΓΕΝΙΚΑ	21
1.2. ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ	21
1.3. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ	24
1.4. ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΤΗΣ ΣΚΠ.....	27
1.5. ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΤΗΣ ΣΚΠ	29
1.6. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ	33
1.7. ΠΟΡΕΙΑ – ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΟΡΦΕΣ	34
1.8. ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΤΗΣ ΣΚΠ	37
1.9. ΠΡΟΓΝΩΣΗ	44
2. ΓΝΩΣΤΙΚΕΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΕΣ ΚΑΙ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ ΚΑΤΑ ΠΛΑΚΑΣ	45
2.1.ΕΙΣΑΓΩΓΗ	45
2.2. Ο ΤΥΠΟΣ ΤΗΣ ΓΝΩΣΤΙΚΗΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΗΣ ΣΤΗ ΣΚΠ	46
2.3. Η ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ ΤΗΣ ΓΝΩΣΤΙΚΗΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΗΣ ΣΤΗ ΣΚΠ	51
2.4. ΜΕΘΟΔΟΙ ΕΚΤΙΜΗΣΗΣ ΤΗΣ ΝΟΗΤΙΚΗΣ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ.....	55
2.5. Η ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΗ ΑΞΙΑ ΤΗΣ ΓΝΩΣΤΙΚΗΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΗΣ	58
2.6. ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΕΠΗΡΕΑΖΟΥΝ ΤΙΣ ΓΝΩΣΤΙΚΕΣ ΕΠΙΔΟΣΕΙΣ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ	60
2.7. ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΠΑΡΕΜΒΑΣΕΙΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΝΟΗΤΙΚΗ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ.....	64
3. ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΗ ΑΤΡΟΦΙΑ ΣΤΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ ΚΑΤΑ ΠΛΑΚΑΣ	66
3.1. ΟΡΙΣΜΟΣ ΤΗΣ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΗΣ ΑΤΡΟΦΙΑΣ.....	66
3.2. ΜΕΘΟΔΟΙ ΕΚΤΙΜΗΣΗΣ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΗΣ ΑΤΡΟΦΙΑΣ	67
3.3. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΣΥΣΧΕΤΙΣΕΙΣ ΤΗΣ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΗΣ ΑΤΡΟΦΙΑΣ	69
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	81
4. ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	81
5. ΜΕΘΟΔΟΙ	82
5.1. ΣΥΜΜΕΤΕΧΟΝΤΕΣ	82
5.2. Ο ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	83
5.3. ΜΕΤΡΗΣΕΙΣ	84
5.3.1.ΔΗΜΟΓΡΑΦΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ.....	84
5.3.2. ΝΕΥΡΟΨΥΧΟΛΟΓΙΚΕΣ (ΝΨ) ΔΟΚΙΜΑΣΙΕΣ	84
5.3.3. ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΕΣ ΜΕΤΡΗΣΕΙΣ (MAGNETIC REASONANCE IMAGING, MRI)	92
5.4. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ	96
6. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	98
6.1. ΠΕΡΙΓΡΑΦΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΤΟΥ ΔΕΙΓΜΑΤΟΣ	98
6.4. ΜΕΤΑΒΟΛΕΣ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΣΚΠ ΣΤΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΤΑ ΤΟ ΧΡΟΝΟΣ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗΣ.....	101
6.5. ΟΓΚΟΜΕΤΡΙΚΕΣ ΑΛΛΑΓΕΣ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΚΑΤΑ ΤΟ ΧΡΟΝΟ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗΣ.....	102
6.6. Η ΣΧΕΣΗ ΤΗΣ ΑΠΩΛΕΙΑΣ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟΥ ΟΓΚΟΥ ΜΕ ΑΛΛΕΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΥΣ ΣΤΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ.....	104
6.7. ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΤΩΝ ΓΝΩΣΤΙΚΩΝ ΕΠΙΔΟΣΕΩΝ ΑΝΑΜΕΣΑ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΥΓΙΕΙΣ	108
6.8. ΜΕΙΩΣΗ ΤΩΝ ΝΟΗΤΙΚΩΝ ΕΠΙΔΟΣΕΩΝ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΚΑΤΑ ΤΗ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ	115
6.9. Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΩΝ ΜΕΤΡΗΣΕΩΝ ΣΤΙΣ ΜΕΤΑΒΟΛΕΣ ΤΩΝ ΓΝΩΣΤΙΚΩΝ ΕΠΙΔΟΣΕΩΝ	116

8. ΣΥΖΗΤΗΣΗ	121
8.1. ΒΑΣΙΚΑ ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ.....	121
8.2. ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΤΩΝ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ ΜΕ ΆΛΛΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ.....	122
8.3. ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	129
8.4. ΤΕΛΙΚΑ ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΕΣ ΚΑΤΕΥΘΥΝΣΕΙΣ	130
9. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	132
ΕΙΚΟΝΑ 1:ΟΙ ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΟΡΦΕΣ ΤΗΣ ΣΚΠ.....	36
ΕΙΚΟΝΑ 2: ΒΑΡΥΤΗΤΑ ΤΩΝ ΝΟΗΤΙΚΩΝ ΔΙΑΤΑΡΑΧΩΝ ΣΤΗ ΣΚΠ.	52
ΕΙΚΟΝΑ 3: ΤΟ ΣΥΝΘΕΤΟ ΣΧΗΜΑ GEORGIA ΓΙΑ ΤΗ ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΟΠΤΙΚΟΧΩΡΙΚΗΣ ΙΚΑΝΟΤΗΤΑΣ.	88
ΕΙΚΟΝΑ 4: Ο ΔΙΑΧΩΡΙΣΜΟΣ ΤΟΥ «ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟΥ ΠΑΡΕΓΧΥΜΑΤΟΣ» (ΚΟΚΚΙΝΟ) ΟΠΩΣ ΕΚΤΙΜΑΤΑΙ ΜΕ ΤΗ ΜΕΘΟΔΟ SIENAX.	93
ΕΙΚΟΝΑ 5: Η ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ ΤΟΥ ΘΑΛΑΜΟΥ (ΠΡΑΣΙΝΟ), ΤΗΣ ΩΧΡΑΣ ΣΦΑΙΡΑΣ (ΜΠΛΕ), ΤΟΥ ΚΕΛΥΦΟΥΣ (ΡΟΖ) ΚΑΙ ΤΟΥ ΚΕΡΚΟΦΟΡΟΥ ΠΥΡΗΝΑ (ΓΑΛΑΖΙΟ), ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗ ΜΕΘΟΔΟ FIRST ΤΟΥ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΟΣ FMRIB.....	94
ΕΙΚΟΝΑ 6: Η ΜΕΙΩΣΗ ΤΟΥ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟΥ ΟΓΚΟΥ (ΜΠΛΕ), ΟΠΩΣ ΑΠΕΙΚΟΝΙΖΕΤΑΙ ΜΕ ΤΗ ΜΕΘΟΔΟ SIENA.	95
ΕΙΚΟΝΑ 7: ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΜΕΤΑΞΥ ΤΗΣ ΕΤΗΣΙΑΣ ΑΠΩΛΕΙΑΣ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟΥ ΟΓΚΟΥ, ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗ ΜΕΘΟΔΟ SIENA ΚΑΙ ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΝΟΣΟΥ ΣΤΗΝ ΥΠΟΤΡΟΠΙΑΖΟΥΣΑ ΣΚΠ.....	104
ΕΙΚΟΝΑ 8: ΟΙ ΑΠΟΛΥΤΕΣ ΤΙΜΕΣ ΣΤΗ ΔΙΑΦΟΡΑ ΤΩΝ ΕΠΙΔΟΣΕΩΝ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΚΑΙ ΤΩΝ ΥΓΙΩΝ ΜΑΡΤΥΡΩΝ ΣΕ ΟΛΕΣ ΤΙΣ ΝΕΥΡΟΨΥΧΟΛΟΓΙΚΕΣ ΔΟΚΙΜΑΣΙΕΣ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΕΙΣΟΔΟ ΤΟΥΣ ΣΤΗ ΜΕΛΕΤΗ.	110
ΕΙΚΟΝΑ 9: ΤΑ ΠΟΣΟΣΤΑ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΣΚΠ ΠΟΥ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΑΝ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΑ ΣΗΜΑΝΤΙΚΗ ΜΕΙΩΣΗ ΤΩΝ ΝΟΗΤΙΚΩΝ ΤΟΥΣ ΕΠΙΔΟΣΕΩΝ ΚΑΤΑ ΤΟ ΧΡΟΝΟ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗΣ, ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΟΝ ΔΕΙΚΤΗ ΑΞΙΟΠΙΣΤΗΣ ΑΛΛΑΓΗΣ (RELIABLE CHANGE INDEX, RCI).....	116
ΠΙΝΑΚΑΣ 1:ΤΥΠΟΙ ΤΩΝ ΑΠΟΜΥΕΛΙΝΩΤΙΚΩΝ ΕΣΤΙΩΝ ΣΤΗ ΣΚΠ	28
ΠΙΝΑΚΑΣ 2: ΤΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ McDONALDS 2010 ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΗΣ ΣΚΠ.....	38
ΠΙΝΑΚΑΣ 3. ΠΑΘΗΣΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΠΟΚΛΕΙΣΤΟΥΝ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΗΣ ΠΟΛΛΑΠΛΗΣ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗΣ.....	41
ΠΙΝΑΚΑΣ 4: ΟΙ ΚΟΚΚΙΝΕΣ ΣΗΜΑΙΕΣ (RED FLAGS) ΠΟΥ ΑΠΟΜΑΚΡΥΝΟΥΝ ΑΠΟ ΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΗΣ ΠΟΛΛΑΠΛΗΣ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗΣ. 43	
ΠΙΝΑΚΑΣ 5: ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΜΠΟΡΟΥΝ ΝΑ ΠΡΟΒΛΕΨΟΥΝ ΤΗΝ ΕΠΕΡΧΟΜΕΝΗ ΝΟΗΤΙΚΗ ΕΚΠΤΩΣΗ ΣΤΗ ΣΚΠ {BENEDICT, 2011 #14}.....	53
ΠΙΝΑΚΑΣ 6: ΜΕΘΟΔΟΙ ΕΚΤΙΜΗΣΗΣ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΗΣ ΑΤΡΟΦΙΑΣ.....	69
ΠΙΝΑΚΑΣ 7: ΜΕΛΕΤΕΣ ΤΗΣ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΗΣ ΑΤΡΟΦΙΑΣ ΚΑΙ ΤΩΝ ΓΝΩΣΤΙΚΩΝ ΔΙΑΤΑΡΑΧΩΝ ΣΤΗ ΣΚΠ.	74
ΠΙΝΑΚΑΣ 9: ΟΙ ΝΕΥΡΟΨΥΧΟΛΟΓΙΚΕΣ ΔΟΚΙΜΑΣΙΕΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ ΚΑΙ ΟΙ ΓΝΩΣΤΙΚΟΙ ΤΟΜΕΙΣ ΠΟΥ ΜΕΛΕΤΟΥΝ.	85
ΠΙΝΑΚΑΣ 10: ΔΗΜΟΓΡΑΦΙΚΑ ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΗΣ ΟΜΑΔΑΣ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΥΠΟΤΡΟΠΙΑΖΟΥΣΑ- ΔΙΑΛΕΙΠΟΥΣΑ ΜΟΡΦΗ ΤΗΣ ΣΚΠ [ΜΕΣΟΣ ΟΡΟΣ ± ΤΥΠΙΚΗ ΑΠΟΚΛΙΣΗ, (ΕΥΡΟΣ ΣΕ ΠΑΡΕΝΘΕΣΗ)].	98
ΠΙΝΑΚΑΣ 11: ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΕΙΣΟΔΟ ΣΤΗ ΜΕΛΕΤΗ.....	99
ΠΙΝΑΚΑΣ 12: ΟΓΚΟΜΕΤΡΙΚΕΣ ΔΙΑΦΟΡΕΣ ΤΗΣ MRI ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ ΜΕΤΑΞΥ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΥΠΟΤΡΟΠΙΑΖΟΥΣΑ ΣΚΠ ΚΑΙ ΤΩΝ ΥΓΙΩΝ ΜΑΡΤΥΡΩΝ.....	100
ΠΙΝΑΚΑΣ 13: ΔΗΜΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΤΑΒΟΛΕΣ ΤΗΣ ΟΜΑΔΑΣ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΚΑΤΑ ΤΟ ΧΡΟΝΟ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗΣ.	101
ΠΙΝΑΚΑΣ 14: ΟΓΚΟΜΕΤΡΙΚΕΣ ΜΕΤΑΒΟΛΕΣ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΣΚΠ ΚΑΤΑ ΤΟ ΧΡΟΝΙΚΟ ΔΙΑΣΤΗΜΑ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗΣ. ..	102
ΠΙΝΑΚΑΣ 15: Ο ΕΤΗΣΙΟΣ ΡΥΘΜΟΣ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΗΣ ΑΤΡΟΦΙΑΣ, ΩΣ ΚΑΤΗΓΟΡΙΚΗ ΜΕΤΑΒΛΗΤΗ, ΩΣ ΠΡΟΣ ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΝΟΣΟΥ.	105
ΠΙΝΑΚΑΣ 16. Η ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΟΥ ΕΤΗΣΙΟΥ ΡΥΘΜΟΥ ΑΠΩΛΕΙΑΣ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟΥ ΟΓΚΟΥ ΜΕ ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΚΑΙ ΔΗΜΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΥΣ ΤΟΥ ΔΕΙΓΜΑΤΟΣ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΥΠΟΤΡΟΠΙΑΖΟΥΣΑ ΣΚΠ.	106
ΠΙΝΑΚΑΣ 17: Ο ΕΤΗΣΙΟΣ ΡΥΘΜΟΣ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΗΣ ΑΤΡΟΦΙΑΣ, ΩΣ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΜΕΤΑΒΛΗΤΗ, ΚΑΙ Η ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΟΥ ΜΕ ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΚΑΙ ΔΗΜΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΥΣ ΤΟΥ ΔΕΙΓΜΑΤΟΣ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΥΠΟΤΡΟΠΙΑΖΟΥΣΑ ΣΚΠ.	106

ΠΙΝΑΚΑΣ 18: Ο ΕΤΗΣΙΟΣ ΡΥΘΜΟΣ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΗΣ ΑΤΡΟΦΙΑΣ, ΩΣ ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΜΕΤΑΒΛΗΤΗ, ΚΑΙ ΟΙ ΣΥΣΧΕΤΙΣΕΙΣ ΤΟΥ ΜΕ ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΚΑΙ ΔΗΜΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΥΣ ΤΟΥ ΔΕΙΓΜΑΤΟΣ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΥΠΟΤΡΟΠΙΑΖΟΥΣΑ ΣΚΠ.	107
ΠΙΝΑΚΑΣ 19: ΤΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΤΟΥ ΝΕΥΡΟΨΥΧΟΛΟΓΙΚΟΥ ΕΛΕΓΧΟΥ ΓΙΑ ΟΛΕΣ ΤΙΣ ΓΝΩΣΤΙΚΕΣ ΙΚΑΝΟΤΗΤΕΣ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΣΚΠ ΚΑΙ ΤΩΝ ΥΓΙΩΝ ΣΥΜΜΕΤΕΧΟΝΤΩΝ.	109
ΠΙΝΑΚΑΣ 20: ΟΓΚΟΜΕΤΡΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ ΚΑΙ ΟΙ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΑ ΣΗΜΑΝΤΙΚΕΣ ΣΥΣΧΕΤΙΣΕΙΣ ΜΕ ΤΗ ΜΕΙΩΣΗ ΤΩΝ ΝΟΗΤΙΚΩΝ ΕΠΙΔΟΣΕΩΝ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΚΑΤΑ ΤΟ ΧΡΟΝΟ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗΣ, ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗ ΜΕΘΟΔΟ ΤΩΝ ΜΙΚΤΩΝ ΓΡΑΜΜΙΚΩΝ ΜΟΝΤΕΛΩΝ (MIXED EFFECT MODELS, LME).....	117
ΠΙΝΑΚΑΣ 21: ΣΥΣΧΕΤΙΣΕΙΣ ΤΟΥ ΕΤΗΣΙΟΥ ΡΥΘΜΟΥ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΗΣ ΑΤΡΟΦΙΑΣ ΜΕ ΤΙΣ ΓΝΩΣΤΙΚΕΣ ΕΠΙΔΟΣΕΙΣ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΚΑΤΑ ΤΟ ΧΡΟΝΟ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗΣ.	118

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

ΕΛΛΗΝΙΚΕΣ

ΣΚΠ	:Σκλήρυνση κατά Πλάκας
ΜΤ	: Μαγνητική Τομογραφία
ΝΔ	:Νοητική Δυσλειτουργία
ΕΝΥ	: Εγκεφαλονωτιαίο υγρό
ΑΜΣ	:Ακτινολογικά Μεμονωμένο Σύνδρομο
ΚΜΣ	:Κλινικά Μεμονωμένο Σύνδρομο
ΚΝΣ	:Κεντρικό Νευρικό Σύστημα
ΝΨ	: Νευροψυχολογία
ΠΓΝΑ	: Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας
ΥΠ ΣΚΠ	: Υποτροπιάζουσα-Διαλείπουσα Σκλήρυνση κατά πλάκας
ΕΡΥ	: Ετήσιος Ρυθμός Υποτροπών
Δ	: Δεξιά
Α	: Αριστερά

ΑΓΓΛΙΚΕΣ

CI	: Cognitive Impairment
RRMS	: Relapsing Remitting Multiple Sclerosis
RCI	: Reliable Change Index
MRI	:Magnetic Resonance Imaging
aPBVC	: annualized Percentage of Brain Volume Change
EAE	: Experimental Allergic Encephalomyelitis
ACTH	: Adrenocorticotrophic hormone
HLA	:Human Leucocyte Antigen
EBV	:Epstein-Barr Virus
EDSS	:Expanded Disability Status Scale
HLA	:Human Leucocyte Antigen
MAG	:Myelin Associated Glycoprotein
MHC	:Major Histocompatibility Complex
MSFC	:Multiple Sclerosis Functional Composite
SIENA	:Structural Image Evaluation, using Normalisation of Atrophy
SIENAX	:Structural Image Evaluation, using Normalisation of Atrophy – cross sectional
SF	:Scaling Factor
NBV	:Normalized Brain Volume
NGMV	: Normalized Grey Matter Volume
NPGMV	: Normalized Peripheral Grey Matter Volume
NWMV	: Normalized White Matter Volume
BDI	: Beck Depression Inventory
MACFIMS	:Minimal Assessment of Cognitive Function in Multiple Sclerosis
PASAT	:Paced Auditory Serial Addition Test
SDMT	:Symbol Digit Modality Test
CVLT	:California Verbal Learning Test
SCWT	:Stroop TestColor–Word Interference Test
MCGCF	: Medical College Georgia Complex Figure
TMT	: Trail Making Test

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. Η Σκλήρυνση κατά πλάκας

1.1. Γενικά

Η σκλήρυνση κατά πλάκας (ΣΚΠ) ή πολλαπλή σκλήρυνση είναι η πιο συχνή φλεγμονώδης απομυελινωτική και νευροεκφυλιστική πάθηση του κεντρικού νευρικού συστήματος και διαγνώστηκε πρώτη φορά το 1849 [1]. Προσβάλει κυρίως νέους ενήλικες κατά την τρίτη και τέταρτη δεκαετία της ζωής, με σημαντικές κοινωνικό-οικονομικές και διαπροσωπικές επιπτώσεις. Κύριο χαρακτηριστικό της πάθησης είναι οι απομυελινωτικές βλάβες της λευκής ουσίας, η αξονική εκφύλιση και απομυελίνωση της φαιάς ουσίας, η απώλεια ολιγοδενδροκυττάρων και συνάψεων και η αύξηση των αστροκυττάρων. Χαρακτηρίζεται από μεγάλη κλινική ετερογένεια σε ότι αφορά την ηλικία έναρξης, την κλινική εικόνα, τη συχνότητα των ώσεων, την βαρύτητα των συμπτωμάτων και την πορεία της νόσου.

1.2. Ιστορική Αναδρομή

Η παλαιότερη αναφορά από ασθενή για συμπτωματολογία που πιθανόν παραπέμπει σε ΣΚΠ χρονολογείται τον 14^ο αιώνα, όπου μια Ολλανδή μοναχή, η Saint Lidwina, κατόπιν ατυχήματος, παρουσίασε σταδιακά δυσκολία βάδισης, διαταραχές όρασης και μούδιασμα στο πρόσωπο με σταδιακή επιδείνωση της υγείας της μέχρι τον θάνατο της [2].

Η πρώτη περιγραφή ασθενούς με ΣΚΠ περιγράφεται στις αρχές του 19^{ου} αιώνα από τον Sir Augustu D' Este, εγγονό του βασιλέως Γεωργίου του Γ', όπου ο ίδιος, κατόπιν στρεσογόνου συμβάντος, παρουσίασε διαταραχές όρασης (παροδική αμαύρωση), πάρεση κάτω άκρων, ακράτεια και άλλα συμπτώματα χαρακτηριστικά της νόσου. Πέθανε σε ηλικία περίπου 50 ετών, ψάχνοντας μάταια για μια θεραπεία της ασθένειάς του επί 2 δεκαετίες [2, 3].

Το 1883 ο παθολόγος Robert Carswell, ιατρικός εικονογράφος της εποχής, απεικόνισε μια «ιδιάζουσα» σπονδυλική στήλη που είχε δει κατά την διάρκεια μιας νεκροψίας, όπου στον υγιή νωτιαίο μυελό υπήρχαν διάσπαρτες κηλίδες αποχρωματισμένου και σκληρυντικού νευρικού ιστού. Περαιτέρω κλινικές συσχετίσεις δεν καταγράφηκαν, εκτός από το ότι ο ασθενής ήταν παράλυτος. Στη

συνέχεια, ο Γάλλος γιατρός Jean Cruveilhier δημοσίευσε εικόνες με βλάβες στην σπονδυλική στήλη αλλά και στον εγκέφαλο από 4 ασθενείς. Η μια περίπτωση αφορούσε μια γυναίκα 30 χρονών που έπασχε από προοδευτική παραπληγία με εξάρσεις και υφέσεις. Σε ότι αφορά την ονομασία της νόσου, προτού η ΣΚΠ αναγνωριστεί ως ξεχωριστή κλινική οντότητα, αναφέρεται στα ιατρικά κείμενα της εποχής ως «η νόσος των Γάλλων» (the French disease).

Η ΣΚΠ περιγράφηκε πρώτη φορά από τον Γάλλο νευρολόγο Jean-Martin Charcot (1825–1893), ο οποίος θεωρείται «πατέρας της νευρολογίας». Το 1868 ο Charcot, έδωσε στον κόσμο μια λεπτομερή περιγραφή, ορόσημο για την ασθένεια, και το πρώτο βιβλίο για τη ΣΚΠ δημοσιεύτηκε την επόμενη χρονιά. Ενώ εργαζόταν σε κάποιο νοσοκομείο στο Παρίσι, ο Charcot παρατήρησε ένα διαφορετικό είδος τρόμου, που συνοδευόταν από αλλοιώσεις ομιλίας και διαταραχές οφθαλμοκίνησης (*τριάδα του Charcot*). Ο Charcot παρατήρησε επίσης ελλείμματα στις γνωστικές λειτουργίες, περιγράφοντας τους ασθενείς του ως άτομα με «σημαντική εξασθένιση της μνήμης» και «αντιλήψεις που σχηματίζονται με αργό ρυθμό». Στην αυτοψία, οι ασθενείς του παρουσίασαν στο κεντρικό νευρικό σύστημα «πλάκες» ή ομαλές επιφάνειες που είχαν σκληρυνθεί. Έτσι, ο Charcot προχώρησε στη περιγραφή ορόσημο για τη νόσο και, βάση των εγκεφαλικών αλλοιώσεων που τη συνόδευαν, χρησιμοποίησε τον όρο 'la sclérose en plaques' ή σκλήρυνση κατά πλάκας. Πριν τον Charcot, η ΣΚΠ επανειλημμένα συγγεόταν με μια μορφή παράλυσης «paralysis agitans» (αργότερα γνωστή ως Νόσος Parkinson), η οποία αρχικά είχε περιγραφεί στην Αγγλία το 1817.

Τις τελευταίες δεκαετίες του 19^{ου} αιώνα, έγινε κατανοητό στην ιατρική κοινότητα ότι η ΣΚΠ αποτελεί ξεχωριστή νοσολογική οντότητα. Αρχικά, οι γνώσεις και θεραπείες των ειδικών περιορίστηκαν μόνο στην παρατήρηση, καθώς η επιστήμη της βιολογίας και οι τεχνολογίες δεν είχαν αναπτυχθεί αρκετά. Το 1878 ο Δρ Luis Ranvier ανακάλυψε την μυελίνη. Άλλοι ερευνητές αργότερα, το 1928, αναγνώρισαν και τα κύτταρα που την παράγουν, τα ολιγοδενδροκύτταρα, και διαπίστωσαν την σημασία της μυελίνης στην αγωγή των νευρικών ώσεων. Η πρώτη ιστολογική περιγραφή της νόσου πραγματοποιήθηκε το 1916 από τον Δρ James Dawson, που αναγνώρισε σε νέες βλάβες διήθηση από λεμφοκύτταρα, μακροφάγα, και πλασματοκύτταρα στον εγκέφαλο, τα οποία οδηγούσαν σε απομυελίνωση (περιαγγειακή φλεγμονή και καταστροφή μυελίνης).

Στις αρχές του 20^{ου} αιώνα άρχισαν να αναζητούνται αίτια εμφάνισης και πιθανές θεραπείες για τη νόσο. Μετά τον Α' Παγκόσμιο πόλεμο, η έρευνα έγινε πιο επισταμένη. Το 1922 εντοπίστηκαν μεταβολές στη σύνθεση του εγκεφαλονωτιαίου υγρού (ENY) σε ασθενείς με ΣΚΠ και παρατηρήθηκε η ανομοιογενής κατανομή της νόσου ανά τον κόσμο. Αρχικά, ενοχοποιήθηκε μια άγνωστη τοξίνη που μπορούσε να εισέλθει στο ΚΝΣ, αλλά κάτι τέτοιο δεν επαληθεύτηκε. Άλλο αίτιο θεωρήθηκαν οι κυκλοφορικές διαταραχές, γιατί παρατηρήθηκε ότι η ισχαιμία στον εγκέφαλο προκαλούσε παρόμοιες με την σκλήρυνση βλάβες στη μυελίνη. Έτσι, χρησιμοποιήθηκαν σαν φάρμακα τα αντιπηκτικά και αγγειοδιασταλτικά.

Το 1935 ο Αμερικάνος νευρολόγος Δρ Thomas Rivers πρότεινε το ζωικό μοντέλο της «πειραματικής αλλεργικής εγκεφαλομυελίτιδας – *Experimental Allergic Encephalomyelitis, EAE*) που χρησιμοποιείται ως το επικρατέστερο μέχρι σήμερα για την μελέτη της παθογένεσης, την φυσιολογία και τις θεραπευτικές παρεμβάσεις της νόσου [4]. Ο Rivers χρησιμοποίησε εγχύσεις μυελίνης στα πειραματόζωα, ώστε να διεγείρει το ανοσοποιητικό τους σύστημα εναντίον της δικής τους μυελίνης, προτείνοντας έτσι την αυτοάνοση φύση της νόσου, όπου η μυελίνη του ΚΝΣ γίνεται στόχος απαντήσεων του ανοσοποιητικού συστήματος. Ο Paster πρότεινε επίσης ένα ζωικό μοντέλο, που όμως δεν είχε την απήχηση του Rivers. Το 1946 ιδρύθηκε η πρώτη Διεθνής Κοινότητα Πολλαπλής Σκλήρυνσης και η ανάγκη για πιο αντικειμενική αξιολόγηση της νόσου.

Το 1948 ο ερευνητής Elvin Kabat ανακάλυψε διαφορές στην ηλεκτροφόρηση πρωτεϊνών του εγκεφαλονωτιαίου υγρού (ENY) σε ασθενείς με ΣΚΠ. Συγκεκριμένα, διαπίστωσε αυξημένη γ-σφαιρίνη και όρισε τα θεμέλια της εργαστηριακής διάγνωσης της νόσου. Η ΣΚΠ παρουσιάζει πλέον συγκεκριμένη γεωγραφική κατανομή και συναντάται πιο συχνά σε περιοχές βορειότερα του Ισημερινού.

Το 1955 ο Αμερικάνος John Kurtzke ανέπτυξε την Κλίμακα Κατάστασης Αναπηρίας -Disability Status Scale- για την εκτίμηση της σοβαρότητας των σωματικών συμπτωμάτων της νόσου. Η εξέλιξη αυτής - Expanded DSS- το 1983, αποτελεί μέχρι σήμερα την πρότυπη μέθοδο για την εκτίμηση της σωματικής αναπηρίας των ασθενών[5]. Την ίδια περίοδο (1960) πραγματοποιείται η πρώτη ολοκληρωμένη νευροψυχολογική εκτίμηση ασθενών με ΣΚΠ. Οι ερευνητές Ross & Reitan διαπίστωσαν ότι κάποιοι ασθενείς είχαν σημαντική δυσκολία σε δοκιμασίες που

αφορούν στην ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών και τον προσανατολισμό, αλλά διατηρούσαν άθικτη την ικανότητα ομιλίας.

Το 1970 δοκιμάστηκε πρώτη φορά από την ομάδα του Augustus Rose η αδρενοκορτικοτρόπος ορμόνη (AHT) για την θεραπεία των οξέων προσβολών. Επίσης, η αναγνώριση κάποιων περιστατικών με αργό λανθάνοντα ερπητοϊό σε ζώα και ανθρώπους οδήγησε την επιστημονική κοινότητα να επανεξετάσει το ενδεχόμενο της ιογενούς βάσης της ΣΚΠ. Έτσι, στις αρχές του 1980 οι επιστήμονες θεωρούν ότι η ΣΚΠ είναι μια αυτοάνοση διαταραχή που πιθανόν προκαλείται από ιική λοίμωξη.

Με τη πρόοδο της τεχνολογίας, το 1981, παράγονται οι πρώτες εικόνες Μαγνητικής τομογραφίας από τον εγκέφαλο ασθενούς με ΣΚΠ, φέροντας επανάσταση στη διάγνωση της νόσου, στην παρακολούθηση της πορείας, και την ανταπόκριση ή μη στη θεραπεία. Το 1993 εγκρίνεται στις ΗΠΑ η Ιντερφερόνη β- 1b (Betaseron) [2] για την μείωση της ταχύτητας επιδείνωσης σε περιπατητικούς ασθενείς με ΣΚΠ. Τρία χρόνια αργότερα εισάγεται στη κυκλοφορία το φάρμακο AVONEX (interferon β- 1a) και το Copaxone (Glatiramer acetate), τα οποία και αποτελούν θεραπείες 1^{ης} γραμμής για την ΣΚΠ μέχρι σήμερα.

1.3. Επιδημιολογία

Η ΣΚΠ είναι η συχνότερη νευρολογική διαταραχή. Σε πολλές χώρες αποτελεί την κυριότερη αιτιολογία μη τραυματικής αναπηρίας στη νεαρή και μέση ενήλικη ζωή, με σημαντικές επιπτώσεις σε ατομικό αλλά και σε κοινωνικό-οικονομικό επίπεδο [6]. Από το 2008 έχουν νοσήσει παγκοσμίως >1.000.000 νεαρά άτομα [7], εκ των οποίων οι μισοί βρίσκονται στην Ευρώπη [8, 9] και περίπου 10.000-12.000 άτομα στην Ελλάδα [10].

Στην Ευρώπη, η ετήσια επίπτωση της νόσου είναι κατά μέσο όρο 4.3 περιστατικά ανά 100,000 άτομα και ο μέσος επιπολασμός 83 άτομα ανά 100,000 κατοίκους, με μεγαλύτερους αριθμούς να σημειώνονται στις βορειότερες Ευρωπαϊκές χώρες [11]. Ο λόγος γυναίκες προς άνδρες ποικίλλει ανάμεσα σε χώρες και κυμαίνεται γύρω από ένα μέσο όρο του 2:1, ενώ η μέση ηλικία εμφάνισης της νόσου για την υποτροπιάζουσα μορφή είναι τα 35-64 έτη. Θετικό οικογενειακό ιστορικό εμφανίζει περίπου το 5-10% των ασθενών με μία μικρή μητρική επικράτηση [11].). Οι γυναίκες νοσούν κατά μέσο όρο 5 έτη νωρίτερα από τους άνδρες. Η πρωτοπαθής προϊούσα

μορφή εκδηλώνεται αργότερα, με μέση ηλικία έναρξης τα 40-44 έτη [12]. Σε ένα ποσοστό 0.3-0.4% η νόσος εκδηλώνεται πριν την ηλικία των 10 ετών [13] και σε ένα ποσοστό 7-10% μετά την ηλικία των 50 ετών. Σπάνια είναι η έναρξη της νόσου κατά την 6η ή 7η δεκαετία της ζωής (σχήμα 1) [12](McKay, Kwan et al. 2015).

Στις ΗΠΑ, ο επιπολασμός της νόσου είναι 149.2 ανά 100,000 κατοίκους με τις Ανατολικές Πολιτείες να σημειώνουν τον μεγαλύτερο επιπολασμό, ενώ ο μέσος όρος του λόγου γυναικών προς άντρες είναι περίπου 3.13:1 [14]. Στην Λατινική Αμερική, η ετήσια επίπτωση της νόσου είναι 0.15-1.9 περιστατικά ανά 100,000 άτομα και ο επιπολασμός 0.75-21.5 ανά 100,000 κατοίκους [15]. Στην Ασία, ο επιπολασμός της νόσου κυμαίνεται στο 0.77-5.80 ανά 100,000 κατοίκους, ο λόγος γυναικών προς άνδρες από 0.7-9.0:1 και η μέση ηλικία εμφάνισης της νόσου είναι τα 25.3-46.4 έτη [16]. Όσον αφορά τη Μέση Ανατολή και την Βόρεια Αφρική, ο επιπολασμός της νόσου κυμαίνεται στο 14.77-101.4 ανά 100,000 κατοίκους, ο λόγος γυναικών προς άνδρες είναι 0.8-4.3:1 και η μέση ηλικία εμφάνισης της νόσου τα 25.2-32.5 έτη [17].

Στην Ελλάδα αναφέρονται διαφορετικές τιμές επιπολασμού ανά γεωγραφικό διαμέρισμα: η κεντρική και νότια Ελλάδα παρουσιάζουν τις χαμηλότερες τιμές με περίπου 10 ασθενείς ανα 100.000 κατοίκους, ενώ η Θεσσαλονίκη παρουσιάζει υψηλότερες τιμές με 31 ασθενείς ανά 100.000 κατοίκους (Πολυκανδριώτη, Polikandrioti et al. 2006), τιμή που εντάσσεται ανάμεσα στις μεγαλύτερες στην Ευρώπη. Συνολικά, μελέτες κυρίως στην Δυτική χώρα από το 1984 μέχρι το 2006 δείχνουν μία αύξηση του επιπολασμού από 10.1/100,000 σε 119.61/100,000 και της επίπτωσης από 2.71/100,000 σε 10.73/100,000 [18].

Για πολλά χρόνια είχε τονισθεί ο ρόλος της απόστασης από τον Ισημερινό στην επιδημιολογία της νόσου. Συγκεκριμένα, βορειότερες χώρες έχουν διαπιστωθεί με αυξημένη επίπτωση και επιπολασμό σε σχέση με χώρες που βρίσκονται κοντά στον Ισημερινό. Παρόλα αυτά, αυτή η θεώρηση τείνει να εγκαταλειφτεί σε νεότερες αναλύσεις των επιδημιολογικών δεδομένων μετά το 1980, κυρίως λόγω αύξησης της επίπτωσης στις περιοχές με χαμηλή συχνότητα ΣΚΠ, όπως η Μεσόγειος και η Ν. Γαλλία [19]. Σύμφωνα με τους Koch-Henriksen και συναδέλφους του (2010), πιο σημαντικός παράγοντας είναι η τοποθεσία παρά το γεωγραφικό πλάτος [20].

Επίσης, τις τελευταίες δεκαετίες υπάρχει σημαντική αύξηση του ποσοστού ΣΚΠ στις νεαρές γυναίκες σε παγκόσμιο επίπεδο (από 1,9 σχεδόν 3%), το οποίο δεν

μπορεί να αποδοθεί σε μεταβολές ενδοκρινών ή προδιαθεσικών παραγόντων. Το γεγονός αυτό μάλλον οφείλεται σε μεταβολές στον τρόπο ζωής των γυναικών στη σύγχρονη κοινωνία, που περιλαμβάνουν αυξημένα ποσοστά καπνίσματος, παχυσαρκία, εργασία κατά τις νυχτερινές ώρες, αλλαγές στην αναπαραγωγική συμπεριφορά, τεκνοποίηση σε μεγάλη ηλικία [21]. Είναι ενδιαφέρον ότι σε μελέτες μεταναστών έχει βρεθεί ότι η μετανάστευση μεταξύ χωρών με διαφορετικό κίνδυνο εμφάνισης της νόσου προκαλεί αντίστοιχη αλλαγή του κινδύνου μόνο όταν αυτή συμβαίνει σε μικρές ηλικίες των 15-20 ετών [22, 23].

Όσο αφορά τους παράγοντες κινδύνου, εκείνοι που έχουν αναδειχθεί ως ιδιαίτερα σημαντικοί είναι συνοπτικά οι εξής: το κάπνισμα, η έκθεση στον ιό Epstein-Barr virus (EBV) σε μεγάλη ηλικία σε συνδυασμό με μικρό βαθμό έκθεσης σε μικροβιακά αντιγόνα και ιούς σε μικρή ηλικία («η υπόθεση της υγιεινής»), και η έλλειψη βιταμίνης D / χαμηλή έκθεση στον ήλιο (χαμηλά επίπεδα της 25-υδροξυβιταμίνης D3) σε συνδυασμό μάλιστα με την παρουσία του HLA-DRB1*1501 απλότυπου από την περίοδο της κύησης μέχρι τη γέννηση και την ενηλικίωση του ατόμου, ο γενετικός απλότυπος HLA-DRB1*1501-DRB5*0101 με προσθετική επίδραση των ορολογικών εξετάσεων (IgG anti EBNA αντισώματα) για τον ιό EBV, και η παρουσία του απλότυπου HLA-DRB1*1501 απουσία του HLA-A*02 σε συνδυασμό με την εφηβική παχυσαρκία, ιδιαίτερα στο γυναικείο φύλο [24-26]. Πλήθος πολυμορφισμών απλού νουκλεοτιδίου (SNPs) έχει συνδεθεί επίσης με τη νόσο και αφορούν γονίδια κυρίως ιντερλευκινών (π.χ. α άλυσος των υποδοχέων της IL2, η IL7 κ.α.) και κυτοκινών (π.χ. TNFα, heat shock proteins, FOXP3 κ.α.) [27, 28]. Από τους περιβαλλοντικούς παράγοντες κινδύνου, τόσο για την έναρξη της νόσου όσο και για τις υποτροπές, το στρες αποτελεί επίσης σημαντικό αναδυόμενο παράγοντα [29]. Από την άλλη πλευρά, η μάσηση φύλλων καπνού, η κατανάλωση μεγάλων ποσοτήτων καφεΐνης, η εξωστρέφεια, η κατάχρηση αλκοόλ, η λοίμωξη από κυτταρομεγαλοϊό (CMV) [30] φαίνεται να λειτουργούν προστατευτικά στη διεργασία της νόσου.

Τα ποσοστά οικογενειακής κληρονομικότητας που έχουν βρεθεί σε πρόσφατη μετα-ανάλυση είναι τα εξής: μονοζυγωτικά δίδυμα κορίτσια 16.3%, μονοζυγωτικά δίδυμα αγόρια 8.9%, διζυγωτικά δίδυμα κορίτσια 4.7%, διζυγωτικά δίδυμα αγόρια 4.1%, αδέρφια ίδιου φύλου 4.6%, αδέρφια διαφορετικού φύλου 3.2%, αδέρφια και των 2 φύλων 2.18%, γονέας 1.42%, τέκνο 0.63%, 2ου και 3ου βαθμού συγγενής <1% [31, 32]. Η συχνότητα σε συζύγους ή υιοθετημένα μέλη στην οικογένεια δεν διαφέρει από

αυτή του γενικού πληθυσμού που είναι 1-3% [32]. Η συμμετοχή του συστήματος του ανθρώπινου αντιγόνου λευκοκυττάρων (Human Leucocyte Antigen, HLA) στη γενετική προδιάθεση στη νόσο είναι περίπου 18% [31]. Σε μία ακόμη μετα-ανάλυση των μελετών σε δίδυμους βρέθηκε ότι η γενετική κληρονομικότητα συνολικά συμβάλει κατά 40-60%, το περιβάλλον κατά 29% και η γενετική και το περιβάλλον μαζί κατά 10-30% στην προδιάθεση της νόσου [33].

1.4. Παθολογική ανατομία της ΣΚΠ

Τα χαρακτηριστικά μακροσκοπικά ιστολογικά ευρήματα της νόσου είναι οι απομυελινωτικές εστίες ή σκληρυντικές πλάκες, που βρίσκονται διάσπαρτες στη λευκή ουσία του ΚΝΣ. Μικροσκοπικά, οι πλάκες ή εστίες της νόσου χαρακτηρίζονται από έντονη λεμφοκυτταρική διήθηση και αυξημένη έκφραση των MHC αντιγόνων ιστοσυμβατότητας τύπου I και II, βλάβη των ολιγοδενδροκυττάρων, καταστροφή της θήκης μυελίνης (απομυελίνωση), αξονική βλάβη, ενεργοποίηση της μικρογλοίας, υπερτροφία αστροκυττάρων [34].

Οι ενεργείς εστίες ή πλάκες χαρακτηρίζονται από μεγάλη ετερογένεια όσον αφορά την παθολογική ανατομική τους εικόνα και έχουν περιγραφεί τέσσερις τύποι βλαβών (πίνακας 1). [35]. Πιο συχνά παρατηρείται το πρότυπο II, όπου χαρακτηριστική είναι η εναπόθεση αντισωμάτων και συμπληρώματος και το πρότυπο III, όπου χαρακτηριστική είναι η ενεργοποίηση της μικρογλοίας και η εκτεταμένη καταστροφή των ολιγοδενδροκυττάρων [36]. Ακόμα δεν είναι γνωστό εάν ο τύπος των εστιών μένει σταθερός [37] ή μεταβάλλεται στην πορεία της νόσου [38]. Η ετερογένεια στη σύνθεση των εστιών αντανακλά ενδεχομένως διαφορετικούς ανοσολογικούς μηχανισμούς απομυελίνωσης (αυτοάνοση αντίδραση, *in situ* αντιγονικός ερεθισμός του ανοσοποιητικού), αλλά και διαφορετική ευαισθησία των ατόμων στην καταστροφή των ιστών [39].

Οι οξείες ενεργείς εστίες χαρακτηρίζονται από πλειοκυττάρωση ανοσολογικών κυττάρων, φαγοκυττάρωση μυελίνης από μακροφάγα (myelin debris), και διάχυτη έκφραση των MHC (Major Histocompatibility Complex) τάξης II μορίων από τα μικρογλοιακά κύτταρα. Στις χρόνιες ενεργείς πλάκες, ενεργός απομυελίνωση παρατηρείται μόνο στην περιφέρεια της πλάκας (πλειοκυττάρωση, θραύσματα μυελίνης εντός των μακροφάγων, αυξημένη έκφραση MHC-II από τη γλοία). Οι

χρόνιες ανενεργείς πλάκες είναι υποκυτταρικές βλάβες, στις οποίες επικρατεί η εκτεταμένη απομυελίνωση και η (αντιδραστική) αστρογλοιακή ουλή [40].

Παράλληλα, οι φυσιολογικά εμφανιζόμενες λευκή και φαιά ουσία, οι οποίες είναι ελεύθερες πλακών, εμφανίζουν και αυτές αλλαγές, όπως η διάχυτη φλεγμονή, η απώλεια αξόνων, η ενεργοποίηση μικρογλοίας και αστρογλοιακών κυττάρων που μόλις μερικώς σχετίζονται με τις γειτνιάζουσες πλάκες απομυελίνωσης [38]. Σε όλα τα στάδια της νόσου παρατηρούνται σκaiώδεις πλάκες (shadow plaques), που είναι περιοχές με νευράξονες με λεπτό έλυτρο μυελίνης και αντιπροσωπεύουν ιστολογικά τις προσπάθειες ατελούς επαναμυελίνωσης (Phineas 2001).

Πίνακας 1: Τύποι των απομυελινωτικών εστιών στη ΣΚΠ

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

1.5. Παθογένεια της ΣΚΠ

Η παθογένεια της νόσου είναι πολυπαραγοντική και περιλαμβάνει γενετική προδιάθεση, αυτοανοσία, νευροεκφυλιστικούς μηχανισμούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες. Η εμπλοκή του ανοσολογικού συστήματος είναι πολύ σημαντική τόσο στην έναρξη όσο και στην πορεία της νόσου, αν και έχει διατυπωθεί η άποψη ότι μπορεί να προηγείται μία μη ανοσομεσολαβούμενη καταστροφή κυττάρων (κυρίως ολιγοδενδροκυττάρων) του ΚΝΣ [41]. Το κύριο χαρακτηριστικό είναι οι εστίες ή πλάκες απομυελίνωσης που είναι διάσπαρτες στη λευκή ουσία τους ΚΝΣ.

Στο μηχανισμό της φλεγμονής στο ΚΝΣ συμμετέχουν σχεδόν όλοι οι τύποι των κυττάρων του ανοσολογικού συστήματος CD4+ Th1 και Th2 βοηθητικά T-λεμφοκύτταρα, CD8+ T-λεμφοκύτταρα, CD4+CD25+ T-reg λεμφοκύτταρα, Th17 λεμφοκύτταρα, γδ-T λεμφοκύτταρα, τα κύτταρα φυσικοί φονείς (NK cells) και τα B-λεμφοκύτταρα, ακόμα και τα μαστοκύτταρα, τα ουδετερόφιλα και τα μακροφάγα [42].

Σύμφωνα με κλασική θεώρηση [35{Weissert, 2013 #40}], οι απομυελινωτικές εστίες ή βλάβες προκαλούνται από ανοσολογικούς μηχανισμούς που ξεκινούν από την περιφέρεια, συγκεκριμένα στο λεμφικό σύστημα, με την αναγνώριση άγνωστων μέχρι στιγμής αντιγόνων από τα αυτοδραστικά T-λεμφοκύτταρα. Τα ενεργοποιημένα T-λεμφοκύτταρα διαπερνούν τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό (ΑΕΦ) και εισέρχονται στο ΚΝΣ. Εκεί αναγνωρίζουν μυελινικά και μη μυελινικά αντιγόνα, μέσω των αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων (π.χ. ενδοθηλιακά, μακροφάγα, αστροκύτταρα κ.α.) με τη βοήθεια των μορίων του μείζονος συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας MHC τάξης I και II, και δημιουργείται μια καταστροφική φλεγμονώδης αλληλουχία με τελικό αποτέλεσμα τις εστίες απομυελίνωσης.

Οι κύριοι παράγοντες της φλεγμονής είναι τα T- βοηθητικά λεμφοκύτταρα (TH1), ενώ τελευταία αναγνωρίζεται εξίσου σημαντικός ο ρόλος των B λεμφοκυττάρων [43]. Στην περιφέρεια, τα B λεμφοκύτταρα εμπλέκονται ως αντιγονοπαρουσιαστικά στην αρχική ενεργοποίηση των CD4 T cells. Επιπλέον,

αποτελούν σημαντική πηγή προ-φλεγμονωδών και αντι-φλεγμονωδών κυτοκινών (IL - 6 μεταξύ άλλων), προωθώντας έτσι κάθε είδους ανοσολογική διεργασία (οδηγούμενη από Th1, Th2, Th 17 κύτταρα), που χαρακτηρίζει την οξεία φάση της φλεγμονής στην ΣΚΠ. Επιπλέον, η ανίχνευση χυμοκίνων (CXCL13) και παραγόντων επιβίωσης (BAFF and APRIL) στο ENY ασθενών με ΣΚΠ, ευνοεί τον σχηματισμό (λεμφοζιδιακού τύπου) θυλάκων στη χοριοειδή μήνιγγα, στην προοδευτική μορφή αλλά και στα αρχικά στάδια της υποτροπιάζουσας ΣΚΠ [44]. Επομένως, τα T και B λεμφοκύτταρα ενδεχομένως διαδραματίζουν ισάξιο ρόλο στην ανοσοπαθολογία της ΣΚΠ [43].

Εστίες εμφανίζονται όχι μόνο στη λευκή ουσία του εγκεφάλου αλλά και στη γαία ουσία και είναι 3 ειδών: ι) φλοιϊκές-υποφλοιώδεις, ιι) φλοιϊκές και ιιι) υποχοριοειδικές με συμμετοχή της χοριοειδούς μήνιγγας, κυρίως στις προοδευτικές μορφές της νόσου [38]. Ιδιαίτερο ρόλο στις φλοιϊκές-υποφλοιώδεις και φλοιϊκές εστίες παίζουν τα T-λεμφοκύτταρα και το αγγειογενές οίδημα στις αρχικές φάσεις της νόσου, ενώ για τις υποχοριοειδικές εστίες, οι θύλακες των B-λεμφοκυττάρων της χοριοειδούς μήνιγγας [34, 38].

Τα ενεργοποιημένα B και T λεμφοκύτταρα και τα ενδογενή μακροφάγα απελευθερώνουν μεγάλες συγκεντρώσεις προ-φλεγμονωδών κυτοκινών (π.χ. TNFα, INFγ), πρωτεολυτικά ένζυμα (π.χ. περφορίνη) και ελεύθερες ρίζες (νιτρικό οξείδιο, γλουταμινικό). Αυτά μπορούν να προκαλέσουν άμεση ιστική βλάβη, αρχικά των ολιγοδενδροκυττάρων και δευτερευόντως των νευρώνων με τους άξονές τους [45]. Η απώλεια νευρώνων ποικίλει από πλάκα σε πλάκα, από 6 έως 80 % [46-48] και το ποσοστό σχετίζεται άμεσα με τον αριθμό των ανοσολογικών κυττάρων της πλάκας [49].

Οι νευράξονες είναι πιο ευάλωτοι στους διαμεσολαβητές της φλεγμονής λόγω του σχήματος και της δομής τους, συγκριτικά με τους δένδριτες και τα κυτταρικά σώματα των νευρώνων [50], ενώ κυρίως προσβάλλονται οι λεπτοί νευράξονες (<2.5μm σε διάμετρο) [51, 52]. Η βλάβη των αξόνων μπορεί να είναι άμεση στα πλαίσια της φλεγμονώδους αντίδρασης (TNFα, INFγ, γλουταμινικό, NO), ή δευτεροπαθής λόγω της απώλειας προ- ή μετα-συναπτικών συνδέσεων (οπισθόδρομη / βαλλιερική εκφύλιση) σε περιοχές απομακρυσμένες από τις εστίες απομυελίνωσης [50].

Ταυτόχρονα με την αυτοάνοση φλεγμονή και το οίδημα, φαίνεται ότι επιτελούνται νευροεκφυλιστικές διεργασίες από τα αρχικά ακόμη στάδια της νόσου,

που είναι ανεξάρτητες από τον μηχανισμό της φλεγμονής. Οι παρακάτω νευροεκφυλιστικοί μηχανισμοί αφορούν τόσο την άμεση όσο και τη δευτερογενή (λόγω της φλεγμονής) αξονική βλάβη.

Νευροεκφυλιστικοί μηχανισμοί

1. Διαταραχή της ιοντικής ισορροπίας των νευρώνων

Λίγες εβδομάδες μετά την απομυελίνωση παρατηρούνται αντισταθμιστικές αλλαγές στους μεσοκομβικούς διάυλους νατρίου, που παροδικά αντισταθμίζουν την ταχύτητα αγωγής των ώσεων, άλλα μακροπρόθεσμα οδηγούν σε ενεργειακό έλλειμμα και κυτταρικό θάνατο [53]. Συχνά παρατηρούνται η αυξημένη έκφραση των διαύλων νατρίου, η παραγωγή δυσλειτουργικών μορφών (π.χ. οι διάυλοι $Na_v1.6$) [54], αλλοιώσεις των μεσο-κομβικών (Caspr) και παρα-κομβικών ($K_v1.2$) πρωτεϊνών [55], τόσο στις οξείες απομυελινωτικές εστίες, αλλά και την φυσιολογικά απεικονιζόμενη λευκή (Normal Appearing White Matter) και φαιά ουσία του εγκεφάλου. Οι αλλοιώσεις των διαύλων νατρίου προκαλούν αλλαγές στην ιοντική ισορροπία των νευρώνων και οδηγούν στην ενδοκυττάρια συσσώρευση ασβεστίου. Το αποτέλεσμα είναι η διαταραχή της φυσιολογικής λειτουργίας των νευρώνων, και εν τέλει η καταστροφή και εκφύλιση των αξόνων (εγκεφαλική ατροφία), ειδικά στις προοδευτικές μορφές της ΣΚΠ [49].

2. Η δυσλειτουργία των μιτοχονδρίων

Στην οξεία φάση της φλεγμονής έχουν περιγραφεί η δυσλειτουργία της μιτοχονδριακής NADH (nicotinamide adenine dinucleotide-hydrogen) οξειδάσης [56] αλλά και του συμπλέγματος IV (COX I) στους άξονες των νευρώνων, στα ολιγοδενδροκύτταρα και στα αστροκύτταρα [52]. Στις χρόνιες ανενεργείς πλάκες, η διαταραχή της ιοντικής ισορροπίας και οι επακόλουθες αυξημένες ενεργειακές απαιτήσεις των νευρώνων οδηγούν σε διαταραχή της δομής και λειτουργίας των μιτοχονδρίων [57, 58], φαινόμενο που μερικώς αποκαθίσταται στις προσπάθειες επαναμυελίνωσης των αξόνων [59]. Αλλοιώσεις του μιτοχονδριακού DNA (mtDNA) έχουν επίσης περιγραφεί στη φαιά ουσία, κυρίως στη δευτεροπαθώς προϊούσα ΣΚΠ [60] αλλά και στην υποτροπιάζουσα μορφή [61]. Επιπλέον, διαταραχές στην εσωτερική μεμβράνη των μιτοχονδρίων και στην αναπνευστική αλυσίδα έχουν περιγραφεί σε διάσπαρτους νευρώνες της υποφλοιώδους λευκής ουσίας, οδηγώντας σε διάχυτη αξονική βλάβη εν απουσία στοιχείων φλεγμονής [60]. Στα

ολιγοδενδροκύτταρα, η βλάβη των μιτοχονδρίων οδηγεί σε απόπτωση, κυτταρικό θάνατο και απομυελίνωση. Τα προγονικά κύτταρα των ολιγοδενδροκυττάρων επίσης επηρεάζονται, κυρίως ως προς την ικανότητα τους να διαφοροποιηθούν και να παράγουν μυελίνη [48]. Συμπερασματικά, η δυσλειτουργία των μιτοχονδρίων στους νευρώνες και τη γλοία είναι σημαντικός νευροεκφυλιστικός παράγοντας στη ΣΚΠ, όπως και σε άλλα νευρολογικά νοσήματα, αμιγώς νευροεκφυλιστικά, όπως η νόσος Alzheimer και η νόσος Parkinson [58, 62].

3. Η διαταραχή στο ισοζύγιο του σιδήρου

Στο ΚΝΣ ο σίδηρος βρίσκεται αποθηκευμένος κυρίως στα ολιγοδενδροκύτταρα, συνδεδεμένος με την φερριτίνη. Υπό συνθήκες φλεγμονής, μετά την καταστροφή των ολιγοδενδροκυττάρων, ο σίδηρος στην ελεύθερη του μορφή $[Fe^{2+}]$ απελευθερώνεται στο εξωκυττάριο περιβάλλον και αποτελεί πηγή για το σχηματισμό ελεύθερων ριζών οξυγόνου, που οδηγεί σε οξειδωτικό στρες (Fenton reaction: $Fe^{2+} + H_2O_2 = Fe^{3+} + OH \cdot + OH^-$) [48]. Επίσης, απελευθέρωση σιδήρου παρατηρείται από τα ενεργοποιημένα μικρογλοιακά μετά την απόπτωση τους. Η μαγνητική τομογραφία (Magnetic Resonance Imaging) έχει μεγάλη ακρίβεια στην ανάδειξη και ποσοτικοποίηση της σιδήρωσης στον εγκέφαλο [63]. Διάσπαρτες εστίες χαμηλής έντασης σήματος (υπόπυκνες βλάβες) στις T2 ακολουθίες ανευρίσκονται συχνά στη ΣΚΠ, στο φλοιό αλλά και σε υποφλοιώδεις δομές στο θάλαμο, το κέλυφος και τον οδοντωτό πυρήνα [64-66] και τις εστίες απομυελίνωσης [67]. Σημειώνεται ότι οι υπόπυκνες T2 εστίες έχουν συσχετιστεί με πρόωμη εγκεφαλική ατροφία και αξονική βλάβη [66]. Επιπλέον, στις προοδευτικές μορφές της ΣΚΠ παρατηρείται μείωση της συγκέντρωσης σιδήρου στην φυσιολογικώς απεικονιζόμενη λευκή ουσία του εγκεφάλου (NAWM) [68]. Επειδή ο σίδηρος είναι σημαντικό στοιχείο για την παραγωγή μυελίνης και την αναγέννηση των νευρώνων, η μείωση της συγκέντρωσής του στην φυσιολογικώς απεικονιζόμενη λευκή ουσία θεωρείται ένδειξη μειωμένης επαναμυελίνωσης και ως εκ τούτου δείκτης διάχυτης ατροφίας του ΚΝΣ.

4. Η τοξικότητα του γλουταμινικού οξέος

Τα επίπεδα του γλουταμινικού οξέος είναι αυξημένα στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό των ασθενών με ΣΚΠ [69], στο κέντρο των ενεργών πλακών κατά την οξεία φάση της νόσου και στην περιφέρεια των χρόνιων ενεργών πλακών [70], όπως και στην φυσιολογικώς απεικονιζόμενη λευκή ουσία του εγκεφάλου [71, 72]. Δύο παράγοντες

παίζουν ρόλο για την αύξηση του γλουταμινικού: η αυξημένη παραγωγή του από τα ενεργοποιημένα μικρογλοιακά κύτταρα και τα λεμφοκύτταρα και η μειωμένη απορρόφησή του από τα αστροκύτταρα [72]. Υψηλές συγκεντρώσεις γλουταμινικού οξέος οδηγούν σε αυξημένη ενεργοποίηση των NMDA (N-methyl-D-aspartate) και AMPA (α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid) υποδοχέων [73], που είναι ιδιαίτερος διαπερατοί ως προς το ασβέστιο και το νάτριο. Το αποτέλεσμα είναι η αύξηση των ενδοκυττάρων συγκεντρώσεων ασβεστίου, που είναι τοξικό για τους νευρώνες και τα ολιγοδενδροκύτταρα, και οδηγεί εν τέλει στην απόπτωση και τον κυτταρικό θάνατο.

Συνοψίζοντας, μέχρι σήμερα έχει γίνει σημαντική πρόοδος στη κατανόηση των μηχανισμών που εμπλέκονται στη παθοφυσιολογία της ΣΚΠ. Φλεγμονώδεις και νευροεκφυλιστικές διαδικασίες συνυπάρχουν ήδη από τα αρχικά στάδια της νόσου. Στα αρχικά στάδια επικρατεί η αυτοάνοση φλεγμονή και η εξ αυτής (δευτερογενής) αξονική βλάβη. Με τη χρονιότητα της νόσου, το φλεγμονώδες στοιχείο περιορίζεται εντός του ΚΝΣ, με τον σχηματισμό έκτοπου λεμφικού ιστού εντός του εγκεφαλικού παρεγχύματος που συντηρεί μια διαρκή και ήπιας έντασης τοπική φλεγμονή. Στην αξονική βλάβη, ως συνέπεια της φλεγμονής, προστίθενται οι παραπάνω νευροεκφυλιστικοί μηχανισμοί, με αποτέλεσμα την συνεχιζόμενη αξονική βλάβη και νευροεκφύλιση και την κλινικώς έκδηλη και προοδευτικά επιδεινούμενη αναπηρία στον ασθενή.

1.6. Κλινικές εκδηλώσεις

Η ΣΚΠ προκαλεί συμπτώματα και νευρολογικά σημεία σχεδόν από όλα τα λειτουργικά συστήματα, καθώς οι βλάβες μπορεί να εντοπίζονται σε οποιοδήποτε σημείο στο ΚΝΣ [74]. Πρόκειται για ασθένεια με πολλές παραλλαγές, όπου ο κάθε ασθενής παρουσιάζει συμπτώματα που ένας άλλος μπορεί να μην έχει. Επίσης, τα συμπτώματα στο ίδιο άτομο ποικίλουν από καιρό σε καιρό. Επομένως, είναι δύσκολο να μιλάμε για «τυπική» ΣΚΠ, διότι ουσιαστικά πρόκειται για μια «προσωπική» νόσο. Ωστόσο, τα κοινά συμπτώματα της νόσου περιλαμβάνουν διαταραχές βάδισης και ισορροπίας, αισθητικά ελλείμματα, κόπωση, κινητικά ελλείμματα, ανεπάρκειες σφιγκτήρων, ψυχικά και γνωστικά ελλείμματα [74].

Σε πρόσφατη μελέτη στον ελληνικό πληθυσμό παρουσιάζονται τα κυριότερα εναρκτήρια συμπτώματα με τα οποία εκδηλώνεται ένα πρώτο απομυελινωτικό

επεισόδιο με σειρά συχνότητας: αιμωδίες, απώλεια αισθητικότητας άκρου: 49.3 %, θόλωση όρασης, διπλωπία: 20,1%, πάρεση ή παράλυση κίνησης κάποιου άκρου ή μέλους: 14,7%, διαταραχές βάδισης: 1%, συνδυασμός των ανωτέρω: 14,9% [75]. Παρόλα αυτά, άλλα πιο σπάνια συμπτώματα, όπως αιφνίδια κώφωση, μπορεί να σηματοδοτήσουν την έναρξη της νόσου [76]. Οι υπερκινησίες δεν αναφέρονται συχνά στη διαδρομή της ΣΚΠ. Η πιο συχνή διαταραχή που συνδέεται με την ΣΚΠ είναι ο τρόμος (που από τον Charcot περιγράφηκε μαζί με το νυσταγμό και τη δυσαρθρία ως η κλασική τριάδα συμπτωμάτων της ΣΚΠ), ενώ άλλες διαταραχές κινητικότητας είναι σπάνιες [77].

Παρόλο που η ΣΚΠ μπορεί να εκδηλωθεί ουσιαστικά με οποιοδήποτε σύμπτωμα, υπάρχουν ορισμένα κλινικά χαρακτηριστικά που είναι ιδιαίτερα συχνά και υποδηλώνουν την νόσο: 1) Το φαινόμενο του Uhthoff (η επιδείνωση των συμπτωμάτων με την έκθεση του ατόμου σε υψηλές θερμοκρασίες), 2) το σημείο του Lhermitte (αίσθημα ηλεκτρικού ρεύματος κατά μήκος της σπονδυλικής στήλης ειδικά με την κάμψη του αυχένα), 3) η οπτική νευρίτιδα, 4) η διαπυρηνική οφθαλμοπληγία [6] ([74]).

Με την εξέλιξη της νόσου παρουσιάζονται και άλλα συμπτώματα, τα οποία οφείλονται αφενός στην μείωση της πλαστικότητας του εγκεφάλου (παραπληγία, σπαστικότητα), και αφετέρου στην απώλεια νευρικού ιστού (στυτική δυσλειτουργία, διαταραχές απόδευσης και ούρησης, συναισθηματικές διαταραχές).

Τα συμπτώματα εξελίσσονται συνήθως σε ώρες και ημέρες και μεγιστοποιούνται σε κάποιες εβδομάδες, για να υποχωρήσουν αργότερα αυτόματα χωρίς θεραπεία. Στις προοδευτικές μορφές της νόσου, η εξέλιξη των συμπτωμάτων είναι πιο αργή, ενώ η ύφεση συνήθως λείπει ή είναι μερική.

1.7. Πορεία – Κλινικές μορφές

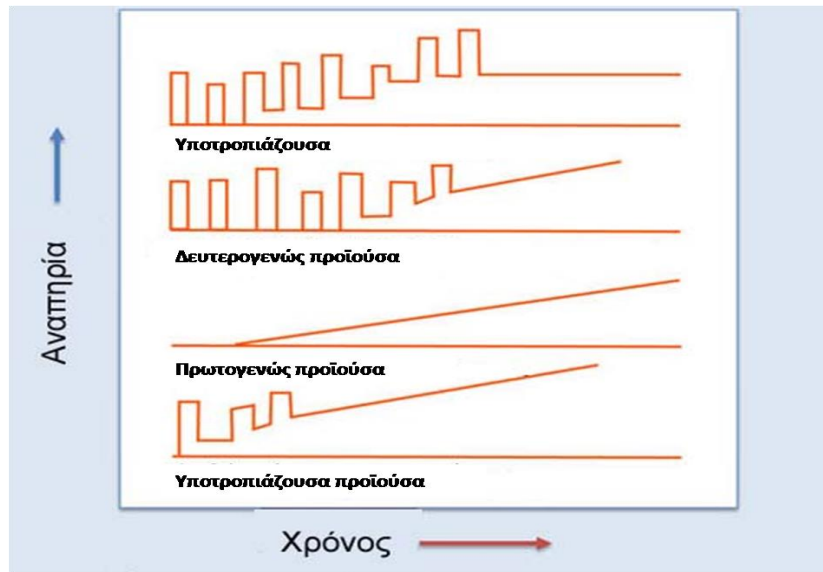
Η πορεία της νόσου ποικίλλει από ασθενή σε ασθενή και μπορεί να είναι με εξάρσεις και υφέσεις (υποτροπιάζουσα) ή προοδευτική (Εικόνα 1). Η πρώτη αντιστοιχεί στο 85-90% των ασθενών και είναι πιο συχνή σε γυναίκες και νέους με ηλικία έναρξης τα 30 έτη ζωής. [78]. Χαρακτηρίζεται από επεισόδια νευρολογικής επιδείνωσης που διαρκούν πάνω από 24 ώρες και δεν συνοδεύονται από πυρετό. Τα συμπτώματα πρέπει να διαρκούν περισσότερες από 24 ώρες για να θεωρείται υποτροπή (συνήθως διαρκούν >48 ώρες) [78]. Η αποκατάσταση μπορεί να είναι πλήρης ή

ατελής, ενώ κατά τη διάρκεια των υφέσεων, η κλινική εικόνα του ασθενή είναι σταθερή [78]. Αντίθετα, στην πρωτοπαθώς προοδευτική ή προϊούσα μορφή της νόσου λείπουν οι εξάρσεις, ενώ η κλινική εικόνα του ασθενούς προοδευτικά επιδεινώνεται. Αντιστοιχεί στο 10-15% των περιπτώσεων, είναι το ίδιο συχνή και στα δύο φύλα και εμφανίζεται σε μεγαλύτερες συνήθως ηλικίες (μέσος όρος τα 40 έτη) [78]. Οι ασθενείς με υποτροπιάζουσα ΣΚΠ εμφανίζουν συχνά δευτερογενώς προϊούσα πορεία με ελάχιστες ή καθόλου εξάρσεις και σταδιακή συσσώρευση αναπηρίας.

Με βάση την παρουσία ή όχι υποτροπών και τη χρονική εξέλιξη της αναπηρίας έχουν περιγραφεί οι εξής μορφές της ΣΚΠ [79] (εικόνα 1):

1. Υποτροπιάζουσα ΣΚΠ - με εξάρσεις και υφέσεις (Relapsing- remitting MS- RRMS) (85%): Παρατηρούνται σαφείς υποτροπές με πλήρη ύφεση ή νευρολογικά υπολείμματα. Τα διαστήματα μεταξύ των υποτροπών χαρακτηρίζονται από κλινική σταθερότητα.
2. Δευτεροπαθώς προϊούσα ΣΚΠ (Secondary progressive MS- SPMS): Στην περίπτωση αυτή, υπάρχει μια αρχική πορεία με εξάρσεις και υφέσεις, ακολουθούμενη (10-20 έτη αργότερα) από πορεία με σταδιακή νευρολογική επιδείνωση, με ή χωρίς περιστασιακές υποτροπές, μικρά διαστήματα υφέσεων και στασιμότητα (plateau).
3. Πρωτοπαθώς προϊούσα ΣΚΠ (Primary progressive MS- PPMS) (10%): Εδώ συμβαίνει μια προοδευτική νευρολογική επιδείνωση από την έναρξη της νόσου. Ενίοτε, παρουσιάζονται περίοδοι στασιμότητας με/χωρίς παροδική μικρή βελτίωση των συμπτωμάτων. Είναι ιδιαίτερα ανθεκτική μορφή στις υπάρχουσες θεραπευτικές παρεμβάσεις.
4. Προϊούσα ΣΚΠ με εξάρσεις (Progressive relapsing MS- PRMS) (<5%): Χαρακτηριστική είναι η σταδιακή επιδείνωση από την έναρξη της νόσου, συνοδευόμενη από σαφείς υποτροπές με πλήρη ή μερική ύφεση. Οι μεταξύ των υποτροπών περίοδοι χαρακτηρίζονται από σταθερή επιδείνωση.

Εικόνα 1: Οι κλινικές μορφές της ΣΚΠ



Ένα ποσοστό ασθενών με ΥΠ ΣΚΠ, περίπου 30%, ακολουθεί πορεία χωρίς συχνές υποτροπές και με ελάχιστη σωματική αναπηρία ($EDSS \leq 3$), 10-15 έτη μετά από την διάγνωση [80]. Η μορφή αυτή ονομάζεται καλοήθης ΣΚΠ (benign multiple sclerosis, BMS). Ωστόσο, σε κάποιες περιπτώσεις, ακόμη και μετά από πολλά χρόνια καλοήθους πορείας, είναι δυνατόν να εγκατασταθεί σημαντικού βαθμού σωματική αναπηρία [8]. Επίσης, είναι δυνατόν οι ασθενείς να πληρούν τα κριτήρια της καλοήθους ΣΚΠ, ως προς τα κινητικά ή αισθητικά συμπτώματα, και να αντιμετωπίζουν σημαντικά ελλείμματα στις γνωστικές λειτουργίες, που υποβαθμίζονται στην καθημερινή κλινική πράξη με τις συνήθεις μεθόδους εξέτασης [81]. Παρόλα αυτά, μακροχρόνιες μελέτες έδειξαν ότι η καλοήθης ΣΚΠ δεν είναι σπάνια στο σύνολο των πασχόντων και αφορά τουλάχιστον το 10% των ασθενών (Hawkins, 2012). Αντιθέτως, η κακοήθης ΣΚΠ (τύπος Marburg) είναι σπάνια, χαρακτηρίζεται από ταχεία εξέλιξη των συμπτωμάτων, σημαντικά νευρολογικά ελλείμματα σε περισσότερα του ενός λειτουργικά συστήματα ή και θάνατο σε σχετικά σύντομο χρονικό διάστημα (Lublin, 2008).

Η εξέλιξη της νόσου παρακολουθείται με κλινικά και απεικονιστικά διαγνωστικά μέσα. Τα κλινικά κριτήρια περιλαμβάνουν τον αριθμό των υποτροπών και την εξέλιξη της αναπηρίας στο χρόνο. Η πιο ευρέως χρησιμοποιούμενη κλίμακα, τόσο στην κλινική πράξη όσο και στις κλινικές μελέτες, είναι η Expanded Disability Status

Scale (EDSS) του Kurtzke [5]. Στην EDSS, το 0 αντιστοιχεί στη φυσιολογική νευρολογική λειτουργία και το 10 στο θάνατο εξαιτίας της ΣΚΠ. Παρόλα αυτά, υπογραμμίζεται ότι η κλίμακα κυρίως εστιάζει στα κινητικά ελλείμματα του ασθενούς (από το βαθμό 4 και άνω το σκόρ καθορίζεται σχεδόν αποκλειστικά από την ικανότητα βάδισης). Δεν είναι γραμμική και οι ασθενείς τείνουν να συγκεντρώνονται στις κατώτερες και ανώτερες βαθμίδες, καθώς δεν έχει ευαισθησία στις μεσαίες βαθμίδες, όπου εντάσσεται και σημαντικός αριθμός ασθενών (Nosworthy, 2006).

Οι προσπάθειες για τη δημιουργία ενός πιο ολοκληρωμένου συστήματος καταγραφής της πορείας της νόσου οδήγησαν στην ανάπτυξη της κλίμακας Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) [82], η οποία έχει τρία σκέλη: το Paced Auditory Serial Addition Test (PASSAT), το 9-Hole Peg Test (9HPT) και το Timed 25-Foot Walk Test (T25WT), τα οποία ελέγχουν αδρά τις νοητικές ικανότητες (ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών) και την λειτουργία των άνω και κάτω άκρων αντίστοιχα.

1.8. Διαγνωστικά Κριτήρια της ΣΚΠ

Για την αρχική διάγνωση της νόσου χρησιμοποιούνται κυρίως κλινικά, απεικονιστικά και εργαστηριακά κριτήρια για την στοιχειοθέτηση της λεγόμενης "διασποράς στο χώρο και στο χρόνο" [83]. Το ιστορικό και η κλινική εξέταση είναι εξαιρετικά σημαντικά για τη διαπίστωση των λειτουργικών συστημάτων που πάσχουν, των επεισοδίων και της χρονικής τους εμφάνισης. Αυτά συμπληρώνονται από την απεικόνιση με μαγνητική τομογραφία MRI (Magnetic Resonance Imaging) εγκεφάλου και νωτιαίου σωλήνα με την χρήση παραμαγνητικής ουσίας (γαδολίνιο) [74]. Σε αυτήν, σε άνω του 80% των ασθενών, αναδεικνύονται πολλαπλές εστίες, χαρακτηριστικές της απομυελίνωσης, με συγκεκριμένη τοπογραφική οργάνωση, περικοιλιακά, υποφλοιωδώς, υποσκηνιδιακά ή στο νωτιαίο σωλήνα, με διάμετρο άνω των 3mm και με ένα κλασικό ωοειδές σχήμα που είναι χαρακτηριστικό τις απομυελίνωσης, κυρίως στις T2 και FLAIR (Fluid Attenuation Inversion Recovery) ακολουθίες [74]. Η πρόσληψη παραμαγνητικής ουσίας από αυτές τις εστίες στις T1 ακολουθίες είναι στοιχείο ενεργότητας της νόσου και φλεγμονής. Η παρουσία "μαύρων τρυπών" ("black holes") στις T1 ακολουθίες σηματοδοτεί ενεργότητα ή παλαιότητα των εστιών λόγω γλοίωσης [84]. Εστίες απομυελίνωσης εντοπίζονται και στο νωτιαίο μυελό σε ποσοστό

80-90% των ασθενών. Οι βλάβες εκτείνονται σε περισσότερα από 1-2 μυελοτόμια, εκκεντρικά τοποθετημένες σε επαφή με την επιφάνεια των μηνίγγων [74].

Η εξέταση του εγκεφαλονωτιαίου υγρού αναδεικνύει συχνά ήπια πλειοκυττάρωση λεμφοκυτταρικού τύπου (<25 κύτταρα/cm³), υψηλή πρωτεΐνη (συνήθως <100mg/dl) και παρουσία IgG ολιγοκλωνικών ζωνών με αύξηση του IgG index (>0.6) στο 90% των περιπτώσεων [74]. Παρόλα αυτά, η ανεύρεση ολιγοκλωνικών ζωνών, αν και είναι πολύ ευαίσθητη για τη ΣΚΠ, δεν είναι ειδική για τη νόσο. Πολύ σημαντικό ρόλο επίσης στη διάγνωση της νόσου διαδραματίζουν οι ηλεκτροφυσιολογικές εξετάσεις, κυρίως τα οπτικά και τα ακουστικά προκλητά δυναμικά. Η ανεύρεση παθολογικών καταγραφών σε αυτά σηματοδοτεί την παρουσία υποκλινικής εστίας στο ΚΝΣ και συνεπώς διασποράς στο χώρο [74].

Ο κλινικός ιατρός που βρίσκεται αντιμέτωπος με ασθενή με υποψία ΣΚΠ, αρχικά συλλέγει όλες τις παραπάνω κλινικές, απεικονιστικές και εργαστηριακές πληροφορίες, στη συνέχεια πρέπει να αποκλείσει άλλους μιμητές της ΣΚΠ, και ακολούθως καλείται να εφαρμόσει τα διαγνωστικά για τη νόσο κριτήρια McDonald 2010 [85]. Τα κριτήρια αυτά φαίνονται στον Πίνακα 2.

Πίνακας 2: Τα κριτήρια McDonalds 2010 για τη διάγνωση της ΣΚΠ.

<i>Κλινικά Επεισόδια¹</i>	<i>Βλάβες</i>	<i>Επιπλέον Κριτήρια για τη Διάγνωση</i>
2 ή περισσότερα σε διαφορετικό χρόνο ² και περιοχή του ΚΝΣ	Αντικειμενική ³ κλινική επιβεβαίωση για 2 ή περισσότερα επεισόδια ή 1 επεισόδιο με αξιόπιστο θετικό ιστορικό για ένα επιπλέον παλαιότερο σε διαφορετική περιοχή του ΚΝΣ	Κανένα.
2 ή περισσότερα σε διαφορετικό χρόνο ²	Αντικειμενική ³ κλινική επιβεβαίωση για 1 περιοχή του ΚΝΣ και στα 2 επεισόδια	Διασπορά στο χώρο ⁴ : - ≥1T2 εστία σε ≥2 περιοχές (υποφλοιώδης, περικοιλιακή, υποσκληνιδιακή, νωτιαίος μυελός) Ή

		- αναμονή για ένα επιπλέον κλινικό επεισόδιο σε διαφορετική περιοχή του ΚΝΣ
1	Αντικειμενική ³ κλινική επιβεβαίωση για 2 περιοχές του ΚΝΣ	Διασπορά σε χρόνο: - Ταυτόχρονη παρουσία ενεργών (Gd+) και ανενεργών περιοχών 'H - Καινούρια εστία σε MRI ανεξαρτήτως χρόνου 'H - Αναμονή για νέο κλινικό επεισόδιο
1	Αντικειμενική ³ κλινική επιβεβαίωση για 1 περιοχή του ΚΝΣ	Κριτήρια για διασπορά σε χρόνο και χώρο
Προοδευτική ΣΚΠ		1 έτος προοδευτικής πορείας νόσου και τουλάχιστον 2 από τα παρακάτω 3 κριτήρια: 1. Διασπορά σε χώρο με παρουσία ≥ 1 εστιών περικοιλιακά, υποφλοιωδώς ή υποσκιηνιδιακά 2. Παρουσία ≥ 2 εστιών στο νωτιαίο μυελό 3. Θετικές ολιγοκλωνικές ζώνες στο ENY (και όχι στον ορό) ή/και αυξημένος IgG index
¹ Κλινικά συμπτώματα ή σημεία συμβατά με τη νόσο, διάρκειας 24 ωρών ή περισσότερο, απουσία πυρετού ή λοίμωξης και αφού έχει προηγηθεί διάστημα 30 ημερών νευρολογικής σταθερότητας. ² Απόσταση χρονική άνω των 30 ημερών ³ Αντικειμενική επιβεβαίωση με κλινική εξέταση ή/και νευροφυσιολογικές εξετάσεις. Η εμφάνιση τυπικών συμπτωμάτων για τη νόσο, απουσία αντικειμενικών ευρημάτων μπορεί να στοιχειοθετήσει ένα αντικειμενικό κλινικό επεισόδιο. ⁴ Οι εστίες που προκαλούν κλινικά έκδηλο στελεχιαίο ή νωτιαίο σύνδρομο δεν προσμετρούνται. ΚΝΣ: Κεντρικό Νευρικό Σύστημα, MRI: Magnetic Resonance Imaging, ENY: Εγκεφαλονωτιαίο Υγρό		

Τα διαγνωστικά κριτήρια για τη ΣΚΠ τέθηκαν για πρώτη φορά το 1965 από την επιτροπή Schumacher και ήταν αποκλειστικά κλινικά: (1) αντικειμενική δυσλειτουργία του ΚΝΣ, (2) συμμετοχή δομών της λευκής ουσίας, (3) δυο ή περισσότερες θέσεις προσβολής του ΚΝΣ, (4) εξάρσεις και υφέσεις ή χρόνια (για πάνω από 6 μήνες) προϊούσα πορεία (5) ηλικία 10 - 50 ετών κατά την εκδήλωση και (6) απουσία άλλης, καλύτερης εξήγησης των συμπτωμάτων, όπως εκτιμάται από έμπειρο νευρολόγο. Τα κριτήρια αυτά τροποποιήθηκαν το 1983 από τους Poser και συνεργάτες τους, επεκτείνοντας την ηλικία εκδήλωσης στα 59 έτη και χρησιμοποιώντας εργαστηριακά

δεδομένα (εξέταση ENY, νευροαπεικόνιση, προκλητά δυναμικά) με στόχο την ομογενοποίηση των ασθενών για την συμμετοχή τους σε ερευνητικά πρωτόκολλα [86].

Στη συνέχεια οι McDonald και συνεργάτες τους πρότειναν νέα διαγνωστικά κριτήρια με αυστηρές κατευθυντήριες γραμμές για τα νευρο-απεικονιστικά ευρήματα [87], για τη χρήση τόσο στην κλινική πράξη όσο και σε κλινικές μελέτες [88]. Τα κριτήρια αυτά αναθεωρήθηκαν το 2005 [89], ξανά το 2010 [85] με έμφαση στην απλοποίηση των προηγούμενων κριτηρίων (παράρτημα 1,2). Αναθεωρήσεις του 2017 των καθιερωμένων κριτηρίων McDonald του 2010 παρουσιάζονται στο παράρτημα 3 [83].

Σημειώνεται ότι τα κριτήρια McDonald είναι ειδικά για τη ΣΚΠ και δεν βοηθούν στη διάκριση της νόσου από άλλα νοσήματα με παρόμοιες εκδηλώσεις, γι' αυτό θεωρούνται ότι είναι ευαίσθητα και όχι ειδικά για τη νόσο. Πράγματι στο 5-10% των περιπτώσεων υπάρχει εσφαλμένη διάγνωση της ΣΚΠ [83] και αυτό το ποσοστό αντιστοιχεί σε άλλα αυτοάνοσα (π.χ. αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο), λοιμώδη (π.χ. νόσος Lyme), μεταβολικά (π.χ. έλλειψη B12) και κληρονομικά νοσήματα (π.χ. αδρενολευκοδυστροφία) που θα πρέπει να αποκλείονται [90]. Στον Πίνακα 3 παρατίθενται οι κυριότερες παθήσεις που πρέπει να αποκλειστούν κατά τη διαφορική διάγνωση της ΣΚΠ.

Σε περίπτωση ενός κλινικού χρονικά μεμονωμένου επεισοδίου, όπου ο ασθενής δεν πληροί τα κριτήρια του χρόνου, αλλά μπορεί να πληροί τα κριτήρια του χώρου, τίθεται η διάγνωση του κλινικά μεμονωμένου συνδρόμου ή επεισοδίου (ΚΜΣ, clinically isolated syndrome, CIS) [91]. Η παρουσία εστιών, ενδεικτικών απομυελίνωσης, χωρίς όμως την παρουσία κλινικής συμπτωματολογίας ή σημειολογίας ή λειτουργικής έκπτωσης του ατόμου, συνθέτουν ένα άλλο σύνδρομο, το ακτινολογικά μεμονωμένο σύνδρομο (ΑΜΣ, radiologically isolated syndrome, RIS), με βάση τα κριτήρια Barkhof-Tintore (31,32). [92, 93]

Πρόσφατα μια ομάδα ειδικών ξεκίνησε μια προσπάθεια να τεθούν κατευθυντήριες οδηγίες βάσει ιστορικού, κλινικής εξέτασης και απεικονιστικών ευρημάτων, οι «κόκκινες σημαίες», που όταν εντοπίζονται πρέπει να παρακινούν τον κλινικό να αναζητήσει εναλλακτική διάγνωση [94].

Πίνακας 3. Παθήσεις που πρέπει να αποκλειστούν κατά τη διαφορική διάγνωση της πολλαπλής σκλήρυνσης

Φλεγμονώδεις παθήσεις

- Οξεία διάσπαρτη εγκεφαλομυελίτιδα (ADEM)
- Παρανεοπλασματικές εγκεφαλομυελίτιδες
- Συστηματικός ερυθματώδης λύκος (ΣΕΛ)
- Κοκκιωματώδης αγγειίτιδα
- Νόσος Sjögren
- Νόσος Αδαμαντιάδη- Behçet
- Οζώδης πολυαρθρίτιδα
- Οπτική νευρομυελίτιδα (νόσος Devic)
- Οπτική νευρίτιδα
- Εγκάρσια μυελίτιδα
- Στελεχίτιδα
- Αυχενική μυελοπάθεια

Λοιμώδεις παθήσεις

- Νόσος Lyme (νευρομπορελίωση)
- Λοίμωξη από ιό HTLV-1 (τροπική παραπάρεση)
- Λοίμωξη από ιό HIV
- Προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (PML- JC virus)
- Νευροσύφιλη
- Νόσος Whipple
- Κυστικέρκωση
- Τοξοπλάσμωση
- Συνδρομο Vogt-Koyas-Harada (ιογενές, ραγοειδίτιδα, διαταραχές βιάδισης λευκοδερμία, λευκανση μαλλιών, εγκεφαλιτιδικά, μηνιγγιτιδικά σημεία)
- Νοσος Eale (αιμορραγίες και εμφρακτά αμφιβληστροειδούς και υαλοειδούς σώματος, βαρεία υποξεία μυελοπάθεια, εγκεφαλίτιδα)

Κοκκιωματώδεις παθήσεις

- Σαρκοείδωση
- Κοκκιωμάτωση Wegener
- Λεμφοκυτταρική κοκκιωμάτωση

Αγγειακές παθήσεις

- Πολλαπλά εμβολικά εμφρακτά (καρδιογενή, αγγειογενή)
- Σύνδρομο αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων (APLAS)(Gelfand 2014)
- Κενοτοπίωδη εμφρακτα (lacunar)
- Σύνδρομο CADASIL
- Αμυλοειδική αγγειοπάθεια
- Νόσος Moya Moya
- Θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα
- Αρτηριοφλεβώδεις δυσπλασίες στελέχους/ κρανιοαυχενικής συμβολής
- Αιμαγγείωμα στελέχους (εξάρσεις και υφέσεις, μέση ηλικία)
- Αγγειΐτιδα ΚΝΣ/αγγειακή δυσπλασία Ν.μυελού

Νεοπλασματικές παθήσεις

- Μηνιγγίωμα της ελάσσονας πτέρυγας του σφηνοειδούς
- Λέμφωμα ΚΝΣ
- Γλοίωμα οπτικού νεύρου/στελέχους
- Ιστιοκυττάρωση
- Εγκεφαλικές μεταστάσεις
- Δερμοειδής κύστη βάσεως κρανίου
- Ογκος παρεγκεφαλίδας

Παθήσεις της μυελίνης- Συγγενείς διαταραχές

- Μεταχρωματική λευκοδυστροφία
- Αδρενομυελολευκοδυστροφία
- Κληρονομική οπτική νευροπάθεια του Leber (LHON)
- Γεφυρική και εξωγεφυρική μυελινόλυση

Διάφορες

- Ανεπάρκεια βιταμίνης B12
- Νωτιαιοπαρεγκεφαλιδικές διαταραχές
- Δυσπλασία Arnold- Chiari
- Μιτοχονδριακή εγκεφαλοπάθεια (π.χ. MELAS)

Πίνακας 4: Τα κριτήρια που απομακρύνουν από τη διάγνωση της πολλαπλής σκλήρυνσης.

1. Ηλικία: παιδιά <10 και ηλικιωμένοι >60 ετών
2. Οικογενειακό ιστορικό νευρολογικής νόσου (εκτός της ΣΚΠ)
3. Προσβολή του περιφερικού νευρικού συστήματος
4. Ημιανοψία
5. Φλοιϊκά συμπτώματα, όπως αφασία, απραξία, αγνωσία
6. Φλοιϊκά έμφρακτα
7. Υπερ-οξεία έναρξη συμπτωμάτων/Έλλειμμα που εγκαθίσταται εντός λεπτών
8. Οστικά προβλήματα/ βλάβες
9. Προσβολή πνευμόνων, νεφρών, αμφιβληστροειδούς
10. Καρδιακή νόσος
11. Μυοπάθεια
12. Εξωπυραμιδικά συμπτώματα
13. Ενίσχυση απεικονιστικά των μηνίγγων
14. Φυσιολογική ή άτυπη MRI
15. Αιματολογικές διαταραχές
16. Έλκη στους βλεννογόνους, δερματικά εξανθήματα
17. Αρθρίτιδα, πολυαρθρίτιδα, μυαλγίες, αρθραλγίες

1.9. Πρόγνωση

Σε ότι αφορά τη θνησιμότητα, 25 χρόνια μετά την πρώτη ώση, θα ζει το 74% των ασθενών σε σύγκριση με το 86% της αντίστοιχης ομάδας υγιών (Adams, 10th ed). Το άρρεν φύλο έχει συσχετιστεί με χειρότερη πορεία νόσου [6]. Η εμφάνιση της νόσου σε μεγαλύτερη ηλικία φαίνεται να έχει χειρότερη πρόγνωση απ' ό,τι σε μικρότερη. Αυτό μάλλον οφείλεται στο ότι στις μικρότερες ηλικίες η νόσος εκδηλώνεται με την διαλείπουσα μορφή, ενώ σε μεγαλύτερες με την προϊούσα μορφή, η οποία έχει χειρότερη πρόγνωση. Αρχική ταχεία εξέλιξη εμφανίζουν ιδιαίτερα περιπτώσεις με οπτική νευρομυελίτιδα και με ταχέως εξελισσόμενα συμπτώματα από το εγκεφαλικό στέλεχος (<5%).

Η συχνότητα των υποτροπών ποικίλλει και εξαρτάται από τον υπό μελέτη πληθυσμό. Από πρόσφατη επιδημιολογική μελέτη προκύπτει ένας μέσος όρος 0.5 υποτροπών ανά έτος, δηλαδή μια υποτροπή ανά δυο έτη [78]. Στις κλινικές μελέτες, η ομάδα των ασθενών που λαμβάνουν εικονικό φάρμακο (placebo), η συχνότητα αυτή είναι μεγαλύτερη και φθάνει έως 1.66 υποτροπές ανά έτος [95]. Έχει αναφερθεί ότι τα επίπεδα της βιταμίνης D συσχετίζονται με μείωση του αριθμού και της βαρύτητας των υποτροπών [95]. Η κλινική κατάσταση του ασθενούς τα πρώτα 5 χρόνια από την εμφάνιση των πρώτων συμπτωμάτων σχετίζεται σε σημαντικό βαθμό με την κατάσταση του μετά από 10 και 15 έτη.

Ως προς τα συμπτώματα με τα οποία εκδηλώνεται αρχικά η νόσος, φαίνεται ότι οι αισθητικές διαταραχές, η δυσλειτουργία κρανιακών νεύρων και η οπτική νευρίτιδα συνοδεύονται με καλή πρόγνωση, ενώ αντίθετα τα πυραμδικά, στελεχιαία και παρεγκεφαλιδικά συμπτώματα με χειρότερη πρόγνωση.

Συνολικά, το 1/3 των ασθενών δεν παρουσιάζει σημαντική αναπηρία 10 χρόνια μετά την πρώτη ώση και το ποσοστό αρρώστων με σημαντική αναπηρία παραμένει μικρό ακόμη και 25 χρόνια μετά την έναρξη της νόσου (20 % καλοήθεις μορφές ΣΚΠ). Οι μισοί περίπου ασθενείς παραμένουν αδιάγνωστοι, δηλαδή παραμένουν μέχρι τέλους με ήπια ή καθόλου κλινικά σημεία και συμπτώματα. Στους ασθενείς με σοβαρή σωματική ή γνωστική αναπηρία, η πρόγνωση εξαρτάται από τη φροντίδα που θα έχει ο άρρωστος.

Συνολικά πρώιμοι αρνητικοί προγνωστικοί δείκτες είναι: 1) η πολυεστιακή έναρξη της νόσου 2) κινητικά, παρεγκεφαλιδικά ή σφικκτηριακά συμπτώματα στην έναρξη 3) βαριά πρώτη ώση και μερική αποκατάσταση μετά από αυτήν 4) το σύντομο χρονικό διάστημα μεταξύ 1^{ης} και 2^{ης} ώσης 5) η μεγάλη συχνότητα υποτροπών τα πρώτα χρόνια 6) η συσσώρευση της σωματικής αναπηρίας κατά τα πρώτα χρόνια και 7) αυξημένο φορτίο βλαβών στην μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου στην έναρξη της νόσου (αριθμός και όγκος βλαβών, ενισχυόμενες εστίες) [13]. Αξίζει τέλος να σημειωθεί ότι κανένας διατροφικός, περιβαλλοντικός παράγοντας ή δραστηριότητα του ελεύθερου χρόνου δεν φαίνεται να επηρεάζει την κλινική πορεία της νόσου.

2. Γνωστικές Λειτουργίες και Σκλήρυνση κατά Πλάκας

2.1.Εισαγωγή

Το μεγαλύτερο πρόβλημα που απασχολεί τόσο τον θεράποντα ιατρό όσο και τον ασθενή που πάσχει από ΣΚΠ είναι συνήθως οι κινητικές διαταραχές και η εξ αυτών απορρέουσα σωματική αναπηρία. Αυτό εν μέρει είναι δικαιολογημένο, διότι η αναπηρία είναι εμφανής και έχει σημαντική επίδραση στην αυτοεξυπηρέτηση, στην ικανότητα για εργασία και την ποιότητα ζωής.

Τα τελευταία χρόνια δίδεται έμφαση στην νοητική δυσλειτουργία [96] των ασθενών και αναγνωρίζεται ως βασικό χαρακτηριστικό της νόσου, εφόσον παρατηρείται σε σημαντικό ποσοστό των ασθενών [97, 98]. Υπολογίζεται ότι οι μισοί από τους ασθενείς παρουσιάζουν κάποιου βαθμού νοητικό έλλειμμα (σχήμα 1). Μάλιστα, σύμφωνα με τους περισσότερους μελετητές, η γνωστική δυσλειτουργία στην ΣΚΠ είναι ανεξάρτητη από την σωματική αναπηρία, όπως αυτή αξιολογείται από την Διευρυμένη Κλίμακα Κατάστασης Αναπηρίας (Expanded Disability Status Scale – EDSS) [99-101], και εξίσου σημαντική με αυτήν.

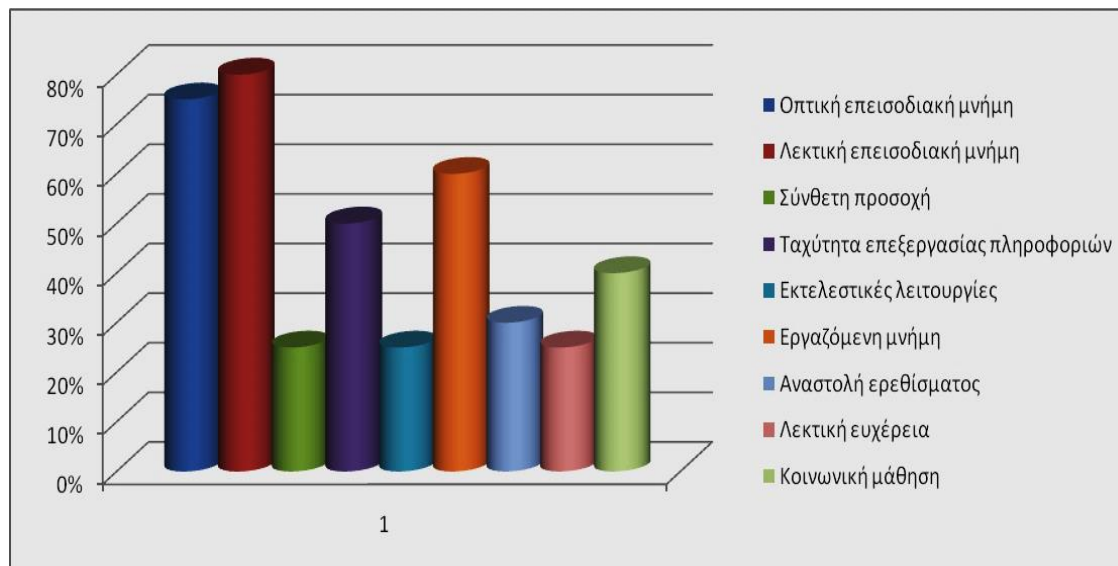
Από το 1877, ο Charcot (1877) είχε αναφερθεί σε διαταραχές μνήμης και βραδύτητα στη σκέψη των ασθενών [1], γνωστικό πρότυπο που ισχύει μέχρι σήμερα. Έκτοτε, οι γνωστικές διαταραχές των ασθενών σε μεγάλο βαθμό είχαν παραμεληθεί από την επιστημονική κοινότητα, μέχρι τη μελέτη των Rao και συνεργατών τους (1991) που τις επανέφεραν στο προσκήνιο, τονίζοντας ότι οι νοητικές διαταραχές μπορούν να εμφανιστούν νωρίς στη πορεία της νόσου [102]. Έχουν περιγραφεί νοητικές

διαταραχές σε ασθενείς με κλινικά μεμονωμένο σύνδρομο (ΚΜΣ)[103] και ακτινολογικά μεμονωμένο σύνδρομο (ΑΜΣ)[104]. Η νοητική δυσλειτουργία ακολουθεί προοδευτική πορεία στην εξέλιξη της νόσου. Επομένως, η έγκαιρη αναγνώριση θα βοηθούσε στην έγκαιρη αντιμετώπιση με τεχνικές ενίσχυσης των νοητικών λειτουργιών, όσο και φαρμακολογικές παρεμβάσεις.

2.2. Ο τύπος της γνωστικής διαταραχής στη ΣΚΠ

Οι λειτουργίες που κυρίως πλήττονται είναι η επεισοδιακή μνήμη και η ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών [105, 106]. Επιπροσθέτως, επηρεάζονται η επιλεκτική προσοχή, οι εκτελεστικές λειτουργίες, η λεκτική ευχέρεια, και οι οπτικοχωρικές ικανότητες (σχήμα1) [106-110]. Νεότερες μελέτες εντοπίζουν ελλείμματα σε περισσότερα γνωστικά πεδία, όπως αυτό της κοινωνικής μάθησης [111-113]. Η γλωσσική ικανότητα και η γενική νοημοσύνη δεν επηρεάζονται σημαντικά /ή και καθόλου [107] [114].

Εικόνα 2: Η συχνότητα των γνωστικών διαταραχών στη ΣΚΠ (από Macias και συνεργάτες, 2019).



2.2.1. Μνήμη, μάθηση - ο ρόλος του Ιππόκαμπου

Η διαταραχή στην εργαζόμενη (βραχύχρονη) και την επεισοδιακή (μακρόχρονη) μνήμη είναι από τις πρώτες που παρουσιάζονται στη ΣΚΠ, ακόμη και

σε ασθενείς με ελάχιστη αναπηρία [107] [115] [116] [117]. Η συχνότητα των ελλειμμάτων στη μνήμη κυμαίνεται μεταξύ 43-70% [118].

Η μακρόχρονη μνήμη είναι η ικανότητα καταχώρησης, κωδικοποίησης και ανάκλησης νέων πληροφοριών. Αποτελεί τομέα που συχνά προσβάλλεται στους ασθενείς με ΣΚΠ. Σε μια πρόσφατη ανασκόπηση επισημαίνεται ότι το αρχικό έλλειμμα αφορά την κωδικοποίηση των νέων πληροφοριών και όχι την ανάκληση των αποθηκευμένων γνώσεων [108], παρόλο που και το αντίθετο έχει υποστηριχθεί. Δηλαδή, οι ασθενείς με ΣΚΠ χρειάζονται περισσότερες επαναλήψεις της πληροφορίας για να φθάσουν την «ουδό της μάθησης», αλλά όταν αυτό επιτευχθεί, τότε η δυνατότητα αναγνώρισης και ανάκλησης της πληροφορίας δε διαφέρει από τους υγιείς μάρτυρες [107, 119]. Ελλείμματα στη μακρόχρονη μνήμη σχετίζονται με τη λήψη αποφάσεων, την λύση σύνθετων προβλημάτων και την εκτίμηση κινδύνου στη καθημερινή δράση [118].

Όπως θα αναμενόταν, ο μέσος κροταφικός λοβός και οι βλάβες στις συνδέσεις του κυρίως με την έλικα του προσαγωγίου, συσχετίζονται με μνημονικά προβλήματα στους ασθενείς με ΣΚΠ [120]. Σε μια μελέτη, η ατροφία του ιππόκαμπου συσχετίστηκε με τη λεκτική μάθηση και μνήμη (λίστες εκμάθησης λέξεων), αλλά όχι με την ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών [121]. Περαιτέρω αναλύσεις εμπλέκουν βλάβη στην περιοχή CA1 του ιππόκαμπου στην υποτροπιάζουσα ΣΚΠ και διαφορετικές περιοχές του ιππόκαμπου στην δευτεροπαθώς προϋούσα μορφή [122].

2.2.2. Ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών –Σύνδρομο αποσύνδεσης

Η ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών αναφέρεται 1) στην ικανότητα διατήρησης και διαχείρισης μιας πληροφορίας για μικρό χρονικό διάστημα (εργαζόμενη μνήμη), και 2) στην ταχύτητα με την οποία κάποιος μπορεί να επεξεργαστεί την πληροφορία αυτή (χρόνος αντίδρασης) [108]. Αποτελεί τομέα που προσβάλλεται πολύ συχνά στους ασθενείς με ΣΚΠ [123], σε ποσοστό 20-50%, και είναι ευρέως αποδεκτό ότι συνδέεται με δείκτες ποιότητας ζωής των ασθενών [106].

Αντιπροσωπεύει ένα σημαντικό γνωστικό έλλειμμα στην ΣΚΠ και θεωρείται σημαντική δεξιότητα για πολλές γνωστικές λειτουργίες [106]. Για παράδειγμα, σύμφωνα με τους Leavitt (2014) και Grzegorski και συνεργάτες τους (2017), η μείωση της ταχύτητας επεξεργασίας πληροφοριών εξηγεί σε ένα βαθμό την χαμηλότερη επίδοση στις εκτελεστικές λειτουργίες και τη σύνθετη προσοχή των ασθενών αυτών στα γνωστικά τεστ [123] [98].

Η διαταραχή στη ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών είναι από τις πρώτες που παρουσιάζονται στη ΣΚΠ, ακόμα και σε ασθενείς με ελάχιστη σωματική αναπηρία [107, 115], η οποία επιδεινώνεται σε μεγαλύτερο βαθμό στην πορεία της νόσου [124]. Επιπλέον, η ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών θεωρείται ο πιο αξιόπιστος δείκτης της έκπτωσης των νοητικών λειτουργιών σε μια περίοδο 5 ετών παρακολούθησης [125].

Η παράταση του χρόνου αντίδρασης είναι συχνότερη από την διαταραχή της εργαζόμενης μνήμης, με τη μεγαλύτερη διαφορά να παρατηρείται σε ασθενείς με την προοδευτική μορφή της νόσου [126]. Ο χρόνος αντίδρασης μπορεί να μελετηθεί ευκολότερα και με μεγάλη ακρίβεια, της τάξης του κλάσματος δευτερολέπτου, με νοητικές δοκιμασίες που παρουσιάζονται σε ηλεκτρονικό υπολογιστή. Παρουσιάζει, επιπλέον, σημαντική θετική συσχέτιση με την ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών, ώστε να προτείνεται η αντικατάσταση των δοκιμασιών με τον χρόνο αντίδρασης [127]. Ωστόσο, η προσέγγιση αυτή δεν έχει μέχρι σήμερα υιοθετηθεί, εξαιτίας της μεγάλης ποικιλίας των λογισμικών μεταξύ των ερευνητικών κέντρων.

Τα ελλείμματα στην ταχύτητα επεξεργασίας πληροφορίας αποδίδονται στο σύνδρομο αποσύνδεσης (disconnection syndrome), όπου ευρείας έκτασης απομυελίνωση εμποδίζει την αποτελεσματική επικοινωνία μεταξύ διαφόρων περιοχών του εγκεφάλου με μη επιλεκτικό τρόπο [128]. Κατ'αντιστοιχία, σε πρόσφατη μετα-ανάλυση βρέθηκε ότι οι δομικές βλάβες του πρόσθιου μεσολόβιου και η διαταραχή των λειτουργικών συνδέσεων μεταξύ των μετωπιαίων λοβών φαίνεται να συσχετίζονται σταθερά με ελλείμματα στην ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών [129].

2.2.3. Εκτελεστικές λειτουργίες – Η λειτουργία των μετωπιαίων λοβών

Οι εκτελεστικές λειτουργίες είναι ένα σύνολο πολύπλοκων νοητικών λειτουργιών που περιλαμβάνουν την ικανότητα σχεδιασμού και οργάνωσης πληροφοριών και της επίλυσης προβλημάτων [108]. Οι ασθενείς με ΣΚΠ φέρουν σημαντικά ελλείμματα σε αυτές τις λειτουργίες, σε ποσοστά που κυμαίνονται από 20 έως 80% [130].

Οι περισσότερες μελέτες υποστηρίζουν ότι οι εκτελεστικές λειτουργίες προσβάλλονται λιγότερο συχνά στους ασθενείς με ΣΚΠ σε σχέση με την μνήμη και την ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών [131, 132] [106]. Άλλες μελέτες αναδεικνύουν σημαντικά ελλείμματα στις εκτελεστικές λειτουργίες [133, 134] με σημαντικές επιδράσεις στην υγεία του ατόμου (παχυσαρκία λόγω αδυναμίας

αναστολής συνηθειών), στην κοινωνική ζωή και την αλληλεπίδραση με το περιβάλλον και στην ικανότητα για εργασία [135, 136].

Η ικανότητα γνωστικής ευελιξίας (cognitive flexibility), η ικανότητα αναστολής (inhibition) και η ικανότητα αφηρημένης σκέψης (abstraction) [130] αποτελούν τους παράγοντες που κυρίως επηρεάζονται στην ΣΚΠ, σε ασθενείς με ήπια αναπηρία [130]. Ο σχεδιασμός (planning) και η ενημερότητα (updating) πλήττονται λιγότερο.

Σημειώνεται ότι οι γνωστικοί τομείς δεν είναι ανεξάρτητοι μεταξύ τους [98, 108]. Η μείωση της ταχύτητας επεξεργασίας πληροφοριών εξηγεί σε ένα βαθμό την χαμηλότερη επίδοση στις εκτελεστικές λειτουργίες των ασθενών αυτών στα γνωστικά τεστ [123] [98]. Πρόσφατη μελέτη φανερώνει ότι η εκτελεστική λειτουργία είναι η σημαντικότερη για την επίδοση στους περισσότερους γνωστικούς τομείς π.χ. της μνήμης, μάθησης κτλ.[137].

Για τις εκτελεστικές λειτουργίες θεωρείται καθοριστική η λειτουργία των μετωπιαίων λοβών [138]. Επίσης, σημαντικό ρόλο διαδραματίζει και η ενεργοποίηση του προμετωπιαίου φλοιού [139]. Συγκεκριμένα, βλάβες στο πλάγιο τμήμα του προμετωπιαίου φλοιού προκαλούν αδυναμία παρακολούθησης και εκτέλεσης οδηγιών, διατήρησης μιας συγκεκριμένης ιεραρχικής σειράς ενεργειών, ελλείμματα προσοχής, δεδομένα που έχουν ήδη περιγραφεί από τον Baddeley (1986) ως «δυσεκτελεστικό σύνδρομο» [140]. Επίσης, οι συνδέσεις των μετωπιαίων λοβών με υποφλοιώδη κέντρα, όπως ο θάλαμος, συμμετέχουν στις εκτελεστικές λειτουργίες [141].

2.2.4. Προσοχή και συγκέντρωση

Η γνωστική λειτουργία της προσοχής είναι σύνθετη και πολυδιάστατη και βρίσκεται στη βάση ενεργοποίησης όλων των υπόλοιπων γνωστικών λειτουργιών. Ως προς τις κατηγορίες της προσοχής διακρίνουμε 1) την επιλεκτική προσοχή, 2) την σύνθετη προσοχή και 3) την συντηρούμενη προσοχή [142]. Ως επιλεκτική προσοχή ορίζεται η ικανότητα εστίασης σε κάποιο ερέθισμα του περιβάλλοντος ανάμεσα σε πολλά ανταγωνιστικά ερεθίσματα. Η επιλογή του ερεθίσματος προϋποθέτει την κατεύθυνση της προσοχής σε κάποιο ερέθισμα και την αναστολή της εμπλοκής σε μη σχετικά ή καινούργια ερεθίσματα. Η ικανότητα για την κατεύθυνση της προσοχής θεωρείται ότι αποτελεί τμήμα κυρίως των εκτελεστικών λειτουργιών, που περιλαμβάνουν την έννοια του σχεδιασμού, της οργάνωσης και εκτέλεσης καθημερινών δραστηριοτήτων [142].

Ο όρος σύνθετη προσοχή περιγράφει τη λειτουργία διεκπεραίωσης διπλών έργων (dual tasks). Στη καθημερινή ζωή, οι καταστάσεις που αφορούν τη διαμοιρασμένη προσοχή είναι πολύ συχνές, όπως για παράδειγμα όταν ετοιμάζουμε το δείπνο, ενώ διατηρούμε συζήτηση με τους καλεσμένους. Σύμφωνα με τους Eyesenk & Keane (2002), οι απαιτήσεις της προσοχής όταν 2 έργα εκτελούνται ταυτόχρονα, δεν αντιστοιχούν με το άθροισμα των απαιτήσεων διεκπεραίωσης κάθε έργου χωριστά [143]. Η αναγκαιότητα της ταυτόχρονης εκτέλεσης επιβάλλει πρόσθετες απαιτήσεις για την αποφυγή των αποσπάσεων (distractions).

Η συντηρούμενη προσοχή απαιτεί την εγρήγορση και τη συνεχή επεξεργασία ερεθισμάτων με ενεργητικό τρόπο. Αφορά την ικανότητα του ατόμου να βρίσκεται σε ετοιμότητα και να ανιχνεύει περιβαλλοντικά σήματα για παρατεταμένες χρονικές περιόδους. Θεωρείται λειτουργία ευαίσθητη σε ποικίλα νευροεκφυλιστικά νοσήματα και συχνά χρησιμοποιείται στη μέτρηση της νοητικής κόπωσης [144].

Στους ασθενείς με ΣΚΠ, η προσοχή, όπως και η γλωσσική ικανότητα, δεν αποτελούν συχνό πεδίο μελέτης. Από τις λιγοστές διαθέσιμες μελέτες, ελλείμματα στη σύνθετη προσοχή αναφέρονται περίπου στο 5 έως 25% των ασθενών [106], όπου οι ασθενείς χαρακτηριστικά δυσκολεύονται να επιτελέσουν ταυτόχρονα ερεθίσματα. Η διαταραχή της προσοχής γίνεται εμφανής σε απαιτητικές νευροψυχολογικές δοκιμασίες [145]. Η ατροφία του θαλάμου θεωρείται σημαντικός παράγοντας χαμηλών επιδόσεων των ασθενών με ΣΚΠ σε νοητικές δοκιμασίες προσοχής [146].

Ο προσανατολισμός της προσοχής προς τα αισθητικά εισερχόμενα ερεθίσματα, η αναζήτηση και η αναγνώριση των ερεθισμάτων, διενεργείται από το πρόσθιο σύστημα της προσοχής, που αποτελείται από τον προμετωπιαίο φλοιό και την έλικα του προσαγωγίου. Κύριος διαβιβαστής είναι η ντοπαμίνη (DA) [142, 147]. Η επεξεργασία του ερεθίσματος για τη διατήρηση της προσοχής σε αυτό, διεκπεραιώνεται από το οπίσθιο σύστημα της προσοχής, κυρίως του δεξιού ημισφαιρίου [142]. Ο δεξιός οπίσθιος βρεγματικός λοβός περιλαμβάνει κέντρα που εμποδίζουν την απεμπλοκή από το ερέθισμα στόχο και σε αυτό συμμετέχουν τα άνω διδύμια [147]. Το προσκέφαλο του θαλάμου επιτρέπει την εγρήγορση και συντήρηση της προσοχής ανεξάρτητα από περισπασμούς [147]. Κύριος διαβιβαστής του οπίσθιου συστήματος είναι η νοραδρεναλίνη (NE) [142].

2.2.5. Οπτικοχωρική ικανότητα και προσανατολισμός

Πρόκειται ουσιαστικά για δύο διαφορετικές υπο-λειτουργίες ή υποσυστήματα. Το ένα είναι υπεύθυνο για την συγκράτηση αμιγώς οπτικών πληροφοριών και το άλλο για την συγκράτηση χωρικού τύπου δεδομένων (συντεταγμένων)[148]. Το ποσοστό των ασθενών που επηρεάζονται κυμαίνεται από 25-45%. Ωστόσο, δεν υπάρχουν αρκετές μελέτες διαθέσιμες, κυρίως λόγω των ελλειμμάτων των οπτικών πεδίων που συχνά συνυπάρχουν στους ασθενείς και δυσκολεύουν την αξιολόγηση της συγκεκριμένης γνωστικής δεξιότητας [98, 149]. Οι περισσότεροι από τους ασθενείς με ΣΚΠ δυσκολεύονται να ανακαλέσουν στη μνήμη τους λεπτομέρειες από τις εικόνες, αλλά ανακαλούν τις περισσότερες φορές πολύ καλά τοπογραφικά δεδομένα. Διάφορες νευροαπεικονιστικές μελέτες δείχνουν ότι η οπτικοχωρική μνήμη διαταράσσεται σε βλάβες βρεγματοϊνιακών περιοχών κυρίως του δεξιού ημισφαιρίου [148].

2.2.6. Γλωσσική ικανότητα

Η γλωσσική ικανότητα τυπικά περιλαμβάνει την γραμματική και συντακτική ικανότητα, την ικανότητα κατανόησης προφορικού και γραπτού λόγου, εύρεσης της κατάλληλης λέξης και σχετίζεται με την γενική νοημοσύνη του ατόμου [106]. Τυπικά δεν προσβάλλονται στη ΣΚΠ [106], και δεν αποτελούν συχνό πεδίο έρευνας, συγκριτικά με την μνήμη και την ταχύτητα επεξεργασίας. Πρόσφατη μελέτη στον ελληνικό πληθυσμό περιγράφει ήπια ελλείμματα στη κατανόηση του λόγου, που κυμαίνονται σε συχνότητες από 20 έως 58% στην υποτροπιάζουσα ΣΚΠ και τη δευτεροπαθή προϊούσα μορφή αντίστοιχα, τα οποία εν τέλει αποδίδονται στην προσβαλλόμενη ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών [150].

Ήπια ελλείμματα έχουν περιγραφεί στην φωνημική και σημασιολογική λεκτική ροή, τα οποία αποδόθηκαν στην μείωση των εκτελεστικών λειτουργιών και το «δυσεκτελεστικό σύνδρομο» [140, 142].

2.3. Η συχνότητα της γνωστικής διαταραχής στη ΣΚΠ

Σε παλαιότερες επιδημιολογικές μελέτες, ο επιπολασμός της νοητικής δυσλειτουργίας [96] στη ΣΚΠ ήταν 45% [102]. Νεότερες επιδημιολογικές μελέτες στη Βόρεια Αμερική και την Ευρώπη αναφέρουν ποσοστά γνωστικής διαταραχής από 40 έως 70% [106]. Παρόμοια ποσοστά αναφέρονται και για την Λατινική Αμερική (40 – 60%). Παρατηρείται ότι, παρά τις διαφορετικές μεθοδολογικές προσεγγίσεις και

νευροψυχολογικές δοκιμασίες, η συχνότητα έκπτωσης των νοητικών λειτουργιών στη ΣΚΠ παραμένει σταθερή.

Υπολογίζεται ότι περίπου το 40% των ασθενών παρουσιάζει κάποιου βαθμού νοητικό έλλειμμα, συνήθως ήπιας –μέτριας έκτασης [151] [13]. Ποσοστό 10% των ασθενών αντιμετωπίζει σοβαρότερα ελλείμματα, που επηρεάζουν την κοινωνική και επαγγελματική λειτουργικότητα [151]. Μόνο το 3,7% των ατόμων με γνωστικά ελλείμματα θα οδηγηθεί τελικά σε άνοια σε προχωρημένα στάδια νόσου [151].

Εικόνα 2: Βαρύτητα των νοητικών διαταραχών στη ΣΚΠ.



Οι γνωστικές διαταραχές εμφανίζονται **νωρίς** στην πορεία της νόσου [152]. Στα 3 πρώτα χρόνια από την έναρξη της νόσου, στο ένα τρίτο των ασθενών αναμένεται να επιδεινωθεί η γνωστική τους λειτουργία [100]. Στα 30 χρόνια της νόσου, περίπου οι μισοί ασθενείς εμφανίζουν διαταραχές στην ταχύτητα επεξεργασίας των πληροφοριών, στην προσοχή και στη μνήμη [153].

Η μείωση των νοητικών λειτουργιών παρατηρείται σε όλα τα στάδια και τους κλινικούς υπότυπους της ΣΚΠ, συμπεριλαμβάνοντας την υποτροπιάζουσα, την πρωτοπαθώς και δευτεροπαθώς προϊούσα, τα κλινικά μεμονωμένα σύνδρομα, καθώς και τις καλοήθειες μορφές της νόσου. Σε μια ελληνική μελέτη, ο επιπολασμός της γνωστικής διαταραχής ήταν 27.3% για το ΚΜΣ, 40.0% για τη υποτροπιάζουσα ΣΚΠ, 82.8% για τη δευτερογενώς προϊούσα ΣΚΠ και 56.5% για την πρωτοπαθώς προϊούσα ΣΚΠ [154].

Σε μια πρόσφατη ανασκόπηση, ο επιπολασμός της γνωστικής διαταραχής παρουσίασε διακύμανση μεταξύ 30 - 40% στα αρχικά στάδια (δηλαδή στο ΚΜΣ, ΑΜΣ και στα αρχικά στάδια της υποτροπιάζουσας μορφής) και μεταξύ 80 – 90% για τις προοδευτικές μορφές της νόσου (δευτεροπαθώς προϊούσα και πρωτοπαθώς προϊούσα μορφή) [122].

Η έκπτωση των νοητικών λειτουργιών ακολουθεί προοδευτική πορεία στη διάρκεια της νόσου [106], γεγονός που σχετίζεται με νευροεκφυλιστικές διεργασίες, όπως διάχυτη αξονική βλάβη και εγκεφαλική ατροφία [155]. Σε μια μελέτη των Strober κ.σ., συνολικής διάρκειας 18 ετών, σε μόλις 22 άτομα βρέθηκε μικρή αύξηση της γνωστικής διαταραχής (από 41% σε 59%), με το χρόνο και την ταχύτητα επεξεργασίας των πληροφοριών να αποτελούν τους κυριότερους τομείς της νόησης που επηρεάζονται [156].

Δεν είναι απόλυτα γνωστοί οι παράγοντες που οδηγούν σε νοητική δυσλειτουργία των ασθενών (πίνακας 5). Το ανδρικό φύλο [110], η μικρότερη ηλικία έναρξης και η προοδευτική μορφή της νόσου [153] αποτελούν τους πιο σημαντικούς αρνητικούς προγνωστικούς δείκτες. Σε πρόσφατη μελέτη αναφέρεται ότι η ηλικία, ο βαθμός της σωματικής αναπηρίας και όχι ο τύπος της ΣΚΠ είναι οι κύριοι προγνωστικοί παράγοντες που προκαθορίζουν τη γνωστική διαταραχή [122, 157].

Πίνακας 5: Προγνωστικοί παράγοντες που καθορίζουν την επερχόμενη νοητική έκπτωση στη ΣΚΠ {Benedict, 2011 #14}.

• η έναρξη νόσου σε μικρή ηλικία
• το άρρεν φύλο
• η χρονική διάρκεια της νόσου (προοδευτική ΣΚΠ)
• το γνωσιολογικό υπόστρωμα (cognitive reserve)
• οστεοπόρωση
• κόπωση
• διάσπαση προσοχής
• γενετικοί παράγοντες (ομοζυγώτες πολυμορφισμού 491 A/T του γονιδίου της απολιποπρωτεΐνης E)
• η ατροφία της φαιάς ουσίας του εγκεφάλου

Σε μια μεγάλη προοπτική μελέτη στη Νορβηγία, γνωστική διαταραχή είχε διαπιστωθεί σε άρρενα άτομα έως και 2 έτη πριν τη διάγνωση της ΣΚΠ [158]. Στο δείγμα αυτό, άτομα με χαμηλή βαθμολογία στη νευροψυχολογική εκτίμηση (>1 τυπική απόκλιση κάτω από τον μέσο όρο) παρουσίασαν σχεδόν τριπλάσιο κίνδυνο για ανάπτυξη υποτροπιάζουσας ΣΚΠ στα επόμενα 2 χρόνια. Όσον αφορά την πρωτοπαθώς προϊούσα ΣΚΠ, η νοητική δυσλειτουργία ήταν εμφανής και προηγείτο των πρώτων συμπτωμάτων μέχρι και 20 έτη. Επίσης, σε μια επιδημιολογική μελέτη στην Αργεντινή, που βασίστηκε στις σχολικές επιδόσεις ασθενών με ΣΚΠ, ενδείξεις γνωστικών ελλειμμάτων αναφέρονται έως και 13 έτη πριν τη διάγνωση [159].

Στο κλινικά μεμονωμένο σύνδρομο (ΚΜΣ) και στο ακτινολογικά μεμονωμένο σύνδρομο (ΑΜΣ), η νοητική έκπτωση είναι συχνή (π.χ. 30% σε ΑΜΣ και 55% σε ΚΜΣ ανάλογα με την μελέτη) και σχετίζεται σημαντικά με την εντόπιση των εστιών ή την εγκεφαλική ατροφία [104, 160-162]. Το πρότυπο των γνωστικών ελλειμμάτων είναι παρόμοιο με αυτό που συναντούμε σε ασθενείς με βεβαία ΣΚΠ και αφορά κυρίως την ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών [163]. Η νοητική λειτουργία επιδεινώνεται σημαντικά στα πρώτα 5 έτη μετά από ΚΜΣ [125], και αυτό αποτελεί αρνητικό προγνωστικό παράγοντα για την εξέλιξη της νόσου [164].

Νοητική έκπτωση εμφανίζεται επίσης και σε ασθενείς με καλοήγη ΣΚΠ (δηλ. διάρκεια νόσου ≥ 10 έτη και EDSS ≤ 2.0) [165].

Μια πρόσφατη ανασκόπηση μελετών με ασθενείς αυτής της μορφής ανέδειξε ότι 17 έως 47% των ασθενών αντιμετωπίζει γνωστικές διαταραχές που σχετίζονται με γενικευμένη ή εστιακή εγκεφαλική ατροφία, αλλά και με την έκταση και τον αριθμό των T2 εστιών στην μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου [166]. Σε μια προοπτική 10ετή μελέτη 342 ασθενών, οι ασθενείς με καλοήγη ΣΚΠ (12.5% του δείγματος) παρουσίασαν σε ποσοστό 47% έκπτωση νοητικών λειτουργιών και σε ποσοστό 53.3% κατάθλιψη μετά από 10 έτη, ενώ στο 81% επιδεινώθηκε η γνωστική λειτουργία [167].

Έκπτωση των γνωστικών λειτουργιών μπορεί να συμβεί και στα πλαίσια των υποτροπών της νόσου [168, 169]. Σύμφωνα με το πειραματικό μοντέλο της ΣΚΠ (πειραματική αυτοάνοση εγκεφαλομυελίτιδα), η νοητική δυσλειτουργία κατά την υποτροπή μπορεί να αποδοθεί στην επίδραση της απελευθέρωσης των κυτοκινών από τα κύτταρα της φλεγμονής και της ενεργοποιημένης νευρογλοίας στη λειτουργία των νευρώνων [170]. Αυτή η επιδείνωση κατά τη διάρκεια των υποτροπών είναι συνήθως αναστρέψιμη [171]. Ενδεχομένως, η αξιολόγηση των νοητικών λειτουργιών κατά την υποτροπή, μπορεί να καθορίσει ακριβέστερα το βαθμό σοβαρότητας της υποτροπής.

Επιπροσθέτως, στη βιβλιογραφία αναφέρονται και μεμονωμένες νοητικές υποτροπές, κατά τις οποίες παρατηρείται παρουσία φλεγμονής στη νευροαπεικόνιση (εμπλουτισμός εστιών) χωρίς συνοδό σωματική αναπηρία [172].

2.4. Μέθοδοι εκτίμησης της νοητικής δυσλειτουργίας

2.4.1. Ορισμός της γνωστικής διαταραχής στη ΣΚΠ

Τα μέχρι τώρα αποτελέσματα των ερευνών σχετικά με την γνωστική διαταραχή στη ΣΚΠ δείχνουν ότι δεν υπάρχει ομοφωνία ως προς τον ορισμό της. Πιο συγκεκριμένα, αναγνωρίζονται στη βιβλιογραφία περισσότεροι από 70 ορισμοί για την έκπτωση των νοητικών λειτουργιών στην ΣΚΠ. Σε μια πρόσφατη ανασκόπηση, οι Fisher και συνεργάτες τους διέκριναν 3 κατηγορίες ορισμών: 1) με βάση των αριθμό των νευροψυχολογικών δοκιμασιών που οι ασθενείς παρουσιάζουν χαμηλές επιδόσεις (συνχότερα χρησιμοποιείται το 5^ο εκατοστημόριο), 2) με βάση το άθροισμα ή το συνδυαστικό αποτέλεσμα πολλών εργαλείων που μελετούν μια γνωστική δεξιότητα ή τομέα (για παράδειγμα χρησιμοποιώντας τα T σκορ ή άλλες μεθόδους συνδυαστικής παρουσίασης αποτελεσμάτων ανά τομέα νόησης) και 3) συνδυασμός της 1^{ης} και 2^{ης} κατηγορίας [173]. Πιο δημοφιλής θεωρείται η 1^η μέθοδος ορισμού της γνωστικής διαταραχής.

Τα ποσοστά της γνωστικής έκπτωσης δεν διαφέρουν σημαντικά μεταξύ των τριών προσεγγίσεων (1^η κατηγορία: 42% των ασθενών, 2^η κατηγορία: 30% των ασθενών, 3^η κατηγορία: 50% των ασθενών) [173]. Κατά μέσο όρο, το 40% των ασθενών παρουσιάζουν μείωση των γνωστικών τους λειτουργιών στη πορεία της νόσου. Όπως αναμένεται, όταν θεσπίζονται αυστηρά κριτήρια, τα γνωστικά ελλείμματα υποεκτιμούνται. Στην αντίθετη περίπτωση, όταν δηλαδή τα γνωστικά ελλείμματα κρίνονται με μεγαλύτερη «ευελιξία», η γνωστική έκπτωση υποεκτιμάται [173]. Οι Benedict και συνεργάτες τους προτείνουν για τα μελλοντικά ερευνητικά πρωτόκολλα την, κατά το δυνατόν, υιοθέτηση κοινού ορισμού της γνωστικής έκπτωσης σύμφωνα με την 1^η κατηγορία, δηλαδή γνωστική διαταραχή να θεωρείται η επίδοση του ασθενούς που βρίσκεται 1, 1.5 ή 2 τυπικές αποκλίσεις κάτω από τον μέσο όρο [174]. Αυτό ισχύει για τις δοκιμασίες, στις οποίες υπάρχουν διαθέσιμες νόρμες για τους υπό μελέτη πληθυσμούς.

2.4.2. Αυτοαξιολόγηση των ασθενών

Οι αυτο-αναφορές των ασθενών επί των γνωστικών τους δεξιοτήτων δεν σχετίζονται με τα αποτελέσματα επίσημων νευροψυχολογικών εκτιμήσεων [175], ούτε με την ποιότητα ζωής των ασθενών [176]. Περίπου το 30% των ασθενών τείνουν να υποτιμούν ή υπερεκτιμούν τη γνωστική τους λειτουργία, με τους πρώτους γενικά να χαρακτηρίζονται από περισσότερο στρες, διαταραχές συναισθήματος, κατάθλιψη. [177]. Οι συγγενείς ή οι πληροφοριοδότες των ασθενών τείνουν να υπερεκτιμούν τα γνωστικά ελλείμματα των ασθενών [178], και το ίδιο συμβαίνει και από τους ασθενείς με προοδευτικές μορφές της νόσου [179]. Το ερωτηματολόγιο Multiple Sclerosis Neuropsychological Questionnaire (MSNQ) έχει σχεδιαστεί με σκοπό μια σύντομη εκτίμηση αυτοαξιολόγησης. Υπάρχουν διαθέσιμες 2 μορφές, αυτή που συμπληρώνεται από τον ασθενή (MSNQ P) και η μορφή που συμπληρώνεται από τους φροντιστές συνοδούς (MSNQ I). Πρόσφατα, έχουν σταθμιστεί στα ελληνικά και οι 2 μορφές [180].

2.4.3. Νευροψυχολογική εκτίμηση

Η κυριότερη μέθοδος για την έγκυρη και αξιόπιστη εκτίμηση των γνωστικών ελλειμμάτων θεωρείται η πλήρης νευροψυχολογική (ΝΨ) αξιολόγηση με συστοιχία δοκιμασιών που εκτιμά όλες τις γνωστικές λειτουργίες και αναδεικνύει την έκταση και τη βαρύτητα των πιθανών γνωστικών ελλειμμάτων. Ωστόσο, πρακτικά ζητήματα, όπως η διαθεσιμότητα εξειδικευμένου κλινικού νευροψυχολόγου, ο χρόνος διάρκειας της ΝΨ εξέτασης και η κόπωση του ασθενούς, κάνουν υποχρεωτική τη σύντομη εξέταση ανίχνευσης με screening τεστ. Ο νευρολογικός έλεγχος, που περιλαμβάνει την κλινική εξέταση και τη λήψη ιστορικού, δεν ενδείκνυται για την εκτίμηση της έκπτωσης των νοητικών λειτουργιών στους ασθενείς με ΣΚΠ [181]. Σύμφωνα με πρόσφατη αναδρομική μελέτη, η πιθανότητα ορθής ανίχνευσης γνωστικών ελλειμμάτων, χωρίς τη χορήγηση αντικειμενικών εργαλείων επιλογής (screening test), είναι ίση με την τυχαία εντόπιση των ελλειμμάτων ($X^2=1.25$, $p=0.26$) [181].

Μεγάλος αριθμός από συστοιχίες νευροψυχολογικών δοκιμασιών έχει χρησιμοποιηθεί στη ΣΚΠ. Οι γνωστικές διαταραχές στη ΣΚΠ είναι ήπιες, οι ασθενείς είναι νέοι σε ηλικία και οι περισσότεροι διατηρούν τη λειτουργικότητα τους. Ο αδρός νευροψυχολογικός έλεγχος και οι δοκιμασίες, όπως το Mini Mental State Examination (MMSE), δεν ενδείκνυται για την ανίχνευση των νοητικών ελλειμμάτων των ασθενών (Macías Islas and Ciampi 2019). Η σύντομη έκδοση του MoCA (Montreal cognitive

assessment test) υπερτερεί ως προς το MMSE σε ότι αφορά την εξέταση των εκτελεστικών λειτουργιών (Hachinski, Iadecola et al. 2006). Παρόλα αυτά, δεν χρησιμοποιείται συχνά στην ΣΚΠ (Macías Islas and Ciampi 2019).

Ως τεστ επιλογής έχει προταθεί το SDMT (Symbol Digit Modalities Test) που ελέγχει τη οπτικοχωρική ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών και την εργαζόμενη μνήμη[182]. Είναι πολύ σύντομο, η χορήγησή του μπορεί να ολοκληρωθεί σε 5 λεπτά, έχει χρησιμοποιηθεί ευρέως στη ΣΚΠ, ως αξιόπιστο και ευαίσθητο εργαλείο για την εντόπιση γνωστικών διαταραχών στους ασθενείς. Είναι πιο ευαίσθητο και λιγότερο δυσάρεστο στους ασθενείς από το PASSAT (Passed Auditory Serial Addition Test), που εξετάζει την ακουστική ταχύτητα επεξεργασίας και την εργαζόμενη μνήμη. Ωστόσο, έχει 2 μειονεκτήματα: ο ασθενής πρέπει να κάνει μαθηματικές πράξεις, γεγονός που προσθέτει άγχος, όχι μόνο στον ασθενή αλλά και σε υγιή άτομα. Επιπλέον, η βελτίωση του αποτελέσματος μπορεί να οφείλεται, είτε σε εξάσκηση, είτε σε αληθή βελτίωση της γνωστικής λειτουργίας [97].

Η αξιολόγηση ξεκινά με μια σύντομη δοκιμασία (screening test) για τυχόν γνωστική εξασθένηση/ έκπτωση του ασθενούς, και χορηγείται από τον νευρολόγο εάν δεν μπορεί να πραγματοποιηθεί από εξειδικευμένο προσωπικό [183]. Επίσης, θα πρέπει να συνεκτιμώνται πιθανοί παράγοντες, για παράδειγμα κόπωση, κατάθλιψη, φαρμακευτική αγωγή, που μπορεί να σχετίζονται με τις νοητικές επιδόσεις. Εναλλακτικά, προτείνεται η χορήγηση σύντομων συστοιχιών όπως η BICAMS [106, 183]. Ως προς το χρονικό διάστημα που οι ασθενείς με ΣΚΠ πρέπει να υποβάλλονται σε δοκιμασίες ανίχνευσης γνωστικών διαταραχών, έχει προταθεί από την Αμερικανική Ακαδημία Νευρολογίας, η εκτίμηση ανά έτος. Συχνότερα πρέπει να ελέγχονται ομάδες υψηλού κινδύνου (πίνακας 5), ασθενείς με πρωτοπαθώς προϊούσα ΣΚΠ, μεγάλη συχνότητα υποτροπών και ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο για πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια

Στη συνέχεια, εάν ο νευρολόγος διαπιστώσει γνωστική εξασθένηση του ασθενούς με τις παραπάνω σύντομες δοκιμασίες, το περιστατικό παραπέμπεται σε κλινικό νευροψυχολόγο ώστε να χορηγηθεί περιεκτική (πλήρης) και εξειδικευμένη συστοιχία ΝΨ δοκιμασιών. Πιο συχνές και ευρέως αποδεκτές συστοιχίες είναι οι εξής: 1) η Rao's Brief Repeatable Battery (BRB) [184] που περιλαμβάνει τεστ ταχύτητας επεξεργασίας, οπτικοχωρικής επεισοδιακής μνήμης και λεκτικής ευχέρειας. Ο χρόνος διεκπεραίωσης είναι περίπου 40 λεπτά. 2) η Minimal Assessment of Cognitive Functioning Multiple Sclerosis (MACFIMS) [185] που περιλαμβάνει οπτική και

ακουστική ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών, λεκτική επεισοδιακή μνήμη, οπτικοχωρική μνήμη, εκτελεστικές λειτουργίες και λεκτική ευχέρεια. Ο χρόνος ολοκλήρωσης είναι 90 λεπτά. 3) η Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS) [186] που μελετά την οπτικοχωρική ταχύτητα επεξεργασίας και την εργαζόμενη μνήμη, την οπτικοχωρική μνήμη, και τη λεκτική επεισοδιακή μνήμη. Είναι πολύ σύντομο εργαλείο, απαιτεί μόλις 15 λεπτά για την ολοκλήρωση του, και γι' αυτό το λόγο μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε επίπεδο εξωτερικού ιατρού.

Συμπερασματικά, τα 6 βασικότερα γνωστικά πεδία για την αξιόπιστη εκτίμηση των ασθενών είναι: η μνήμη και μάθηση, η ταχύτητα επεξεργασίας/εργαζόμενη μνήμη, οι εκτελεστικές λειτουργίες, η λεκτική ευχέρεια, η προσοχή και οπτικο-χωρική ικανότητα. Έχει προταθεί αλγόριθμος για τη διαδικασία που πρέπει να ακολουθείται για την εκτίμηση των γνωστικών λειτουργιών στη ΣΚΠ [183]. Στη συνέχεια, νευρολόγος και κλινικός νευροψυχολόγος θα αποφασίσουν για την πιο κατάλληλη αντιμετώπιση των ελλειμμάτων.

Στην Ελλάδα χρησιμοποιείται ευρέως η συστοιχία BICAMS, η οποία έχει προσαρμοστεί στον ελληνικό πληθυσμό [187]. Ωστόσο, δεν μπορεί να αντικαταστήσει ένα πλήρη ΝΨ έλεγχο [176, 188]. Για πλήρη ΝΨ έλεγχο εφαρμόζονται συστοιχίες από τεστ ανάλογα με το κέντρο, τις επιλογές και την εκπαίδευση των ερευνητών.

2.5. Η προγνωστική αξία της γνωστικής διαταραχής

Η γνωστική διαταραχή αποτελεί σημαντικό προγνωστικό δείκτη για την εξέλιξη της νόσου και την μελλοντική αναπηρία των ασθενών. Ασθενείς με ΚΜΣ και έκπτωση των νοητικών λειτουργιών είναι πιθανότερο να αναπτύξουν κλινικά βέβαιη ΣΚΠ στα επόμενα 5-7 έτη [189], καθώς και σημαντική επιδείνωση στη κλίμακα EDSS [190]. Σε μια πρόσφατη προοπτική μελέτη συνολικής διάρκειας 8 ετών, βρέθηκε ότι ασθενείς που παρουσιάζουν έκπτωση των νοητικών λειτουργιών κατά τη διάγνωση, διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο για επιδείνωση της EDSS, για μετάπτωση στη δευτεροπαθώς προϊούσα μορφή, φλοιική ατροφία και λέπτυνση του φλοιού [191]. Σε μια άλλη μελέτη, η γνωστική διαταραχή που σχετίστηκε με δείκτες εγκεφαλικής ατροφίας, θεωρείται αξιόπιστος προγνωστικός δείκτης της βραχυπρόθεσμης εξέλιξης της νόσου σε ασθενείς με καλοήγη ΣΚΠ [192].

Ιδιαίτερη αναφορά θα πρέπει να γίνει στις επιπτώσεις των γνωστικών διαταραχών στην εργασιακή ικανότητα και τις επιδόσεις των ασθενών με ΣΚΠ. Στην

Ευρώπη, το 50% των ασθενών με κλινικά βέβαιη ΣΚΠ είναι άνεργοι [193]. Μεγάλη πανευρωπαϊκή μελέτη από συνολικά 16 χώρες αναφέρει ότι το 70% των ασθενών με υποτροπιάζουσα μορφή παρουσιάζει γνωστικές δυσκολίες, ενώ στο 70% των περιπτώσεων, οι δυσκολίες αυτές επιδρούν στην αποτελεσματικότητα των εργασιακών τους επιδόσεων [193]. Όπως θα αναμενόταν, οι επιδόσεις στην εργασία των ασθενών με γνωστικές διαταραχές είναι χειρότερες από εκείνες των ασθενών χωρίς παρόμοιες δυσκολίες, όπως αυτό κρίνεται από τους επόπτες στο εκάστοτε εργασιακό πλαίσιο, αν και οι πρώτοι τείνουν να υποεκτιμούν τα εργασιακά προβλήματα που αντιμετωπίζουν [194].

Σε μεγάλη προοπτική μελέτη που διενεργήθηκε στη Δανία και έλαβαν μέρος περισσότεροι από 2000 ασθενείς, βρέθηκε ότι η ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών συνδέεται με το ετήσιο εισόδημα των ατόμων [195]. Επιπλέον, η μείωση της επεξεργασίας πληροφοριών αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου για την μελλοντική εργασιακή απασχόληση των ατόμων, ανεξαρτήτως μάλιστα των επιπέδων σωματικής αναπηρίας [196]. Πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση καταδεικνύει ότι οι λειτουργίες που εμπλέκονται κυρίως στην εργασιακή επίδοση και την αποτελεσματικότητα των ασθενών είναι η ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών, η μνήμη (άμεση και καθυστερημένη ανάκληση) και οι εκτελεστικές λειτουργίες [197].

Επίσης, η έκπτωση των νοητικών λειτουργιών έχει συσχετιστεί με την επιδείνωση της κατάθλιψης και των διαταραχών συναισθήματος. Ασθενείς με μείωση των εκτελεστικών λειτουργιών χρησιμοποιούν «δυσπροσαρμοστικές» στρατηγικές αντιμετώπισης των προβλημάτων τους π.χ. αυτοκατηγορία, αποφυγή [198]. Από την άλλη πλευρά, η απουσία σημαντικών γνωστικών διαταραχών σε ασθενείς με ΣΚΠ συνδέεται με υψηλότερο αίσθημα αυτοπραγμάτωσης και αυτό-αποτελεσματικότητας [199].

Συνολικά, οι γνωστικές διαταραχές επηρεάζουν αρνητικά ποικίλες πτυχές της ζωής των ασθενών, όπως η ποιότητα του ύπνου [200], η συνέπεια ως προς τη λήψη φαρμακευτικής αγωγής [201], η τακτοποίηση των λογαριασμών [202], η κοινωνική αλληλεπίδραση [203], η οδήγηση [204], και σχετίζονται με την αντικειμενική [205] και την νοητική κόπωση των ασθενών [206]. Επίσης, δεν θα πρέπει να υποτιμηθεί η σημαντική επιβάρυνση των γνωστικών διαταραχών στους φροντιστές των ασθενών [207].

2.6. Παράγοντες που επηρεάζουν τις γνωστικές επιδόσεις των ασθενών

2.6.1. Το γνωσιολογικό απόθεμα

Σε πολλούς ασθενείς με υψηλό φορτίο βλαβών και συχνές υποτροπές, δεν παρατηρείται έκπτωση των νοητικών λειτουργιών. Από την άλλη πλευρά, ασθενείς με χαμηλή ενεργότητα νόσου φαίνεται να παρουσιάζουν νωρίς έκπτωση των γνωστικών λειτουργιών. Στους ασθενείς με ΣΚΠ υπάρχει μεγάλη ετερογένεια ως προς την ποιότητα των γνωστικών ελλειμμάτων και τη βαρύτητά τους. Ο όρος «γνωσιολογικό απόθεμα» (cognitive reserve) [208] [209] υιοθετήθηκε πρόσφατα στη βιβλιογραφία σε μια προσπάθεια ερμηνείας των κλινικο-γνωστικών και γνωστικο-απεικονιστικών αντιφάσεων που συναντούνται στη καθημερινή κλινική πράξη και έρευνα στους ασθενείς με ΣΚΠ.

Σύμφωνα με το θεωρητικό υπόβαθρο του γνωσιολογικού αποθέματος υποστηρίζεται ότι γενετικοί και κληρονομικοί παράγοντες (το εγκεφαλικό απόθεμα, δηλαδή η μέγιστη ανάπτυξη του εγκεφαλικού παρεγχύματος στη διάρκεια της ζωής του ατόμου) και περιβαλλοντικοί παράγοντες (το νοητικό απόθεμα, δηλαδή το μορφωτικό επίπεδο και οι ενασχολήσεις στον ελεύθερο χρόνο του ατόμου) επιδρούν προστατευτικά στην γνωστική έκπτωση που σχετίζεται με την ΣΚΠ [209].

Αναμφίβολα, το θεωρητικό υπόβαθρο υποστηρίζεται ερευνητικά, καθώς πλήθος μελετών έχει δείξει ότι η μόρφωση και ενασχολήσεις που περιλαμβάνουν νοητική άσκηση, όπως σταυρόλεξα, κινηματογράφος, μπορούν να αυξήσουν τον αριθμό των συνάψεων μεταξύ των νευρώνων. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα τη νοητική ενδυνάμωση και τη διατήρηση του γνωστικού επιπέδου ή την επιβράδυνση των επιπτώσεων της ΣΚΠ επί των γνωστικών δεξιοτήτων [209].

Οι γενετικοί παράγοντες ή διαφορετικά «το εγκεφαλικό απόθεμα» μπορούν να αξιολογηθούν με ακρίβεια ως ολικός όγκος του εγκεφάλου (που έμμεσα αντανακλά τον συνολικό αριθμό των νευρώνων). Συνήθως, εκτιμάται με τον ενδοκράνιο όγκο (είναι δείκτης του maximal lifetime brain growth MLBG). Στις ογκομετρικές μελέτες (π.χ. SIENAX), ο ενδοκράνιος όγκος υπολογίζεται από τον παράγοντα διόρθωσης (scaling factor), ως προς έναν πρότυπο εγκεφαλικό χάρτη (βάση δεδομένων Montreal Neurological Institute ή MNI).

Η περιβαλλοντική συνιστώσα ή το «νοητικό απόθεμα» αξιολογείται έμμεσα από τις αναφορές των ατόμων, καθώς περιλαμβάνει παράγοντες όπως το επάγγελμα, η

εκπαίδευση, η εξωσχολική εκπαίδευση, και οι δραστηριότητες του ελεύθερου χρόνου όπως σταυρόλεξα, οδήγηση, ενασχόληση με τις τέχνες ή την μουσική, ανάγνωση βιβλίων/εφημερίδων. Το ερωτηματολόγιο είναι διαθέσιμο και έχει αποδοθεί στα ελληνικά [210].

2.6.2. Κατάθλιψη και νοητική έκπτωση

Είναι ευρέως αποδεκτό ότι η κατάθλιψη που ορίζεται ως διαταραχή του συναισθήματος, επηρεάζει σημαντικά τις γνωστικές ικανότητες και τις επιδόσεις των ασθενών στα νευροψυχολογικά τεστ [211]. Στις περισσότερες μελέτες, ο αποκλεισμός των καταθλιπτικών συμπτωμάτων καθίσταται απαραίτητος για την γνωστική εκτίμηση των ασθενών. Από ψυχικής πλευράς, συχνότερα εμφανίζεται η κατάθλιψη με επιπολασμό 22 - 54% [212], ποσοστό μεγαλύτερο από ότι στον ευρύτερο πληθυσμό και άλλες νευρολογικές νόσους. Λιγότερο συχνά εμφανίζονται εναλλαγές διάθεσης (moodswings), συναισθηματική ακράτεια και ευφορία (euphoria sclerotica) [213].

Στην αλληλεπίδραση μεταξύ κατάθλιψης και ΣΚΠ φαίνεται ότι εμπλέκονται τόσο βιολογικοί όσο και περιβαλλοντικοί παράγοντες [214]. Στη ΣΚΠ, τα καταθλιπτικά συμπτώματα έπονται της διαταραχής του ανοσολογικού συστήματος. Κάποιες μελέτες υποστηρίζουν ότι η κατάθλιψη στη ΣΚΠ ενδεχομένως θα μπορούσε να αποδοθεί σε ανοσολογικούς μηχανισμούς, δηλαδή στην απελευθέρωση κυτοκινών από τα κύτταρα της φλεγμονής και την επακόλουθη βλάβη των νευρώνων που συμμετέχουν στο σύστημα των επινεφριδίων-υποθαλάμου-υποφυσης [215]. Ανάλογες ψυχιατρικές εκδηλώσεις παρατηρούνται και σε άλλες χρόνιες παθήσεις με έντονα στοιχεία φλεγμονής, όπως ρευματοειδής αρθρίτιδα, και ισχαιμικά έμφρακτα εγκεφάλου [214]. Αντίθετα, η συχνότητα δεν είναι παρόμοια σε μη-φλεγμονώδη νευρολογικά νοσήματα, όπως για παράδειγμα η ALS.

Επίσης, οι Sabatini και συνεργάτες τους έχουν προτείνει ότι η διαταραχή της επικοινωνίας μεταξύ φλοιικών και υποφλοιικών δομών που εμπλέκονται στη λειτουργία του μεταιχμιακού συστήματος, συμμετέχει στην εμφάνιση κατάθλιψης σε ασθενείς με ΣΚΠ [216]. Μελέτες έχουν διαπιστώσει ότι ο αυξημένος αριθμός απομυελινωτικών εστιών στον κατώτερο προμετωπιαίο φλοιό και στις πρόσθιες κροταφικές περιοχές, κυρίως του αριστερού ημισφαιρίου, καθώς και η ατροφία των πρόσθιων κροταφικών λοβών σχετίζονται με υψηλό κίνδυνο εμφάνισης κατάθλιψης [217, 218] [214]. Η παρουσία «black holes» μετωπο-βρεγματικά έχει προγνωστική

αξία στην μελλοντική εξέλιξη των διαταραχών των συναισθημάτων (variance~40%) [219].

Οι διαταραχές συναισθήματος που προκύπτουν ως παθοφυσιολογική διαταραχή ή σύμπτωμα της ΣΚΠ, μπορούν να επηρεάσουν όλες τις γνωστικές λειτουργίες σε πολλαπλές νευροψυχολογικές δοκιμασίες (μάθηση, μνήμη, προσοχή). Όμως, συχνότερα επηρεάζεται η επεξεργασία πληροφοριών [220, 221]. Η εξέταση των διαταραχών διάθεσης συνίσταται στην κλινική εξέταση, ενώ υπάρχουν και επιπρόσθετα διαθέσιμα ερωτηματολόγια αυτό- αξιολόγησης για χρήση στη κλινική πράξη και την έρευνα. Τα The Beck Depression Inventory – 2nd Edition (BDI-II) [222] και Hamilton Anxiety and Depression Scale (HADS) [223] έχουν σταθμιστεί στον ελληνικό πληθυσμό [224].

2.6.3. Διαταραχές του άγχους – στρες

Οι αγχώδεις διαταραχές είναι συχνές στους ασθενείς με ΣΚΠ [225] και επηρεάζουν τις επιδόσεις τους σε πολλά γνωστικά πεδία [226]. Το άγχος έχει συσχετιστεί με χαμηλές επιδόσεις στις εκτελεστικές λειτουργίες [227], την μνήμη [226], την ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών [228] και τη σύνθετη προσοχή [229]. Επίσης, έχει αρνητική επίδραση στις μεταγνωστικές ικανότητες των ασθενών σε ότι αφορά το γνωστικό τους επίπεδο και τα νοητικά τους ελλείμματα [230].

Μεταξύ των παραγόντων που σχετίζονται με τις υποτροπές της νόσου εντάσσονται και τα ψυχοπαιστικά ή στρεσογόνα γεγονότα, στα οποία δίδεται μεγάλη έμφαση [231] ιδίως από τους ασθενείς. Μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί μέχρι σήμερα αδυνατούν να συσχετίσουν τη νόσο με το στρες, όμως επισημαίνουν τη συσχέτιση του άγχους με τις υποτροπές [232]. Ως προς το βιολογικό υπόβαθρο, η αυξημένη φλεγμονώδης αυτοάνοση δραστηριότητα θεωρείται ότι εμπλέκεται στην σωματική και νοητική κατάσταση των ασθενών [232]. Η γνωστική-συμπεριφορική παρέμβαση στη διαχείριση του στρες έχει δείξει ενθαρρυντικά αποτελέσματα στους ασθενείς κατά την πορεία της νόσου [233]. Ωστόσο, μέχρι σήμερα δεν υπάρχουν ολοκληρωμένες, διαθέσιμες μελέτες [234].

Για την αξιολόγηση του στρες υπάρχουν αντικειμενικές και υποκειμενικές δοκιμασίες. Στις αντικειμενικές εντάσσονται τα ζωτικά σημεία και η μέτρηση των ορμονών που σχετίζονται με το στρες (ΑΧΤ, κορτιζόλη στον ορό, στο σίελο, στα ούρα 24ώρου, κατεχολαμίνες, PRL, τεστοστερόνη κ.α.). Για την υποκειμενική

εκτίμηση των στρεσογόνων γεγονότων της ζωής είναι διαθέσιμη η κλίμακα Perceived Stress Scale (PSS) [235] που έχει σταθμιστεί στον ελληνικό πληθυσμό [236].

2.6.4.Κόπωση και γνωστικά ελλείμματα

Η κόπωση αποτελεί ένα από τα πιο κοινά συμπτώματα των ασθενών με ΣΚΠ, με ποσοστό που ανέρχεται έως και το 78-91% των ασθενών [237]. Οι ασθενείς την αντιλαμβάνονται ως ένα από τα πιο επιβαρυντικά συμπτώματα της νόσου [238]. Είναι μια πολυδιάστατη έννοια που ορίζεται ως το αναφερόμενο υποκειμενικό αίσθημα της εξάντλησης χωρίς αντικειμενικά αίτια, η έλλειψη σωματικής ή νοητικής ενέργειας που εμποδίζει το άτομο να ανταποκριθεί στις απαιτήσεις της καθημερινότητας. Συχνά, αποτελεί το πρώτο σύμπτωμα των ασθενών με ΣΚΠ [238 (Yang, 2017 #365]

Διαφέρει από τη κόπωση των υγιών ατόμων και επηρεάζεται από διάφορους παράγοντες, όπως για παράδειγμα η θερμοκρασία του περιβάλλοντος (υψηλές θερμοκρασίες σχετίζονται με μεγαλύτερη κόπωση). Μπορεί να λάβει σημαντικές διαστάσεις και να επηρεάσει αρνητικά την ικανότητα για εργασία, την συμμετοχή στα κοινά, την ποιότητα ζωής των ασθενών, την διάθεση, ενώ σχετίζεται με υψηλά ποσοστά ανεργίας στους ασθενείς με ΣΚΠ [239]. Ωστόσο, δεν συνδέεται με την σωματική αναπηρία, με την ηλικία του ασθενούς και με την εξέλιξη της νόσου [239].

Η παθογένεση της κόπωσης στη ΣΚΠ δεν έχει διευκρινιστεί επαρκώς. Ωστόσο, στη βιβλιογραφία ανευρίσκονται ανοσολογικοί μηχανισμοί, όπως η υπερδιέγερση του ανοσολογικού συστήματος και η επίδραση προφλεγμονωδών κυτοκίνων της περιφέρειας σε προσαγωγές ίνες στο ΚΝΣ (συμπεριλαμβανομένου και του πνευμονογαστρικού νεύρου) [240, 241].

Η σχέση κόπωσης – γνωστικής έκπτωσης δεν έχει αποσαφηνιστεί στη ΣΚΠ [239, 242]. Συγκεκριμένα, παρόλο που οι ασθενείς συχνά αναφέρουν ότι η κόπωση επηρεάζει τη γνωστική τους λειτουργία, δεν έχει προκύψει σημαντική συσχέτιση μεταξύ της αναφερόμενης κόπωσης και της κλινικά σημαντικής έκπτωσης των νοητικών λειτουργιών [243].

Σε ότι αφορά τις συσχετίσεις της κόπωσης με νευροαπεικονιστικά δεδομένα, οι περισσότερες μελέτες δεν έχουν παρουσιάσει κάποια συσχέτιση με τον συνολικό όγκο εγκεφάλου [244]. Κάποιες μελέτες έδειξαν συσχέτιση της κόπωσης με την έκταση των βλαβών στην φυσιολογικά απεικονιζόμενη λευκή ουσία (NAWM). Οι ίδιες μελέτες

υποστήριξαν ότι το σύμπτωμα αυτό οφείλεται στους μηχανισμούς αποσύνδεσης κυκλωμάτων [245] και στη διάχυτη απομυελίνωση και αξονική βλάβη [246].

2.7. Θεραπευτικές παρεμβάσεις σε ασθενείς με νοητική δυσλειτουργία

2.7.1.Φαρμακολογικές θεραπείες

Οι ανοσοτροποποιητικές θεραπείες, όπως ιντερφερόνη βήτα (INF-beta) 1a, 1b και η οξική γλατιραμέρη και νεότερες επιλογές, όπως η ναταλιζουμάμπη και η φινγκολιμόδη βοηθούν έμμεσα στη διατήρηση και βελτίωση των νοητικών λειτουργιών, με τη μείωση της φλεγμονής και της εγκεφαλικής ατροφίας (πίνακας 7). Φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη κόπωση, π.χ. αμανταδίνη, είναι πιθανό να βοηθούν στη ταχύτητα επεξεργασίας [247]. Επίσης, πιλοτικές μελέτες αναφέρουν την θετική επίδραση της φαμπριδίνης [248], αλλά δεν έχουν επιβεβαιωθεί [249]. Επιπλέον, φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τις διαταραχές μνήμης στη νόσο Alzheimer (αναστολείς ακετυλοχολινεστεράσης), π.χ. donepezίλη [249], σχετίστηκαν με βελτίωση στη λεκτική μάθηση και μνήμη [249], όμως τα αποτελέσματα δεν επιβεβαιώνονται σε επόμενη μελέτη. Συνολικά, οι δραστικές ουσίες που έχουν δοκιμαστεί, δεν έχουν δώσει ενθαρρυντικά αποτελέσματα, καθώς καμία φαρμακευτική αγωγή δεν έχει επιφέρει σημαντική βελτίωση σε εγκατεστημένη έκπτωση των νοητικών λειτουργιών των ασθενών. Ίσως, οι ασθενείς ανακουφίζονται από διεγερτικά φάρμακα (όπως για παράδειγμα τους αναστολείς πρόσληψης σεροτονίνης, SSRIs) μέσω του μηχανισμού μείωσης της κόπωσης και αύξησης της εγρήγορσης.

2.7.2.Μη φαρμακολογικές θεραπείες των γνωστικών διαταραχών

Κεντρική ιδέα στην γνωστική αποκατάσταση (cognitive rehabilitation) είναι ότι κάποια εγκεφαλικά κυκλώματα είναι δυνατόν να τροποποιηθούν κατόπιν εγκεφαλικής βλάβης. Οι θεραπείες αυτές περιλαμβάνουν ασκήσεις, όπως η μάθηση μέσω επανάληψης, στρατηγικές απομνημόνευσης, χρησιμοποίηση φωνολογικών ή σημασιολογικών υποδείξεων για την σωστή ανάκληση υλικού, περιβαλλοντικά (αλλαγές στον περιβάλλοντα χώρο) και προσωπικά βοηθήματα (π.χ. χρήση σημειωματάρων). Σύγχρονες μελέτες προβάλλουν την εκπαίδευση των ασθενών σε ηλεκτρονικό υπολογιστή, με ενθαρρυντικά αποτελέσματα επί των γνωστικών λειτουργιών και της μεταγνώσης των ασθενών επί των νοητικών τους επιδόσεων.

Επίσης, οι ασθενείς φαίνεται να ωφελούνται από προγράμματα εργοθεραπείας, λογοθεραπείας, και γνωστικής συμπεριφορικής ψυχοθεραπείας.

Συμπεράσματα:

- Η νοητική δυσλειτουργία στην ΣΚΠ δεν είναι σπάνια, καθώς συναντάται περίπου στο 50% των ασθενών[96].
- Η εκτίμηση των νοητικών λειτουργιών είναι απαραίτητο στοιχείο της εξέτασης των ασθενών, εφόσον μπορεί να προσφέρει επιπλέον πληροφορίες για την νευρολογική εικόνα του ασθενούς [250].
- Η ΝΨ εκτίμηση πρέπει να επιτελείται τόσο στην αρχή όσο και κατά την πορεία της παρακολούθησης των ασθενών, αφού οι περισσότεροι παρουσιάζουν ήπια νοητική δυσλειτουργία. Η ανίχνευσή της χρήζει περιοδικούς ελέγχους και συγκριτικές εκτιμήσεις.
- Χρειάζονται ευαίσθητα και πρακτικά εργαλεία, τα οποία να μελετούν τους βασικούς τομείς της νόησης που επηρεάζονται στη ΣΚΠ (έξι βασικές λειτουργίες: την μνήμη και μάθηση, την ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών, τις εκτελεστικές λειτουργίες, την προσοχή, τη λεκτική ευχέρεια, την οπτικοχωρική ικανότητα και τον προσανατολισμό).
- Οι προγνωστικοί δείκτες για την εκδήλωση νοητικής διαταραχής (πίνακας 5) οδηγούν στο συμπέρασμα ότι η εκτίμηση των νοητικών λειτουργιών δεν είναι απλή. Ένα τεστ δεν επαρκεί για τη σφαιρική εικόνα της γνωστικής διαταραχής στη ΣΚΠ.
- Τα αντιφλεγμονώδη και ανοσοτροποποιητικά φάρμακα ασκούν έμμεση θετική δράση μέσω της μείωσης της ενεργούς φλεγμονής και της καταστροφής των νευρώνων. Τόσο η νοητική όσο και η σωματική (αερόβια) άσκηση μπορούν να βοηθήσουν στην γνωστική διαταραχή, μέσω δημιουργίας εναλλακτικών δικτύων και αύξησης του γνωσιολογικού αποθέματος των ασθενών.

3. Εγκεφαλική Ατροφία στη Σκλήρυνση κατά Πλάκας

3.1. Ορισμός της εγκεφαλικής ατροφίας

Ως εγκεφαλική ατροφία ορίζεται η προοδευτική μείωση του όγκου του εγκεφάλου και εκδηλώνεται συχνά στη ΣΚΠ. Οι ασθενείς χάνουν το 0.5-1.35% του εγκεφαλικού τους όγκου ανά έτος έναντι των υγιών ατόμων ίδιας ηλικίας που το ποσοστό είναι 0.1-0.3% / έτος [251, 252]. Έχει αποδειχθεί ότι η εγκεφαλική ατροφία εμφανίζεται νωρίς στην πορεία της νόσου και αυξάνεται με την πάροδο του χρόνου [46, 47, 253-256]. Οι Raz και συνεργάτες τους παρατήρησαν σημαντική ατροφία της φαιάς ουσίας (σε σύγκριση με τη λευκή ουσία) ένα έτος μετά το πρώτο κλινικό επεισόδιο [257]. Επίσης, έχουν αναφερθεί ογκομετρικές αλλαγές στο ΚΜΣ [258, 259] και στο ΑΜΣ [260, 261].

Η παθοφυσιολογική βάση της ατροφίας στην ΣΚΠ δεν είναι πλήρως κατανοητή. Θεωρείται το τελικό αποτέλεσμα όλων των παθολογικών διεργασιών της νόσου και αντιπροσωπεύει την μη αναστρέψιμη νευρολογική βλάβη [262-265]. Αξίζει να σημειωθεί ότι οι νευρώνες αντιπροσωπεύουν το 46% του συνολικού όγκου του εγκεφάλου, η μυελίνη το 24%, τα νευρογλοιακά το 17%, και τα αγγεία το 13% [251]. Η φαιά ουσία περιέχει μικρότερο ποσοστό μυελίνης σε σύγκριση με την λευκή ουσία (περίπου το 1/10) [266], ενώ οι νευρώνες αποτελούν το κύριο συστατικό της [267]. Όσον αφορά τα νευρογλοιακά κύτταρα, τα ολιγοδενδροκύτταρα είναι περισσότερα σε αριθμό από το σύνολο των αστροκυττάρων, μικρογλοιακών και προγονικών των ολιγοδενδροκυττάρων (oligodendrocytes progenitor cells), παρόλο που τα ακριβή ποσοστά δεν έχουν προσδιοριστεί επακριβώς [268, 269].

Βασικά αίτια της ατροφίας του ΚΝΣ αποτελούν η απομυελίνωση και η αξονική εκφύλιση [270-272], ενώ η συμμετοχή των νευρογλοιακών κυττάρων δεν έχει διευκρινιστεί πλήρως. Η αντιδραστική γλοίωση στις φλεγμονώδεις εστίες (αύξηση του αριθμού των αστροκυττάρων και των μικρογλοιακών) τείνει να αυξήσει τον όγκο του ΚΝΣ, περιορίζοντας τη εκτιμώμενη ατροφία [273, 274]. Επίσης, σε αυτούς τους ασθενείς παρατηρούνται διακυμάνσεις της ποσότητας ύδατος που αλλάζουν τον όγκο του εγκεφάλου [275]. Για παράδειγμα, στην ενεργό φλεγμονή, λόγω αγγειογενούς οιδήματος, ο όγκος του νερού αυξάνεται και μειώνεται μετά από θεραπείες με ισχυρές αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες, όπως τα κορτικοστεροειδή [262, 275].

Επίσης, στους ίδιους ασθενείς παρατηρούνται διακυμάνσεις της ποσότητας ύδατος που αλλάζουν τον όγκο του εγκεφάλου [262]. Για παράδειγμα, η αφυδάτωση του ατόμου επηρεάζει την ακεραιότητα των νευρογλοιακών κυττάρων και η ασιτία τον αριθμό των συνάψεων μεταξύ των νευρώνων [275]. Επιπλέον, η ατροφία επηρεάζεται σε κάποιο βαθμό και από το γενετικό υπόβαθρο του ατόμου. Τα HLA-DRB1 και DQB1 αλληλία που συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο για την εμφάνιση της νόσου, έχουν συσχετιστεί με σημαντική ατροφία της φαιάς και της λευκής ουσίας και αυξημένο ετήσιο ρυθμό απώλειας εγκεφαλικού όγκου. Αυτό συμβαίνει ανεξάρτητα από τη φαρμακευτική αγωγή των ασθενών και από άλλες κλινικές παραμέτρους (όπως ο αριθμός υποτροπών) [276].

Η εκφύλιση των νευραξόνων θεωρείται η βασική αιτία ατροφίας του ΚΝΣ και είναι μη αναστρέψιμη βλάβη, σε αντίθεση με το οίδημα, την απομυελίνωση, την αντιδραστική γλοιώση, τους κυμαινόμενους ιδιοσυγκρασιακούς παράγοντες [277-280].

3.2. Μέθοδοι εκτίμησης εγκεφαλικής ατροφίας

Σήμερα, υπάρχουν διαθέσιμες διάφορες τεχνικές μέτρησης του εγκεφαλικού όγκου. Ωστόσο, οι περισσότερες είναι χρονοβόρες και δεν υιοθετούνται στη καθημερινή κλινική πράξη. Επιπλέον, απαιτούν ειδικό λογισμικό και εκπαίδευση σε αυτό. Υπάρχουν 2 μεγάλες κατηγορίες τεχνικών: 1) οι διαχρονικές τεχνικές (longitudinal), όπου γίνεται μέτρηση του εγκεφαλικού όγκου των ατόμων σε 2 ή περισσότερα χρονικά διαστήματα (στη διάρκεια του χρόνου) και 2) οι συγχρονικές τεχνικές (cross-sectional), όπου γίνεται μέτρηση του εγκεφαλικού όγκου των ατόμων σε συγκεκριμένη χρονική στιγμή.

Οι συγχρονικές τεχνικές βασίζονται στην κατάτμηση (segmentation) του εγκεφαλικού παρεγχύματος σε επιμέρους συστατικά, βάσει των διαφορών των ιστών στη πυκνότητα σε επίπεδο pixel. Ουσιαστικά, γίνεται «διαμερισματοποίηση» του παρεγχύματος και είναι δυνατή η μέτρηση του όγκου ολόκληρου του εγκεφάλου αλλά και της κάθε δομής ξεχωριστά, όπως ο όγκος της λευκής ουσίας, της φαιάς ουσίας, της περιφερικής φαιάς ουσίας. Παράδειγμα αυτής της κατηγορίας αποτελεί η μέθοδος SIENAX του προγράμματος FSL. Άλλο παράδειγμα είναι το BPF (brain parenchymal fraction) που μετρά την αναλογία του εγκεφαλικού παρεγχύματος ως προς τον συνολικό ενδοκράνιο όγκο (ENY και εγκεφαλικό παρέγχυμα). Οι τεχνικές αυτές

λαμβάνουν υπόψη την διακύμανση που υπάρχει μεταξύ των ατόμων ως προς το μέγεθος της κεφαλής. Επιπλέον, υπάρχουν διαθέσιμες και δισδιάστατες μέθοδοι εκτίμησης της ατροφίας, όπως το μέγεθος της 3^{ης} κοιλίας, που αποτελεί έμμεσο δείκτη ατροφίας των θαλάμων. Οι δισδιάστατες μέθοδοι μπορούν πιο εύκολα να εφαρμοστούν στη καθημερινή πράξη, αλλά απαιτούν μεγαλύτερη ακρίβεια από την χειριστή.

Οι διαχρονικές τεχνικές βασίζονται στις διαφορές που υπάρχουν μεταξύ των δύο εγγραφών (registration) του ίδιου ατόμου. Εφαρμόζονται σε μελέτες που ενδιαφέρονται για την εξέλιξη της ατροφίας στη πορεία του χρόνου, παρόλο που η ακρίβεια τους ως προς την «διαμερισματοποίηση» του εγκεφαλικού παρεγχύματος είναι περιορισμένη. Παράδειγμα αυτής της κατηγορίας είναι το SIENA. Αποτελεί επίσης τμήμα του FSL, είναι μια αυτόματη μέθοδος επεξεργασίας δεδομένων, όπου καταχωρούνται 2 διαδοχικές μετρήσεις του ίδιου ασθενούς και συγκρίνονται διαχρονικά ως προς τις ποσοτικές κυρίως διαφορές τους. Ακόμη μια ευρέως χρησιμοποιούμενη μέθοδος είναι η ανάλυση μορφομετρίας σε επίπεδο voxel (Voxel Based Morphometry, VBM) που αποτελεί τμήμα του SPM8. Περιλαμβάνει την τμηματική ανάλυση ολόκληρου του εγκεφαλικού παρεγχύματος και επιτρέπει συγχρονικές και διαχρονικές μετρήσεις. Μια χρήσιμη κατηγοριοποίηση των τεχνικών ογκομετρίας από κλινικής άποψης παρουσιάζεται στον πίνακα 6.

Πίνακας 6: Μέθοδοι εκτίμησης εγκεφαλικής ατροφίας.

Ολικός όγκος εγκεφάλου	Εστιακή ατροφία
Κλάσμα εγκεφαλικού παρεγχύματος (BPF)	Voxel-based morphometry
Structural image evaluation using normalization of atrophy (SIENA)	Μέτρηση της λέπτυνσης του φλοιού (Cortical thickness)
Structural image evaluation using normalization of atrophy—cross-sectional (SIENAX)	FMRIB’s FIRST
Μέγεθος 3 ^{ης} κοιλίας (Ventricular volumes, VV)	

3.3. Κλινικές συσχετίσεις της εγκεφαλικής ατροφίας

3.3.1. Ατροφία και σωματική αναπηρία

Συχνά, η κλινική εικόνα των ασθενών δεν συνάδει με τα απεικονιστικά δεδομένα της συμβατικής τομογραφίας μαγνητικού συντονισμού (το “κλινικό-ραδιολογικό παράδοξο”) [281, 282]. Από την άλλη πλευρά, οι ποσοτικές εκτιμήσεις της μαγνητικής τομογραφίας εγκεφάλου, μέσω της ογκομετρίας, κερδίζουν ολοένα και περισσότερο έδαφος για την εκτίμηση της κλινικής εικόνας των ασθενών.

Είναι ευρέως αποδεκτό ότι ο ολικός όγκος εγκεφάλου (normalized brain volume, NBV) παρουσιάζει σημαντική συσχέτιση με την σωματική αναπηρία, όπως αυτή εκτιμάται με την κλίμακα EDSS [283-288] και είναι καλός προγνωστικός δείκτης για την προοδευτικότητα της αναπηρίας, ανεξάρτητα από τον συνολικό αριθμό των υποτροπών ή το φορτίο των T2 βλαβών των ασθενών [289].

Σε μια σχετικά πρόσφατη μελέτη, η λέπτυνση του φλοιού, η διεύρυνση της 3^{ης} κοιλίας και ο ολικός όγκος εγκεφάλου φαίνεται να προβλέπουν την εξέλιξη της αναπηρίας σε χρονική περίοδο 10 ετών [290]. Μια άλλη μελέτη που εξέτασε πολλαπλούς ογκομετρικούς δείκτες MRI σε ασθενείς με κλινικά βέβαιη ΣΚΠ και ΚΜΣ, βρέθηκε ότι οι πρώτοι έχουν σημαντικά μικρότερους όγκους σε σύγκριση με

τους δεύτερους, με εξαίρεση την λέπτυνση του φλοιού, όπου δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων [291].

Στη μεγαλύτερη μέχρι σήμερα μετα-ανάλυση, όπου έλαβαν μέρος περισσότεροι από 13.500 ασθενείς με υποτροπιάζουσα ΣΚΠ, ο ετήσιος ρυθμός απώλειας εγκεφαλικού όγκου, όπως μετράται με την μέθοδο SIENA (Percentage Brain Volume Change, PBVC), παρουσιάζει σημαντική συσχέτιση με την αναπηρία (EDSS σκορ) των ασθενών [292] και την προοδευτικότητα της αναπηρίας στη πορεία της νόσου [293], ανεξάρτητα από τον αριθμό των ενδιάμεσων υποτροπών [294]. Οι ασθενείς με ΚΜΣ παρουσιάζουν μεγαλύτερο ετήσιο ρυθμό ατροφίας σε σχέση με τους ασθενείς με βέβαιη ΣΚΠ [291].

Πολλές κλινικές μελέτες χρησιμοποιούν τον ετήσιο ρυθμό ατροφίας ως επιπρόσθετο κριτήριο για τον έλεγχο της αποτελεσματικότητας της θεραπευτικής αγωγής [292]. Επίσης, ο ρυθμός εγκεφαλικής ατροφίας αποτελεί δείκτη ενεργότητας της νόσου εφόσον είναι 1 από τις 4 παραμέτρους της NEDA-4 (No Evidence of Disease Activity/ καμία ένδειξη ενεργότητας νόσου)[295, 296]. Πιο συγκεκριμένα, ο ρυθμός μείωσης του εγκεφαλικού όγκου περισσότερο από 0.4% / έτος θεωρείται παθολογικός, με 80% ειδικότητα και αξιοπιστία.

3.3.2. Ατροφία και γνωστική έκπτωση (πίνακας 7)

Στο ακτινολογικό μεμονωμένο σύνδρομο (ΑΜΣ), το υψηλό φορτίων T2 βλαβών και η μείωση του όγκου του φλοιού του εγκεφάλου σχετίζονται με την μείωση των επιδόσεων σε όλες τις γνωστικές δεξιότητες [104]. Επίσης, σύμφωνα με τους Patti και συνεργάτες τους, ο συνολικός όγκος των εστιών της λευκής ουσίας θεωρείται ο πιο σημαντικός προγνωστικός παράγοντας της επιδείνωσης των νοητικών λειτουργιών 9 έτη μετά [297].

Οι περισσότερες μελέτες υποστηρίζουν ότι ο όγκος των εστιών της λευκής ουσίας δεν συσχετίζεται σημαντικά με την έκπτωση των νοητικών λειτουργιών στη ΣΚΠ [106]. Αυτό συμβαίνει κυρίως στα αρχικά στάδια της νόσου, που παρατηρείται το γνωστικό-ραδιολογικό παράδοξο, όπου άτομα με υψηλό φορτίο T2 βλαβών δεν παρουσιάζουν νοητικά ελλείμματα [298].

Οι Vollmer και συνεργάτες τους αναφέρουν σε μια συστηματική ανασκόπηση ότι η μείωση στον συνολικό όγκο του εγκεφάλου (normalized brain volume, NBV)

συνδέεται με την επιδείνωση των γνωστικών επιδόσεων των ασθενών [299]. Σε μια πρόσφατη μελέτη που περιλάμβανε πολλαπλά νευροψυχολογικά τεστ αξιολόγησης, ο ολικός όγκος του εγκεφάλου σχετίστηκε με τη νοητική έκπτωση στη ΣΚΠ και ειδικά με την έκπτωση στην ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών [300]. Μείωση του ολικού όγκου του εγκεφάλου στα αρχικά στάδια της υποτροπιάζουσας ΣΚΠ (στα πρώτα 3 έτη από τη διάγνωση) έδειξε ότι εκτιμά την εμφάνιση της νοητικής έκπτωσης μέχρι και 5 έτη μετά [132].

Η λέπτυνση του φλοιού σχετίζεται σταθερά με την έκπτωση των νοητικών λειτουργιών στη ΣΚΠ, σε περισσότερα του ενός γνωστικά πεδία. Σε μια μελέτη εντοπίστηκαν σημαντικές διαφορές ως προς την λέπτυνση του φλοιού, ακόμη και στη περίπτωση ήπιων γνωστικών ελλειμμάτων, σε σχέση με ασθενείς χωρίς γνωστική διαταραχή [301], κυρίως στις μετωπο-βρεγματικές περιοχές αλλά και τις υποφλοιώδεις δομές [302]. Σύμφωνα με τους ερευνητές, η λέπτυνση της ανώτερης και έσω επιφάνειας του αριστερού βρεγματικού λοβού και το υψηλό φορτίων T2 βλαβών αποδείχθηκαν οι καλύτεροι προγνωστικοί δείκτες της έκπτωσης των νοητικών λειτουργιών [302]. Η λέπτυνση του κροταφικού και του βρεγματικού φλοιού συσχετίστηκαν με διαταραχές στη λεκτική μάθηση και μνήμη και στην οπτική μνήμη αντίστοιχα [303]. Η ατροφία σε περιοχές του αριστερού πρόσθιου φλοιού του προσαγωγίου σχετίστηκε με διαταραχές των εκτελεστικών λειτουργιών, π.χ. λεκτική ευχέρεια [304].

Οι φλοιϊκές εστίες έχουν συσχετιστεί με την έκπτωση στην ταχύτητα επεξεργασίας των πληροφοριών [305]. Σε μελέτη με μαγνητικό τομογράφο 7 Tesla (με μεγάλη ακρίβεια στην απεικόνιση φλοιϊκών εστιών) βρέθηκε ότι οι φλοιϊκές εστίες παρουσιάζουν σημαντική συσχέτιση τόσο με τη σωματική αναπηρία όσο και με την έκπτωση των νοητικών λειτουργιών στη νόσο [306, 307].

Συνολικά, ο όγκος της φαιάς και της λευκής ουσίας έχουν συσχετιστεί με μείωση των εκτελεστικών λειτουργιών, στοιχείο ενδεικτικό της πολυπλοκότητας του γνωστικού αυτού πεδίου και της σημασίας του στη ΣΚΠ που προσβάλλει πολλές περιοχές του εγκεφάλου [308]. Σε μια ακόμη μελέτη, ο όγκος της φαιάς και της λευκής ουσίας φαίνεται ότι εξηγούν προβλήματα πολλών γνωστικών λειτουργιών, κυρίως της λεκτικής μνήμης, της οπτικής μάθησης και μνήμης, της επεξεργασίας πληροφοριών και

της εργαζόμενης μνήμης, καθώς και διαταραχές προσωπικότητας και συναισθήματος (κατάθλιψη, ευερεθιστότητα, άγχος, ευφορία sclerotica, άρση αναστολών) [309].

Οι Batista και συνεργάτες τους, σε μια ενδιαφέρουσα ογκομετρική μελέτη αναφέρουν ότι οι ασθενείς με ΣΚΠ είχαν σημαντικά μικρότερους όγκους σε όλες τις εγκεφαλικές δομές (φαιά ουσία, περιφερική φαιά ουσία, κοιλίες, βασικά γάγγλια) σε σύγκριση με τα υγιή άτομα της ομάδας ελέγχου. Ωστόσο, μόνο ο όγκος των υποφλοιωδών δομών, και κυρίως του θαλάμου και του κελύφους της ωχράς σφαίρας σχετίστηκε σημαντικά με την έκπτωση στην ταχύτητα επεξεργασίας των πληροφοριών [310]. Σε μια παρόμοια μελέτη των Schoonheim και συνεργατών, μόνο το άρρεν φύλο παρουσίασε σημαντική μείωση των νοητικών λειτουργιών και αυτό σχετίστηκε με τον όγκο του θαλάμου και όχι με τον όγκο των T2 εστιών της λευκής ουσίας [311]. Επίσης, η μείωση του όγκου του θαλάμου, του ιππόκαμπου και του κελύφους της ωχράς σφαίρας σχετίστηκαν με μείωση της ταχύτητας επεξεργασίας των πληροφοριών [312].

Από τις υποφλοιώδεις δομές, η ατροφία του θαλάμου είναι ο πιο ισχυρός προγνωστικός δείκτης της έκπτωσης των νοητικών λειτουργιών σε όλους τους τομείς της νόησης [73, 302, 313]. Μάλιστα, ο όγκος του αριστερού θαλάμου φαίνεται να διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη έκπτωση των νοητικών λειτουργιών στα πλαίσια της ΣΚΠ [314, 315].

Η ατροφία του ιππόκαμπου (κυρίως του επικρατούς ημισφαιρίου) και η διαταραχή των συνδέσεων του κυρίως με την έλικα του προσαγωγίου προβλέπει τις μνημονικές δυσκολίες των ασθενών με ΣΚΠ [120]. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι η ογκομέτρηση των εν τω βάθει δομών της φαιάς ουσίας θεωρείται πιο αξιόπιστη από τις μετρήσεις του ολικού όγκου της περιφερικής φαιάς ή της λευκής ουσίας [316], καθώς στις περισσότερες μελέτες παρατηρείται από τα πρώιμα στάδια της νόσου [317]. Ομοίως, οι Jonkman και συνεργάτες, έδειξαν ότι η βλάβη της περιφερικής φαιάς ουσίας σχετίστηκε με νοητικά ελλείμματα στους ασθενείς με υποτροπιάζουσα ΣΚΠ, ενώ η ατροφία των υποφλοιωδών δομών με αντίστοιχα ελλείμματα στη προοδευτική ΣΚΠ, αναδεικνύοντας τον πιθανό ρόλο διαφορετικών δομών στη πορεία της νόσου [318]. Είναι γενικά αποδεκτό ότι, το υψηλό επίπεδο εκπαίδευσης, η ποικιλία των δραστηριοτήτων του ελεύθερου χρόνου (που ορίζονται περιβαλλοντικά) και το υψηλό εγκεφαλικό απόθεμα (που ορίζεται γονιδιακά) αποτελούν προστατευτικούς παράγοντες για την γνωστική διαταραχή στην ΣΚΠ [319].

3.3.3.Ατροφία και ποιότητα ζωής.

Άλλες κλινικές εκδηλώσεις της ατροφίας του ΚΝΣ περιλαμβάνουν διαταραχές του συναισθήματος και διαταραχές προσωπικότητας (ευφορία sclerotica, άρση αναστολών, επιθετικότητα, μείζον κατάθλιψη) [320], δυσλειτουργία του αυτόνομου νευρικού συστήματος και σεξουαλικές διαταραχές [285]. Αντιθέτως, η εξωστρέφεια, η ενέργεια, η μεταγνώση και η κοινωνικότητα δεν σχετίζονται με την εγκεφαλική ατροφία της φαιάς κυρίως ουσίας, αλλά συνδέονται με καλύτερη πρόγνωση της εξέλιξης των γνωστικών αλλά και των σωματικών ελλειμμάτων [151].

Η κόπωση σχετίζεται με την ατροφία της φαιάς ουσίας κυρίως των μετωπιαίων λοβών αμφοτερόπλευρα [321] και ασθενείς με μείζονα καταθλιπτική διαταραχή παρουσιάζουν λεπύτωση του φλοιού του εγκεφάλου ιδιαίτερος μετωπο-κροταφικά [302]. Έτσι, η λεπύτωση του φλοιού των ημισφαιρίων θεωρείται ο καλύτερος προγνωστικός δείκτης για την κλινική εκδήλωση μείζονος κατάθλιψης κατά DSM V [302].

Συμπεράσματα:

- Η ΣΚΠ είναι μια ανοσο-εξαρτώμενη νόσος του ΚΝΣ που χαρακτηρίζεται από εστιακή και διάχυτη φλεγμονή, απομυελίνωση, αξονοπάθεια και νευροεκφύλιση του ΚΝΣ.
- Η εγκεφαλική ατροφία, δηλαδή η προοδευτική μείωση του εγκεφαλικού όγκου, εμφανίζεται πρώιμα στη πορεία της νόσου και στο ΚΣΜ, εξελίσσεται ταχύτερα από ότι στα υγιή άτομα, και αποτελεί προγνωστικό δείκτη για τη σωματική αναπηρία και την νοητική δυσλειτουργία.
- Ποικίλες μελέτες έχουν αποκωδικοποιήσει τους μηχανισμούς που εμπλέκονται στην ατροφία του ΚΝΣ. Η αξονοπάθεια εμφανίζεται σχεδόν ταυτόχρονα με την απομυελίνωση και αποτελεί τη βασική αιτία της ατροφίας του εγκεφάλου. Η εγκεφαλική ατροφία θεωρείται ότι πρωτίστως αντιπροσωπεύει το νευροεκφυλιστικό στοιχείο της ΣΚΠ.
- Ο ετήσιος ρυθμός απώλειας εγκεφαλικού όγκου αποτελεί μια από τις παραμέτρους της NEDA-4 (No evidence of Disease Activity).
- Επίσης, πολλές κλινικές μελέτες χρησιμοποιούν τον ετήσιο ρυθμό ατροφίας και άλλους ογκομετρικούς δείκτες ως επιπρόσθετο κριτήριο για τον έλεγχο της αποτελεσματικότητας της φαρμακευτικής αγωγής.

- Με την πληθώρα αυτοματοποιημένων τεχνικών ογκομετρίας και την πραγματοποίηση ποικίλων μελετών για τη θέσπιση φυσιολογικών τιμών (normative data), είναι πιθανό να επεκταθεί η εφαρμογή τους από την έρευνα στη κλινική πράξη, με αποτέλεσμα την εξατομικευμένη θεραπεία της ΣΚΠ

Πίνακας 7: Μελέτες της εγκεφαλικής ατροφίας και των γνωστικών διαταραχών στη ΣΚΠ.

Βιβλιογραφική αναφορά	Δείγμα	Χαρακτηριστικά του δείγματος	Γνωστικά τεστ	Μέθοδος εκτίμησης ατροφίας	Στατιστικά σημαντικά συμπεράσματα για την συσχέτιση ατροφίας – γνωστικών διαταραχών
[309]	40ΥΠ. ΣΚΠ & ΔΠ. ΣΚΠ 15 υγιείς	Μέση ηλικία: 42,4 Μέση διάρκεια νόσου: 11,2 έτη Μέσο EDSS:3,3	Γνωστικές δοκιμασίες MSFC CVLT-II BVLТ-R PASSAT SDMT Ψυχιατρικά τεστ προσωπικότητας Διαταραχές διάθεσης (BDI)	SPM99	Ο όγκος της φαιάς και της λευκής ουσίας σχετίστηκαν με την έκπτωση των νοητικών λειτουργιών (κυρίως στη λεκτική μνήμη, οπτική μνήμη, ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών και εργαζόμενη μνήμη) και με ψυχιατρικά συμπτώματα (κατάθλιψη, δυσφορία, ευερεθιστότητα, άγχος, ευφορία, απάθεια και άρση των αναστολών).
[322]			CVLT-II	Ογκομετρική ανάλυση BPF, GMF, WHF FIRST	Η ικανότητα εκμάθησης νέων λεκτικών πληροφοριών σχετίστηκε με την ατροφία του θαλάμου και του κερκοφόρου πυρήνα, ενώ η ικανότητα ανάκλησης καθιερωμένων γνώσεων με την ατροφία των ιππόκαμπων και των αμυγδαλών.
[163]	44 ΚΜΣ 80 ΥΠ.ΣΚΠ.	Μέση ηλικία: Μέση διάρκεια νόσου: έτη (ΥΠ ΣΚΠ) Μέσο EDSS:	BRB-N	Ογκομετρική ανάλυση (SIENAX) Φορτίο T2 βλαβών	Η λέπτυνση του φλοιού και ο συνολικός όγκος των T2 βλαβών αποτέλεσαν τους καλύτερους προγνωστικούς παράγοντες για την μείωση των νοητικών λειτουργιών στην ΥΠ ΣΚΠ, ενώ η λέπτυνση του

				MTR δεδομένα για τη λεπτυνση του φλοιού	φλοιού ήταν ο μόνος παράγοντας που σχετίστηκε με μείωση της ταχύτητας επεξεργασίας πληροφοριών στο ΚΜΣ.
[104]	19 ΑΜΣ 26 ΥΠ ΣΚΠ 21 υγιείς	Μέση ηλικία:35,4 Μέση διάρκεια νόσου:8,7 έτη Μέσο EDSS:1,6	Γνωστικές λειτουργίες (BRB-N, Stroop) Κατάθλιψη (MADRS) Κόπωση (FSS)	Όγκος των T2 εστιών Όγκομετρικές αναλύσεις: SIENAX FIRST	Παρόμοιο πρότυπο νοητικής έκπτωσης στο ΑΜΣ (27,6%) και την ΥΠ.ΣΚΠ.. Στο ΑΜΣ, το υψηλό φορτίον βλαβών και η μείωση του όγκου του φλοιού του εγκεφάλου σχετίστηκαν με την μείωση της επίδοσης στα γνωστικά τεστ δεξιοτήτων.
[323]	120 ΥΠ ΣΚΠ 50 υγιείς	Μέση ηλικία:40,9 Μέση διάρκεια νόσου: 7,55 έτη Μέσο EDSS: 2,0	BRB-N Και επιπλέον: Τεστ εναλλαγής δραστηριοτήτων (Stroop) Τεστ μνήμης	Όγκος των T2 εστιών Όγκομετρικές αναλύσεις: SIENAX FIRST)	Στα πρώτα έτη μετά την αρχική διάγνωση βρέθηκε μείωση του όγκου (σχεδόν όλων) των εν τω βάθει πυρήνων της φαιάς ουσίας των ασθενών, ιδιαίτερα στους άνδρες. Στους άνδρες επηρεάστηκαν όλα τα γνωστικά πεδία πλην της οπτικοχωρικής μνήμης, ενώ στις γυναίκες δεν βρέθηκαν σημαντικές γνωστικές διαταραχές. Οι περιοχές που δεν βρέθηκαν να διαφέρουν σημαντικά με τους υγιείς ήταν: για τους άντρες οι υπόκαμποι, οι αμυγδαλές και ο δεξιός επικλινής πυρήνας, και για τις γυναίκες ο δεξιός υπόκαμπος, ο δεξιός επικλινής πυρήνας, οι αμυγδαλές και το κέλυφος του φακοειδούς πυρήνα. Ο όγκος του θαλάμου, το άρρεν φύλο και η εκπαίδευση ήταν οι καλύτεροι προγνωστικοί δείκτες για την γνωστική διαταραχή στην υποτροπιάζουσα ΣΚΠ.

					Αντίθετα, ο όγκος των T2 εστιών δε συσχετίστηκε με τις γνωστικές διαταραχές στη ΣΚΠ.
[310]	86ΥΠ.ΣΚΠ. 25 υγιείς	Μέση ηλικία: 45.8 Μέση διάρκεια νόσου: 10.8 έτη Μέσο EDSS:3.5	SDMT PASSAT	Ογκομετρικές αναλύσεις: SIENAX FIRST	Η ακουστική και οπτική ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών σχετίστηκαν θετικά με όλες τις υποφλοιώδεις δομές της φαιάς ουσίας, ιδίως τον θάλαμο και το κέλυφος του κερκοειδούς πυρήνα.
[305]	36ΥΠ.ΣΚΠ. 25 υγιείς	Μέση ηλικία: Μέση διάρκεια νόσου: έτη Μέσο EDSS:	MSFC	Μελέτη μορφομετρίας VBM8 DTI	Οι φλοιϊκές εστίες σχετίστηκαν με μείωση της ταχύτητας επεξεργασίας πληροφοριών.
[324]	19 ΚΜΣ 24ΥΠ.ΣΚΠ. 19 υγιείς	Μέση ηλικία:36,4 (ΚΜΣ), 35,6 (ΥΠ.ΣΚΠ.) Μέση διάρκεια νόσου: 5 έτη (ΚΜΣ), 10 έτη (ΥΠ.ΣΚΠ.) Μέσο EDSS: 2,0	Γνωστικές λειτουργίες (7 γνωστικά τεστ) Κατάθλιψη (BDI II)	Ογκομετρικές αναλύσεις SIENAX FIRST (μόνο όγκος του θαλάμου)	Γνωστικά ελλείμματα βρέθηκαν σε όλα τα γνωστικά πεδία. Η ατροφία του θαλάμου παρουσίασε συσχέτιση με τις περισσότερες γνωστικές λειτουργίες, και ήταν ο καλύτερος προγνωστικός δείκτης των γνωστικών διαταραχών και στις 2 ομάδες ασθενών. Τα γνωστικά ελλείμματα και η κατάθλιψη δεν σχετίστηκαν με την διάρκεια της νόσου.
[325]	25 ΥΠ ΣΚΠ 25 υγιείς	Μέση ηλικία: 37,2 Μέση διάρκεια νόσου: 2,4 Μέσο EDSS: 1,5	MoCA 11 γνωστικές δοκιμασίες 5 γνωστικά πεδία: Εκτελεστικές λειτουργίες Λεκτική ευχέρεια, Οπτική και λεκτική μνήμη, Προσοχή, Εργαζόμενη μνήμη.	VBM8 Ογκομετρικές αναλύσεις SIENAX FIRST	Μεταβολική δυσλειτουργία της φαιάς ουσίας στα πρώιμα στάδια της υποτροπιάζουσας μορφής της ΣΚΠ σχετίστηκε με διαταραχές στη λειτουργία της μνήμης. Δεν εντοπίστηκαν ογκομετρικές διαφορές μεταξύ ασθενών με ΣΚΠ και υγιών ατόμων..

(Patti, 2015 #391)	241 ΥΠ.ΣΚΠ. & ΔΠ. ΣΚΠ.	Μέση ηλικία: 27,2/28 Μέση διάρκεια νόσου: 7,8/10,2 Μέσο EDSS: 2,1/3,17	4 γνωστικά τεστ: Εκτελεστικές λειτουργίες Ταχύτητα επεξεργασίας – Εργαζόμενη μνήμη	Ογκομετρικές μεθόδοι (όγκος ENY, της φαιάς ουσίας, της φυσιολογικής απεικονιζόμενης λευκής ουσίας, του φορτίου T2 βλαβών και της συνολικής λευκής ουσίας)	Ο όγκος των εστιών της λευκής ουσίας (AWM-f) θεωρήθηκε ο καλύτερος προγνωστικός δείκτης για την έκπτωση των νοητικών λειτουργιών 9 έτη μετά.
[73]	50 ΥΠ. ΣΚΠ. 31 υγιείς	Μέση ηλικία: 41,76 Μέση διάρκεια νόσου:8,84 Μέσο EDSS:3,05	TMTA, TMTB, Λεκτική ευχέρεια, IADL test (σε υπολογιστή) Σύμβολα- Κωδικοποίηση, Stroop,	Μέγεθος 3 ^{ης} κοιλίας CC Όγκος θαλάμου (χειροκίνητη μέτρηση)	Η ατροφία του θαλάμου αποδείχθηκε ο καλύτερος προγνωστικός δείκτης για την έκπτωση στη ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών, τη ψυχοκινητική επιβράδυνση, και την προσοχή (TMTB) Το IADL τεστ σχετίστηκε με την ψυχοκινητική επιβράδυνση, ενώ η μνήμη και η προσοχή με την ικανότητα για εργασία.
[120]	40 ΥΠ.ΣΚΠ. 17 ΔΠ. ΣΚΠ. 28 υγιείς	Μέση ηλικία:47,58 Μέση διάρκεια νόσου: 11,34 Μέσο EDSS: 4,00	Μνημονική Λειτουργία: Λεκτική μνήμη (CVLT- Ολλανδική έκδοση) Οπτικοχωρική μνήμη (LLT) Εργαζόμενη (Digit span) Λεκτική ευχέρεια Ταχύτητα επεξεργασίας	T2 LV SIENAX FIRST (όγκος ιππόκαμπου) fMRI (ιππόκαμπος)	Η ατροφία του ιππόκαμπου (ιδίως του αριστερού) και η βλάβη στις συνδέσεις του με την έλικα του προσαγωγίου και δημογραφικοί παράγοντες, όπως το άρρεν φύλο, σχετίστηκαν με διαταραχή της λειτουργίας της μνήμης στη ΣΚΠ.
[318]	42 ΥΠ.ΣΚΠ. 15 ΠΠ.ΣΚΠ.	Μέση ηλικία: 46,7 Μέση διάρκεια νόσου: 6,8 Μέσο EDSS: 2,5	Λεκτική Ευχέρεια (FAS test) Λεκτική μάθηση- μνήμη (CVLT II)	Ογκομετρικές αναλύσεις SIENAX	Στην πρωτοπαθώς προϊούσα μορφή βρέθηκε σημαντική υποφλοιώδης ατροφία (κυρίως του κερκοφόρου πυρήνα) ενώ στην υποτροπιάζουσα

	38 υγιείς		Ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών-Εργαζόμενη μνήμη (SDMT και PASSAT) Εκτελεστικές λειτουργίες (D-KEFSS)	FREESURFER (λέπτυνση φλοιού)	μορφή ανιχνεύτηκε σημαντική ατροφία της περιφερικής φαιάς ουσίας, αναδεικνύοντας τον πιθανό ρόλο διαφορετικών δομών στη γνωστική διαταραχή κατά την εξέλιξη της νόσου.
[312]	60 ΥΠ.ΣΚΠ. 30 υγιείς	Μέση ηλικία: 37,9 Μέση διάρκεια νόσου: 5,1 έτη Μέσο EDSS: 1,5	Εκτελεστικές λειτουργίες (D-KEFS) Λεκτική ευχέρεια (Stroop) Ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών (D-KEFS, Stroop, SDMT, PASSAT) Επεισοδιακή μάθηση-μνήμη (BVMΤ –R CVLT-II SF) Οπτικοχωρικές δεξιότητες-μνήμη (JLO Rey Complex Figure Test Αντιγραφή)	Μελέτη μορφομετρίας VBM8 Ογκομετρικές αναλύσεις SIENAX FIRST MRI DTI Perfusion MRI	Μείωση του όγκου του θαλάμου, του ιππόκαμπου, του κέλυφου και της ωχράς σφαίρας σχετίστηκαν με ήπιας έκτασης γνωστικές διαταραχές στην ταχύτητα επεξεργασίας των πληροφοριών (SDMT and PASSAT).
[326]	46 ΥΠ.ΣΚΠ. 25 υγιείς	Μέση ηλικία: 39,6 Μέση διάρκεια νόσου: 11,7 έτη Μέσο EDSS: 2,5	BRB Stroop Test	Φορτίο T2 βλάβων (T2-LL) (χειροκίνητη ανάλυση) Ογκομετρικές αναλύσεις (SIENAX, SIENA, όγκος του	Οι ασθενείς με γνωστικές διαταραχές παρουσίασαν μεγαλύτερο φορτίο T2 βλαβών και μεγαλύτερη ατροφία της λευκής ουσίας σε σχέση με τους ασθενείς χωρίς γνωστικά ελλείμματα.

				ιπόκαμπου με χειροκίνητη ογκομετρική ανάλυση)	Η λεκτική μνήμη συσχετίστηκε με την ατροφία του αριστερού ιπόκαμπου.
[315]	61 ΥΠ.ΣΚΠ. 61 Υγιείς	Μέση ηλικία: 39,7 Μέση διάρκεια νόσου: 8,2 έτη Μέσο EDSS: 1,5	BRB-N	Μελέτη μορφομετρίας VBM8. Ογκομετρική ανάλυση SIENAX	Ασθενείς με έκπτωση των νοητικών λειτουργιών είχαν μεγαλύτερη ατροφία της φαιάς ουσίας, κυρίως στον αριστερό θάλαμο, τον δεξιό ιπόκαμπο, τους βρεγματικούς λοβούς, καθώς και διάχυτες βλάβες στην φυσιολογικά απεικονιζόμενη λευκή ουσία του εγκεφάλου, σε σύγκριση με τους ασθενείς χωρίς νοητικά ελλείμματα.
[314]	44 ΥΠ.ΣΚΠ. 20 ΔΠ.ΣΚΠ. 22 υγιείς	Μέση ηλικία Μέση διάρκεια νόσου Μέσο EDSS		Μελέτη μορφομετρίας VBM8 Ογκομετρική ανάλυση (χειροκίνητη)	Η ατροφία του αριστερού θαλάμου (πρόσθιας και ανώτερης επιφάνειας) αποδείχθηκε καλός προγνωστικός δείκτης για τη μείωση της ταχύτητα γνωστικής επεξεργασίας 3 έτη μετά.
[327]	21 ΥΠ.ΣΚΠ. & ΔΠ.ΣΚΠ με γνωστικές διαταραχές 13 ΥΠ.ΣΚΠ. & ΔΠ.ΣΚΠ. χωρίς γνωστικές διαταραχές	Μέση ηλικία: 40,38 Μέση διάρκεια νόσου:10,43 Μέσο EDSS: 3,09	Οπτικοχωρικές δεξιότητες-μνήμη (Rey–Osterrieth complex figure, Block design (WAIS-III), Τεστ ατελούς εικόνας).	Φορτίο T2 βλαβών (ημι-αυτόματη μέθοδος) Ογκομετρικές αναλύσεις (μέγεθος 3ης κοιλίας Δείκτης BCR)	Η έκπτωση των οπτικοχωρικών νοητικών λειτουργιών σχετίστηκε με τον όγκο των T2 βλαβών και με την εγκεφαλική ατροφία Ισχυρότερη συσχέτιση: Μέγεθος 3ης κοιλίας.
[328]	202 ΥΠ.ΣΚΠ. ΔΠ.ΣΚΠ. ΠΠ.ΣΚΠ. 52 υγιείς	Μέση ηλικία: 53,63 Μέση διάρκεια νόσου: 20,14 Μέσο EDSS: 4,0	BRB-N Stroop Test Τεστ μνήμης MCT	Πολλαπλοί ογκομετρικοί δείκτες: Ανάλυση T2 βλαβών, FreeSurfer 5, SIENAX,	Παρόμοιο πρότυπο νοητικής έκπτωσης στα πρώιμα στάδια και τις προοδευτικές μορφές της νόσου. Στατιστικά σημαντικές μειώσεις σε όλες τις ογκομετρικές αναλύσεις, με κυριότερο τον όγκο του θαλάμου σε ασθενείς με γνωστικά ελλείμματα.

				FIRST, Λέπτυνση του φλοιού (CTh), Όγκος παρεγκεφαλίδας. DIR ανάλυση	Η υποφλοιώδης ατροφία και οι διάχυτες αλλοιώσεις στη λευκή ουσία (diffuse white matter changes) ήταν οι πιο σημαντικοί προγνωστικοί παράγοντες των γνωστικών ελλειμμάτων στους ασθενείς με ΣΚΠ.
[316]	62 ΥΠ.ΣΚΠ. 65 υγιείς			Όγκομετρικές αναλύσεις SIENAX FIRST	Οι γνωστικές διαταραχές σχετίστηκαν με την ολική ατροφία του εγκεφάλου, της περιφερικής φαιάς ουσίας και όλων των υποφλοιωδών δομών. Η ατροφία της λευκής ουσίας αποδείχθηκε ο καλύτερος προγνωστικός δείκτης για την εξέλιξη της σωματικής αναπηρίας.

ΥΠ.ΣΚΠ: Υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα Σκλήρυνση κατά Πλάκας, ΔΠ. ΣΚΠ. Δευτεροπαθώς προϊούσα ΣΚΠ, ΠΠ. ΣΚΠ: Πρωτοπαθώς προϊούσα ΣΚΠ, ΑΜΣ: Ακτινολογικός μεμονωμένο σύνδρομο, ΚΜΣ: Κλινικά Μεμονωμένο Σύνδρομο, EDSS Expanded Disability Status Scale, MSFC = Multiple Sclerosis Functional Composite, MADRS: the Montgomery and Asberg Depression Rating Scale, FSS: Fatigue Severity Scale, MCT: Memory Comparison Test, MoCA: Montreal Cognitive Assessment, BICAMS = Brief International Cognitive Assessment for MS; BRB = Brief Repeatable Battery; BVMT-R = Brief Visuospatial Memory Test, Revised; COWAT = Controlled Oral Word Association Test; CVLT-II = California Verbal Learning Test, second edition; D-KEFS = Delis-Kaplan Executive Function System; JOLO = Judgment of Line Orientation; MACFIMS = Minimal Assessment of Cognitive Function in MS; MS = multiple sclerosis;

PASSAT = Paced Auditory Serial Addition Test; SDMT = Symbol Digit Modalities Test; SPART = Spatial Recall Test; SRT = Selective Reminding Test; RCFT= Rey Complex Figure Test Delis—Kaplan Executive Function System [D-KEFS] Inhibition [D-KEFSI] and Inhibition Switching [D-KEFSIS] Stroop Test Color–Word Interference Test (SCWIT), Δείκτης BCR (Bicaudate ratio): Λόγος της απόστασης των κερκοφόρων πυρήνων, SIENA: Structural Image Evaluation, using Normalisation of Atrophy, SIENAX (Structural Image Evaluation, using Normalisation of Atrophy – cross sectional), VBM: Μελέτη μορφομετρίας σε επίπεδο voxel (VBM8) BPF (Brain Parenchymal Fraction) Κλάσμα Εγκεφαλικού Παρεγχύματος, DIR (Double Inversion Recovery): Αποκατάσταση Διπλής Αναστροφής, DWI (Diffusion Weighted Images): Μαγνητική τομογραφία με ακολουθίες διάχυσης, DTI (Diffusion Tensor Images): Μαγνητική Τομογραφία Με Ακολουθίες Τανιστής Διάχυσης.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

4. Σκοπός της μελέτης

Ήπια γνωστική διαταραχή παρατηρείται συχνά από τα πρώιμα στάδια της ΣΚΠ. Στην υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα μορφή, οι τομείς που επηρεάζονται κυρίως είναι η ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών και η εργαζόμενη μνήμη, η λεκτική επεισοδιακή μάθηση και μνήμη και η οπτικοχωρική μνήμη. Οι εκτελεστικές λειτουργίες, η λεκτική ευχέρεια και η προσοχή δεν επηρεάζονται σημαντικά [152].

Διάφοροι ογκομετρικοί δείκτες της Μαγνητικής Τομογραφίας εγκεφάλου έχουν συσχετιστεί με τις επιδόσεις των ασθενών σε συγκεκριμένους γνωστικούς τομείς. Η οπτικο-χωρική μνήμη έχει συσχετιστεί με μείωση του συνολικού κλάσματος της φαιάς ουσίας (Gray Matter Fraction, GMF) [322], αλλά και με την ατροφία των θαλάμων [317] και του υπόκαμπου [329].

Η ταχύτητα επεξεργασίας έχει συσχετιστεί με τη θαλαμική ατροφία [146, 310, 314, 317, 330], την μείωση του συνολικού όγκου του εγκεφάλου [129] και την ατροφία της λευκής ουσίας [309, 331]. Μεταξύ των μελετών παρατηρείται μεγάλη ετερογένεια και μέχρι σήμερα δεν έχει διευκρινιστεί αν κάποιες περιοχές του εγκεφάλου ευθύνονται για την έκπτωση των νοητικών λειτουργιών στη ΣΚΠ.

Επιπλέον, οι γνωστικές-απεικονιστικές συσχετίσεις είναι λιγότερο σαφείς και αποτελούν αντικείμενο διχογνωμίας, ιδιαίτερα στα αρχικά στάδια της ΣΚΠ. Μια πρόσφατη μελέτη, όπου έλαβαν μέρος συνολικά 1052 ασθενείς, διερεύνησε τη συσχέτιση MRI-γνωστικών επιδόσεων σε όλα τα στάδια της νόσου. Στα αρχικά στάδια της ΣΚΠ δεν προέκυψε σημαντική συσχέτιση μεταξύ απεικονιστικών και γνωστικών επιδόσεων των ασθενών. Το φαινόμενο αυτό είναι γνωστό ως «γνωστικό-ραδιολογικό» παράδοξο [332]. Σύμφωνα με τους μελετητές, σημαντικές συσχετίσεις παρατηρούνται μόνο στα μεταγενέστερα στάδια της νόσου, όπου δεν υπάρχει η δυνατότητα δημιουργίας εναλλακτικών νευρωνικών δικτύων.

Με βάση το θεωρητικό αυτό πλαίσιο, στη παρούσα μελέτη επιλέχθηκε ένα ομοιογενές δείγμα ασθενών με υποτροπιάζουσα μόνο ΣΚΠ, με μικρή διάρκεια νόσου και ελάχιστη αναπηρία (EDSS \leq 3,5).

Κύριοι στόχοι της μελέτης είναι:

1. Η διερεύνηση της φύσης της εγκεφαλικής ατροφίας ασθενών με υποτροπιάζουσα ΣΚΠ σε σχέση με τη φυσιολογική ομάδα ελέγχου.
2. Η εκτίμηση του ετήσιου ρυθμού απώλειας εγκεφαλικού όγκου (aPBVC, %) της ομάδας των ασθενών.
3. Η αναζήτηση πιθανών συσχετίσεων μεταξύ των απεικονιστικών δεικτών της MRI με κλινικές παραμέτρους και δημογραφικά δεδομένα του δείγματος.
4. Η διερεύνηση των νοητικών ελλειμμάτων στη ΣΚΠ, σε σχέση με την ομάδα ελέγχου, με έμφαση στην αξιολόγηση όλων των νοητικών λειτουργιών.
5. Η διερεύνηση του ρόλου των ογκομετρικών δεικτών της MRI στην ερμηνεία των νοητικών επιδόσεων των ασθενών με τη πάροδο του χρόνου.

5. Μέθοδοι

5.1. Συμμετέχοντες

Το δείγμα που έλαβε μέρος στη παρούσα μελέτη αποτελούνταν από 63 ασθενείς των εξωτερικών ιατρείων με υποτροπιάζουσα ΣΚΠ με διάγνωση σύμφωνα με τα κριτήρια McDonald (2010) που αναθεωρήθηκαν πρόσφατα [83]. Η πειραματική διαδικασία πραγματοποιήθηκε στην νευρολογική κλινική του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Λάρισας (ΠΓΝΛ) κατά τη χρονική περίοδο Δεκέμβριος 2014 έως Σεπτέμβριο 2018. Η μελέτη εγκρίθηκε από την επιτροπή Δεοντολογίας του ΠΠΓΝΛ και διενεργήθηκε σύμφωνα με τη διακήρυξη του Helsinki (ref).

Κριτήρια εισόδου στη μελέτη ήταν τα εξής: 1) Βέβαιη διάγνωση ΣΚΠ 2)Υποτροπιάζουσα-Διαλείπουσα ΣΚΠ (ΥΠ ΣΚΠ), 3) Ηλικία 18-50 ετών 4) Ελληνική εθνικότητα ή άριστη γνώση της Ελληνικής γλώσσας 5) Διάρκεια νόσου ≤ 10 έτη 6) EDSS $\leq 3,5$ [5] 7) Απουσία μείζονος κατάθλιψης, όπως εκτιμήθηκε με την κλίμακα καταθλιπτικών συμπτωμάτων του Beck (BDI σκορ ≤ 17).

Κριτήρια αποκλεισμού από τη μελέτη ορίστηκαν τα εξής: 1) συνυπάρχουσα ψυχιατρική (διαταραχές διάθεσης και προσωπικότητας, αγχώδης / ψυχωσική συνδρομή) ή νευρολογική διαταραχή (ισχαιμικό έμφρακτο εγκεφάλου, νευροεκφυλιστικές διαταραχές, ιστορικό κρανιοεγκεφαλικής κάκωσης, νευροαναπτυξιακές διαταραχές), 2) σημαντικό έλλειμμα ως προς την κινητικότητα

άνω άκρων (τρόμος, σημαντική έκπτωση μυϊκής ισχύος) και ελλείμματα ως προς την όραση, ακοή, 3) κατάχρηση αλκοόλ/χρήση ναρκωτικών ουσιών, 4) χρήση φαρμακευτικών ουσιών όπως αντικαταθλιπτικά, βενζοδιαζεπίνες αντιχολινεργικά (που έχουν συσχετιστεί με επιδείνωση των νοητικών επιδόσεων των ασθενών), 5) κακή ποιότητα MRI εγκεφάλου (έως και 1 μήνα πριν), 6) υποτροπή ή / και χρήση κορτικοστεροειδών τους τελευταίους 4 έως 6 μήνες πριν την κλινική και νευροψυχολογική αξιολόγηση. Επίσης, ασθενείς με 1 ή περισσότερες εμπλουτιζόμενες εστίες σε πρόσφατο απεικονιστικό έλεγχο εξαιρέθηκαν από τη μελέτη, ώστε να μειωθεί κατά το δυνατόν η επίδραση της ενεργούς φλεγμονής και οιδήματος στις ογκομετρικές αναλύσεις της εγκεφαλικής ατροφίας.

5.2. Ο σχεδιασμός της μελέτης

Οι ασθενείς που πληρούσαν τα κριτήρια εισόδου ενημερώνονταν για τον σκοπό της μελέτης και έδιναν την έγγραφη συγκατάθεση τους. Ακολούθως, προγραμματιζόταν η 1^η συνεδρία, για τη συλλογή δημογραφικών δεδομένων και τον κλινικό έλεγχο (ιατρικό ιστορικό, εκτίμηση της αναπηρίας με την κλίμακα EDSS). Εντός μίας (1) εβδομάδος (συνηθέστερα την επόμενη ημέρα), προγραμματιζόταν η 2^η συνεδρία για τον πλήρη νευροψυχολογικό (ΝΨ) έλεγχο του ασθενούς. Όλοι οι ασθενείς που συμμετείχαν στη μελέτη είχαν πρόσφατη απεικόνιση με MRI εγκεφάλου (ένα μήνα πριν την αξιολόγηση), ή δέχθηκαν να υποβληθούν σε νέο απεικονιστικό έλεγχο για τον σκοπό της μελέτης (3^η συνεδρία).

Επίσης, στην παρούσα μελέτη συμμετείχε μια ομάδα 46 υγιών μαρτύρων, που υποβλήθηκαν στον ίδιο ακριβώς νευροψυχολογικό έλεγχο με τους ασθενείς (υγιείς - ΝΨ). Οι δοκιμασίες χορηγήθηκαν με την ίδια σειρά, στον ίδιο χώρο και από τον ίδιο κλινικό νευροψυχολόγο. Μόνο στο 1/5 της ΝΨ ομάδας ελέγχου (10 άτομα) υπήρχε διαθέσιμος απεικονιστικός έλεγχος που να πληροί τα κριτήρια της μελέτης.

Ως εκ τούτου, για τη διερεύνηση της εγκεφαλικής ατροφίας συστάθηκε μια 2^η ομάδα ελέγχου 50 ατόμων (υγιείς – MRI), που προσκόμισαν πρόσφατο απεικονιστικό έλεγχο (≤ 1 μήνα) ή υποβλήθηκαν σε μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου για τον σκοπό της μελέτης. Οι συμμετέχοντες εξετάστηκαν εθελοντικά, χωρίς καμία αμοιβή, και ήταν κυρίως εργαζόμενοι του νοσοκομείου (της νευρολογικής κλινικής και άλλων τμημάτων του νοσοκομείου) ή συγγενείς των ερευνητών της μελέτης. Και οι 2 ομάδες ελέγχου δεν παρουσίαζαν σημαντικές διαφορές ως προς την ηλικία, το φύλο και το επίπεδο

εκπαίδευσης με την ομάδα των ασθενών. Γραπτή συναίνεση ζητήθηκε από όλους τους υγιείς συμμετέχοντες.

Ακολούθως, περίπου 1 (ένα) έτος μετά, οι ασθενείς επανεκτιμήθηκαν διαχρονικά (longitudinally) ως προς τη κλινική εικόνα, τις γνωστικές επιδόσεις, και τα απεικονιστικά ευρήματα της MRI για τους σκοπούς της μελέτης. Για την επανεκτίμησή τους και τη διάρκεια της πειραματικής διαδικασίας, είχαν ενημερωθεί και ήταν σύμφωνοι από την αρχή της ερευνητικής διαδικασίας.

5.3. Μετρήσεις

5.3.1. Δημογραφικοί παράγοντες και κλινικά χαρακτηριστικά

Οι δημογραφικοί παράγοντες που εκτιμήθηκαν ήταν: η ηλικία, το φύλο, η επαγγελματική κατάσταση και το επίπεδο εκπαίδευσης. Ο βαθμός της σωματικής αναπηρίας των ασθενών εκτιμήθηκε με την ευρέως χρησιμοποιούμενη κλίμακα EDSS (Expanded Disability Status Scale, EDSS) κατά τη στιγμή της εξέτασης [5]. Άλλες κλινικές μεταβλητές ήταν: η διάρκεια νόσου, ο συνολικός αριθμός υποτροπών από την έναρξη της νόσου, ο αριθμός υποτροπών κατά το χρονικό διάστημα παρακολούθησης, η ανοσοτροποποιητική αγωγή και η συμπτωματική αγωγή. Η διάρκεια νόσου ορίζεται από το έτος της διάγνωσης της νόσου μέχρι και την είσοδο στη μελέτη.

5.3.2. Νευροψυχολογικές (ΝΨ) δοκιμασίες

Ο εκτενής ΝΨ έλεγχος περιλάμβανε την αξιολόγηση όλων των νοητικών λειτουργιών: τη λεκτική μάθηση και μνήμη, την οπτικο-χωρική μνήμη και κατασκευαστική ικανότητα, την οπτική και ακουστική ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών, τις εκτελεστικές λειτουργίες, την λεκτική ευχέρεια, την επιλεκτική προσοχή. Πριν την συμμετοχή στη μελέτη, οι ασθενείς συμπλήρωναν το ερωτηματολόγιο του Beck (Beck Depression Inventory-II, BDI-II) για τον αποκλεισμό καταθλιπτικών συμπτωμάτων που επιβεβαιωμένα επιδρούν αρνητικά στη νόσηση. Ασθενείς με BDI-II σκορ ≥ 17 αποκλείονταν από την μελέτη.

Η αξιολόγηση των νοητικών λειτουργιών πραγματοποιήθηκε από κλινικό νευροψυχολόγο, πρωινές ώρες, σε ήσυχο πειραματικό χώρο στον Τομέα Νευροεπιστημών του νοσοκομείου (ΠΓΝΛ) που διατίθεται για αυτό το σκοπό. Είχε συνολική διάρκεια 45 έως 60 λεπτά, αναλόγα με την επίδοση του κάθε εξεταζόμενου, και ολοκληρώθηκε σε μια συνεδρία. Τα τεστ χορηγήθηκαν με την ίδια σειρά σε όλους

τους συμμετέχοντες, και έγινε προσπάθεια εναλλαγής λεκτικών και οπτικών δοκιμασιών για την καλύτερη επίδοση των εξεταζόμενων [142].

Τα τεστ που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη χρησιμοποιούνται ευρέως για την κλινική ΝΨ εκτίμηση, έχουν μεταφραστεί σε πολλές γλώσσες, μεταξύ των οποίων και η Ελληνική, και χρησιμοποιούνται για κλινικούς και ερευνητικούς σκοπούς [142]. Επίσης, έχουν χορηγηθεί σε αρκετές μελέτες ασθενών με ΣΚΠ (πλην του «σύνθετου σχήματος της Georgia) και είναι ευαίσθητα για την γνωστική εκτίμηση του συγκεκριμένου πληθυσμού ασθενών[105]. Τέλος, παρά τη μικρή συνολική τους διάρκεια (45-60 λεπτά), ελέγχουν το σύνολο των νοητικών λειτουργιών. Αντίθετα, άλλες σύντομες συστοιχίες εξετάζουν κυρίως τη μνήμη (οπτική λεκτική) και την ταχύτητα επεξεργασίας, ενώ αδυνατούν να υποκαταστήσουν έναν πλήρη ΝΨ έλεγχο, διάρκειας τουλάχιστον 60-90 λεπτά [151].

Αρχικά, χορηγήθηκε μια πιο λεπτομερής ΝΨ συστοιχία **πυλοτικά** σε 15 ασθενείς, οι οποίοι δεν πληρούσαν τα κριτήρια ώστε να συμπεριληφθούν στο δείγμα της μελέτης. Συνολικά, η αρχική ΝΨ εκτίμηση περιλάμβανε 13 γνωστικές δοκιμασίες, 6 εκ των οποίων αποκλείστηκαν από τη κύρια πειραματική διαδικασία, είτε για λόγους οικονομίας χρόνου, είτε για λόγους ακαταλληλότητας κάποιων δοκιμασιών για το συγκεκριμένο δείγμα ασθενών. Ένα τέτοιο παράδειγμα είναι η δοκιμασία «Λεξιλόγιο» που μελετά την αποκρυσταλλωμένη νοημοσύνη (IQ), το οποίο παρουσίασε υψηλό βαθμό δυσκολίας για τους περισσότερους συμμετέχοντες. Αντίθετα, οι δοκιμασίες Boston Naming test (κατονομασία αντικειμένων) GO /Not GO (εκτελεστικές λειτουργίες) και «Αναγνώριση» από το GVLT-II, ήταν πολύ εύκολες για τους ασθενείς, εφόσον όλοι επέδειξαν άριστες επιδόσεις.

Πίνακας 8: Οι νευροψυχολογικές δοκιμασίες της μελέτης και οι γνωστικοί τομείς που μελετούν.

Βιβλ.	Γνωστικός τομέας	Νευροψυχολογική δοκιμασία	Αποτέλεσμα
[333]	Λεκτική μάθηση	Ελληνική έκδοση του Verbal Learning Test GVLT-II	GVLT II: (Πρ.1-5) Άθροισμα σωστών λέξεων
	Λεκτική μνήμη	Ελληνική έκδοση του Verbal Learning Test GVLT-II	GVLT (Πρ.7) Άμεση Ανάκληση μετά από παρεμβολή

			GVLT (Πρ.9) Καθυστερημένη Ανάκληση μετά από 30 λεπτά
[334]	Επιλεκτική προσοχή	Δοκιμασία Stroop Χρώματα, Λέξεις, Παρεμβολή	Χρόνος (ms) ολοκλήρωσης της δοκιμασίας
[335]	Οπτικοχωρική μνήμη	Σύνθετο σχήμα Georgia (MCGCF)	MCGCF 3 λεπτά Άμεση Ανάκληση MCGCF Καθυστερημένη Ανάκληση μετά από 30 λεπτά
	Οπτικοκατασκευαστικές ικανότητες	Σύνθετο σχήμα Georgia (MCGCF)	MCGCF απλή αντιγραφή
[336]	Λεκτική ευχέρεια	Λέξεις που ξεκινούν από A- ή X- (φωνημική ευχέρεια) Αντικείμενα/ζώα (σημασιολογική ευχέρεια)	Άθροισμα λέξεων σε 1 λεπτό
[337]	Εκτελεστικές λειτουργίες	Trail Making Test B (TMT-B); Δείκτης B:A	Δευτερόλεπτα που χρειάστηκαν για την ολοκλήρωση του Trail B;
[337]	Οπτική ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών	Σύμβολα-Κωδικοποίηση (Wechsler, 1999)	Αριθμός των σωστών αντιστοιχίσεων σε 120 s (γραπτά)
[338]	Ακουστική ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών	Paced Auditory Serial Addition Test (PASSAT) (3s)	Αριθμός σωστών απαντήσεων

Επιπλέον, βιβλιογραφικά είναι γνωστό ότι η χρήση περισσότερων από ένα τεστ, ανά τομέα νόησης, υπερεκτιμά την μείωση των επιδόσεων των εξεταζόμενων στον συγκεκριμένο γνωστικό πεδίο [105]. Για το λόγο αυτό, αποκλείστηκε το JoL έναντι του MCGCF, λόγω των εναλλακτικών μορφών χορήγησης που διαθέτει, καθώς και το Digit Span, έναντι του TMT τεστ, που χρησιμοποιείται ευρέως στην ΣΚΠ.

Η τελική ΝΨ συστοιχία περιλαμβάνει συνολικά 7 γνωστικές δοκιμασίες, που εξετάζουν τα 7 βασικότερα γνωστικά πεδία που περιγράφονται συνοπτικά στον πίνακα 4 και αναλυτικά παρακάτω ως εξής:

1. *Δοκιμασία Λεκτικής Μάθησης California, τύπος II, ελληνική έκδοση (Greek version of California Verbal Learning Test-II, GVLТ-II):* Ελέγχει την ακουστική λεκτική επεισοδιακή μνήμη. Είναι μια σχετικά σύντομη και εύκολη στη χορήγηση δοκιμασία που αξιολογεί:

- Την ικανότητα νέας μάθησης
- Την άμεση λεκτική μνήμη
- Τις επιπτώσεις της παρεμβολής
- Τη δυνατότητα καθυστερημένης ανάκλησης και
- Την αναγνωριστική μνήμη

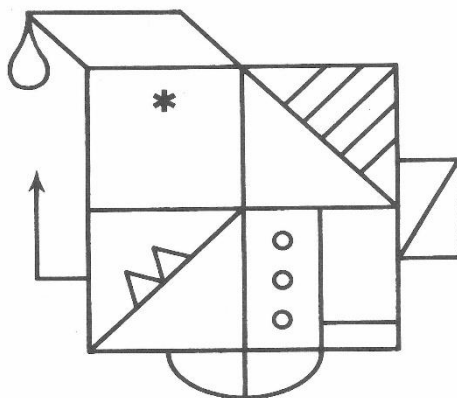
Ο νευροψυχολόγος διαβάζει μια σειρά 16 λέξεων, και αμέσως μετά, ο εξεταζόμενος καλείται να αναφέρει όσες λέξεις θυμάται (με οποιαδήποτε σειρά). Οι λέξεις είναι είδη καθημερινής χρήσης (λίστα για ψώνια), τα οποία μπορούν να καταταγούν σε 4 κατηγορίες. Το ίδιο επαναλαμβάνεται πέντε φορές και σημειώνονται οι απαντήσεις (προσπάθειες 1^η-5^η). Κατόπιν, ο νευροψυχολόγος διαβάζει μια δεύτερη, διαφορετική λίστα λέξεων (Σειρά Β) η οποία χρησιμεύει ως παρεμβολή, και ζητά να την επαναλάβει ο εξεταζόμενος (προσπάθεια 6^η). Αμέσως μετά, ζητείται η ανάκληση των λέξεων της 1^{ης} λίστας (προσπάθεια 7^η). Στη συνέχεια, δίνονται οι κατηγορίες που ανήκουν οι λέξεις, σε μια προσπάθεια να βοηθηθεί ο εξεταζόμενος ώστε να θυμηθεί περισσότερες λέξεις (προσπάθεια 8^η). Σε 30 λεπτά ζητείται και πάλι η καθυστερημένη ανάκληση των λέξεων της λίστας Α, η οποία είναι τριπλή: ελεύθερη ανάκληση λίστας Α (προσπάθεια 9^η), υποβοηθούμενη (προσπάθεια 10^η) και αναγνώριση. Στην τελευταία, δίνεται στον εξεταζόμενο η δυνατότητα να αναγνωρίσει τις λέξεις της λίστας Α μέσα από ένα σύνολο 50 λέξεων. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι στη διάρκεια της παρεμβολής (30 λεπτά), ο εξεταζόμενος εκτελεί μη λεκτικές δοκιμασίες.

Ως προς τη βαθμολόγηση: 1) ο αριθμός των σωστών λέξεων που θυμήθηκε ο εξεταζόμενος αμέσως μετά τη 1^η ανάγνωση της λίστας Α, αποτελεί το εύρος (span) της εργαζόμενης λεκτικής μνήμης. Η μαθησιακή ικανότητα (λεκτική μάθηση) προκύπτει από το άθροισμα των σωστών απαντήσεων των πέντε πρώτων επαναλήψεων. Στις δύο τελευταίες προσπάθειες, μπορεί να μελετηθεί η επίδραση της παρεμβολής στη καθήλωση των νέων πληροφοριών. Ιδιαίτερα δύσκολο τμήμα της δοκιμασίας θεωρείται η επίδοση στη καθυστερημένη ανάκληση. Τα υγιή άτομα έχουν σχεδόν παρόμοια επίδοση στην καθυστερημένη ανάκληση με αυτή της 7^{ης} προσπάθειας. Διαφορά μεγαλύτερη των 3 λέξεων είναι ένδειξη για λεπτομερέστερη ΝΨ διερεύνηση.

Η δοκιμασία CVLT –II είναι πολύ ευαίσθητη σε βλάβες του επικρατούς ημισφαιρίου. Θεωρείται σύνθετη δοκιμασία ελέγχου της μνήμης διότι δεν εξετάζει μόνο την απλή ανάκληση αλλά και την ανάκληση μετά από παρεμβολή ή καθυστέρηση.

2.Σχεδιασμός σύνθετου σχήματος Georgia (*The Medical College of Georgia Complex Figures MCGCF*). Χρησιμοποιείται για τον έλεγχο της οπτικοχωρικής αντίληψης και οπτικοχωρικής κατασκευαστικής ικανότητας. Το ίδιο σχήμα χρησιμοποιήθηκε για την εξέταση της οπτικοχωρικής μνήμης: άμεσης και καθυστερημένης. Αποτελείται από μία (πλαστικοποιημένη) κάρτα (εικόνα) με ένα σύνθετο γεωμετρικό σχήμα, που επιδεικνύεται για 30 δευτερόλεπτα και αποσύρεται. Αμέσως μετά την επίδειξη, ο εξεταζόμενος πρέπει να σχεδιάσει σε χαρτί (λευκή κόλλα αναφοράς A4) το σχήμα της κάρτας από μνήμης (άμεση οπτικοχωρική μνήμη). Την επανάληψη του σχεδιασμού ζητούμε και στα 25-30 λεπτά από μνήμης (καθυστερημένη οπτικοχωρική μνήμη). Ο χρόνος που απαιτείται για την ολοκλήρωση της δοκιμασίας είναι 10 -15 λεπτά, διότι για την σχεδίαση δεν τίθεται χρονικός περιορισμός στους ασθενείς. Απαραίτητη προϋπόθεση είναι η απουσία σοβαρών κινητικών ελλειμμάτων στα άνω άκρα (πχ τρόμος), ώστε να μπορεί ο εξεταζόμενος να αντιγράψει το σχήμα σωστά. Ακολούθως, ζητείται η επανάληψη του σχεδιασμού στα 3 λεπτά και στα 25-30 λεπτά από μνήμης. Σημειώνεται ότι στη διάρκεια της παρεμβολής (25-30 λεπτά), ο εξεταζόμενος εκτελεί λεκτικές δοκιμασίες.

Εικόνα 3: Το σύνθετο σχήμα Georgia για τη μελέτη της οπτικοχωρικής ικανότητας.



Είναι η πρώτη φορά που η δοκιμασία MCGCF χορηγείται σε ασθενείς με ΣΚΠ, σε αντίθεση με το αντίστοιχο σύνθετο σχήμα των Rey-Osterrieth που χορηγήθηκε πολλές φορές σε παρόμοιους ασθενείς για τον έλεγχο της οπτικοχωρικής μνήμης. Από την υπάρχουσα βιβλιογραφία, το MCGCF προτείνεται και ενδείκνυται ως εναλλακτική δοκιμασία της Rey-Osterrieth (Rey-Osterrieth Complex Figure) για επαναλαμβανόμενες μετρήσεις και διαχρονικές μελέτες, λόγω των εναλλακτικών μορφών χορήγησης που διαθέτει [339] [335]. Η βαθμονόμηση είναι πολύπλοκη και στη παρούσα διατριβή διενεργήθηκε από νευροψυχολόγο με την ανάλογη εμπειρία χορήγησης και αξιολόγησης του τεστ. Υπολογίστηκαν: [96] η οπτικο-κατασκευαστική ικανότητα (αριθμός των στοιχείων που έγινε πιστή αντιγραφή από το πρωτότυπο σχήμα), (II) άμεση οπτικοχωρική μνήμη (το άθροισμα των στοιχείων που έγινε ανάκληση κατ' αντιστοιχία του πρωτότυπου σχήματος) και (III) η καθυστερημένη οπτικοχωρική μνήμη (ο αριθμός των στοιχείων που ανακλήθηκαν σωστά, με 30 λεπτά καθυστέρηση).

3. *Σύμβολα-Κωδικοποίηση (Digit Symbol Coding test)*: Είναι υποκλίμακα της νοητικής αξιολόγησης του Wechsler (Wechsler Abbreviated Scales of Intelligence/WASI, Wechsler, 1999). Ελέγχει την ταχύτητα οπτικοχωρικής αντίληψης και την εργαζόμενη μνήμη. Είναι σύντομο και μπορεί να συμπληρωθεί μέσα σε 5 λεπτά. Παρά τη συντομία του, είναι αξιόπιστο και ευαίσθητο. Δίδεται στους ασθενείς μια συστοιχία από εννέα αριθμούς που αντιστοιχούν σε εννέα (9) σύμβολα. Ακριβώς κάτω από τον αριθμό βρίσκεται το σύμβολο που του αντιστοιχεί: για παράδειγμα ο αριθμός 1 αντιστοιχεί στο σύμβολο —, ο αριθμός 2 αντιστοιχεί στο σύμβολο ⊥ κ.ο.κ. Μετά την εξοικείωση του εξεταζόμενου (7 παραδείγματα), ο ασθενής καλείται να αντιστοιχίσει σε κάθε αριθμό το σύμβολό του, όσο πιο γρήγορα μπορεί. Η βαθμολογία υπολογίζεται από τον αριθμό των σωστών αντιστοιχίσεων σε 2 λεπτά (120 δευτερόλεπτα). Το μέγιστο σκορ είναι 120 βαθμοί. Με το τεστ αυτό δε χρειάζεται να γίνουν μαθηματικές πράξεις από τον ασθενή και είναι πιο ευαίσθητο για τον έλεγχο της ταχύτητας επεξεργασίας από το PASSAT[340]. Έχει χορηγηθεί σε ασθενείς με ΣΚΠ [341, 342], παρουσιάζει 91% ομοιότητα με το SDMT (Symbol Digit Modalities Test)[343] [142], αλλά διαθέτει μεγαλύτερη ευαισθησία από αυτό ως προς τη διερεύνηση της εργαζόμενης μνήμης [341, 343, 344].

4. *PASSAT (Passed Auditory Serial Addition Test)*: Ελέγχει την ακουστική ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών και την εργαζόμενη μνήμη. Δίνονται στον ασθενή ανά 2 και 3 δευτερόλεπτα αριθμοί κατά ακολουθία, και ο ασθενής πρέπει να

προσθέσει τον κάθε επόμενο στον αμέσως προηγούμενο αριθμό, και να δώσει το άθροισμα τους όσο πιο γρήγορα γίνεται. Προηγείται μια δοκιμαστική περίοδος 10 παραδειγμάτων για την εξοικείωση του εξεταζόμενου. Στη παρούσα μελέτη, χρησιμοποιήθηκε η συνθήκη στην οποία παρεμβάλλονται 3 δευτερόλεπτα μεταξύ των αριθμών. Ένα από τα βασικότερα μειονεκτήματα της δοκιμασίας αυτής είναι ότι ο ασθενής πρέπει να κάνει μαθηματικές πράξεις, γεγονός που σε κάποιο βαθμό προσθέτει άγχος [340], τόσο σε ασθενείς όσο και σε υγιείς. Επιπλέον, η βελτίωση του αποτελέσματος μπορεί να οφείλεται είτε σε εξάσκηση είτε σε πραγματική βελτίωση της γνωστικής λειτουργίας.

5. *Δοκιμασία Λεκτικής ευχέρειας (Verbal Fluency task)*: Αποτελείται από 2 τμήματα: τη φωνητική και τη σημασιολογική λεκτική ευχέρεια. Στη φωνηματική συνθήκη δίδεται στον ασθενή ένα γράμμα της αλφαβήτου και ζητείται να αναπαράγει μέσα σε 1 λεπτό όσο το δυνατόν περισσότερες λέξεις που να αρχίζουν με αυτό. Οι λέξεις αυτές δεν πρέπει να είναι κύρια ονόματα (ανθρώπων, πόλεων, χωρών). Στη σημασιολογική συνθήκη δίδεται μια κατηγορία λέξεων (πχ αντικείμενα ή ζώα) και ζητείται η ίδια διαδικασία. Η βαθμολόγηση προκύπτει από το άθροισμα των σωστών λέξεων της κάθε συνθήκης.

6. *Η ελληνική δοκιμασία Οπτικο-Νοητικής Ιχνηλάτισης (Trail Making test, Part A, B) (Armitage, 1946)*: Η δοκιμασία περιλαμβάνει δύο μέρη. Το κάθε μέρος αποτελείται από μια κόλλα αναφοράς A4, όπου βρίσκονται διασκορπισμένοι κύκλοι με τυχαία σειρά που περιλαμβάνουν είτε μόνο αριθμούς (μέρος A), είτε γράμματα και αριθμούς (μέρος B). Στο μέρος A ζητείται από τον εξεταζόμενο να ενώσει με μολύβι 25 αριθμημένους κύκλους. Στο B μέρος το άτομο πρέπει να ενώσει συνολικά 25 κύκλους που μοιράζονται σε δύο κατηγορίες (χαρακτηρίζονται είτε από αριθμούς είτε από γράμματα) με τη σειρά, εναλλάσσοντας τις δύο αυτές κατηγορίες, δηλαδή στοχεύοντας μια σε αριθμό και μια σε γράμμα (για παράδειγμα 1-A-2-B κ.ο.κ.). Το A μέρος σχετίζεται με την ταχεία κινητική και αντιληπτική ικανότητα, ενώ το B μέρος εξαρτάται από την αφηρημένη σκέψη και τη νοητική ευελιξία, και αντιπροσωπεύει τις εκτελεστικές λειτουργίες. Το B μέρος είναι σαφώς δυσκολότερο από το A μέρος. Η επίδοση και στα δύο μέρη (TMT A, B) έχει συσχετιστεί με ατροφία του κερκοφόρου πυρήνα σε ασθενείς με νόσο Huntington και με θαλαμική ατροφία. Υπολογίστηκαν ο χρόνος ολοκλήρωσης του B μέρους (σε δευτερόλεπτα) και ο δείκτης επιβάρυνσης B:A, ο οποίος όταν είναι μεγαλύτερος από 2 παρουσιάζει μεγάλη ευαισθησία στην ανίχνευση σημαντικού ελλείμματος.

7. Η δοκιμασία *Stroop* (*Stroop, 1935*): Είναι ένα από τα παραδοσιακά εργαλεία αξιολόγησης της επιλεκτικής προσοχής, δηλαδή της ικανότητας του ατόμου να αγνοεί μη σχετικές πληροφορίες και να αναστέλλει τις αντιδράσεις του στα παρεμβαλλόμενα ερεθίσματα. Αποτελεί δείκτη της νοητικής ευελιξίας του ατόμου. Το 1^ο μέρος περιλαμβάνει μια κάρτα μεγέθους A4 (πλαστικοποιημένη) στην οποία παρουσιάζονται σε σειρές ορθογώνια χρώματος ΚΟΚΚΙΝΟΥ, ΠΡΑΣΙΝΟΥ, ΜΠΛΕ (καθ'ομοίωση της δοκιμασίας). Ο ασθενής καλείται να ονομάσει το χρώμα των ορθογωνίων όσο πιο γρήγορα γίνεται. Το 2^ο μέρος της δοκιμασίας περιλαμβάνει μια παρόμοια κάρτα με τις λέξεις ΚΟΚΚΙΝΟ, ΠΡΑΣΙΝΟ, ΜΠΛΕ. Ζητείται από τον εξεταζόμενο να διαβάσει τις λέξεις όσο πιο γρήγορα γίνεται. Το 3^ο μέρος περιλαμβάνει μια κάρτα από σειρές χρωματιστών λέξεων, όπου το χρώμα και το νόημα της κάθε λέξης δεν ταυτίζονται. Ο εξεταζόμενος καλείται να ονομάσει, όσο πιο γρήγορα γίνεται, το χρώμα της λέξης και όχι το νόημά της, το οποίο παραπέμπει σε διαφορετικό χρώμα. Και τα 3 μέρη της δοκιμασίας χρονομετρούνται. Το 3^ο μέρος είναι και το πιο απαιτητικό, διότι στον εξεταζόμενο δίνονται 2 ταυτόχρονα ερεθίσματα (χρώμα που βλέπει και χρώμα που αντιλαμβάνεται), από τα οποία πρέπει να αναστείλει το ένα και να αντιδράσει ή να ανταποκριθεί στο άλλο (χρώμα που είναι γραμμένη η λέξη ή αλλιώς το χρώμα από το μελάνι).

Έχει αναφερθεί ότι οι ασθενείς με ΣΚΠ παρουσιάζουν μείωση του χρόνου αντίδρασης στα 2 (δύο) πρώτα μέρη, αλλά αύξηση της αντίδρασης στη παρεμβολή [102]. Η αυξημένη παρεμβολή φαίνεται ότι εξαρτάται από τις εγκεφαλικές περιοχές που έχουν υποστεί τη μεγαλύτερη απομυελίνωση. Βρέθηκε ότι ασθενείς με σημαντική απομυελίνωση στη δεξιά μετωπιαία περιοχή είχαν παράταση των χρόνων παρεμβολής (κατά 115.3 ms) σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Αντίθετα, εκτεταμένη απομυελίνωση των αριστερών βρεγματικών περιοχών φαίνεται ότι δεν επηρεάζει σημαντικά τους χρόνους παρεμβολής (46.2 ms).

Beck Depression Inventory 2nd ed, (BDI-II): Πρίν την συμμετοχή στη μελέτη, οι εξεταζόμενοι κλήθηκαν να συμπληρώσουν το BDI. Η δοκιμασία περιλαμβάνει 21 ερωτήματα, τα οποία βαθμολογούνται σε μια κλίμακα από το 0 έως το 3 ανάλογα με τη σοβαρότητα της κατάθλιψης. Η τελική βαθμολόγηση προκύπτει από 2 υποκλίμακες, τη γνωστική- συναισθηματική, τη σωματική-αποδοτική και μια συνολική τιμή. Για να συμπεριληφθεί κάποιος στη μελέτη χρειαζόταν να έχει σκόρ ≤ 17 .

5.3.3. Απεικονιστικές μετρήσεις (*Magnetic Resonance Imaging, MRI*)

Όλοι οι ασθενείς αξιολογήθηκαν με MRI εγκεφάλου τόσο κατά την αρχή της μελέτης όσο και 1 έτος μετά. Αντίθετα, οι υγιείς συμμετέχοντες εκτιμήθηκαν μια φορά με απεικονιστικό έλεγχο κατά τη διάρκεια της μελέτης. Μεταξύ κλινικού-NΨ και απεικονιστικού ελέγχου διαμεσολάβησε χρονικό διάστημα 1 (ενός) μήνα. Οι ασθενείς με απεικονιστική ενεργότητα νόσου (εστίες στις T1 ακολουθίες που εμπλουτίζουν) κατά τη στιγμή της εξέτασης, εξαιρέθηκαν της μελέτης (7 άτομα).

Πρωτόκολλο MRI

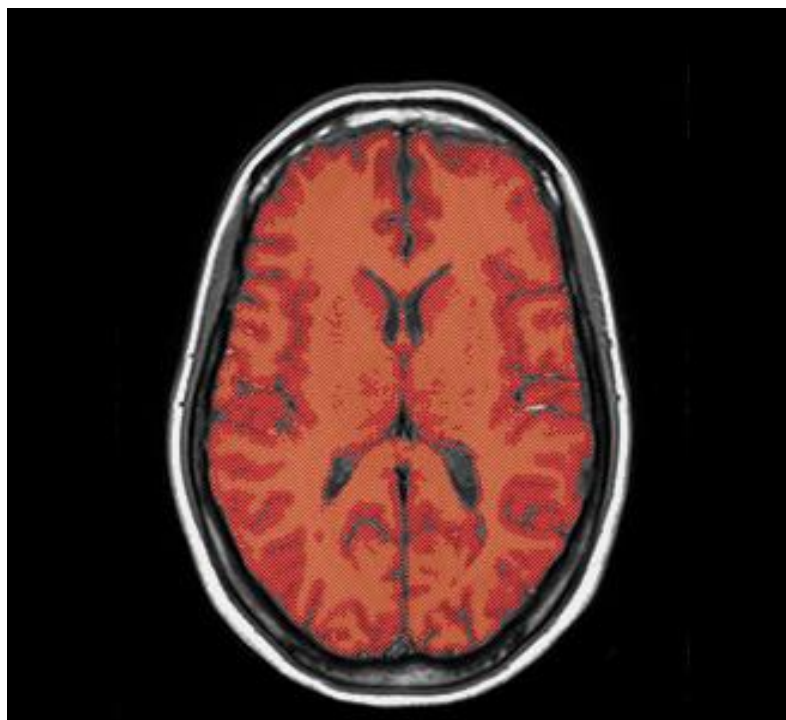
Όλες οι μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν στον ίδιο μαγνητικό τομογράφο (GE, HdX, GE Healthcare, USA) του ακτινολογικού τμήματος του νοσοκομείου και χρησιμοποιήθηκε το κατάλληλο κάλυμμα κεφαλής για τη διεκπεραίωση της εξέτασης (8-channel phased-array head coil for GE Discovery 3.0T MR750 and MR750w Systems). Εφαρμόστηκε ίδιο ερευνητικό πρωτόκολλο για όλους τους συμμετέχοντες και περιλάμβανε μόνο τρισδιάστατες (3D) εγκάρσιες T1 ακολουθίες τύπου Spoiled Gradient Echo (3D-SPGR, TR/TE 6.9 ms/2.1 ms, 12 flip angle, $24 \times 24 \text{ cm}^2$, FOV, 136 slices of 1 mm thickness) μετά τη χορήγηση σκιαγραφικού. Χορηγήθηκε ενδοφλέβια η σκιαγραφική ουσία gadopentetate dimeglumine, σε συγκέντρωση 0.1 mmol/kg και οι τομές ελήφθησαν 15 (δεκαπέντε) λεπτά μετά τη χορήγηση. Με την καθοδήγηση έμπειρου νευροακτινολόγου, οι συμμετέχοντες παρέμεναν ακίνητοι κατά τη διάρκεια της εξέτασης, ενώ εξαιρέθηκαν οι τομές με artifact κίνησης.

MRI Ανάλυση

Για τη μέτρηση του συνολικού εγκεφαλικού όγκου (normalised brain volume, NBV) της περιφερικής φαιάς ουσίας (normalized peripheral grey matter volume, NPGMV), της συνολικής φαιάς ουσίας (normalized grey matter volume, NGMV) και της λευκής ουσίας (normalized white matter volume, NWMV) χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος SIENAX [345, 346] από το πρόγραμμα FMRIB software library (FSL) (www.fmrib.ox.ac.uk/fsl). Η μέθοδος αυτή διαχωρίζει τον εγκεφαλικό ιστό από τους υπόλοιπους (εικόνα 4) και υπολογίζει τον σταθμισμένο συνολικό εγκεφαλικό όγκο με τη βοήθεια του «παράγοντα διόρθωσης» ή *scaling factor (SF)*. [347]. Ο σταθμισμένος εγκεφαλικός όγκος ή «διορθωμένος» όγκος για το μέγεθος του κρανίου ορίζεται ως ολικός εγκεφαλικός όγκος (normalised brain volume, NBV) σε κυβικά χιλιοστά (mm^3), που ακολούθως (/1000) μετατρέπονται σε ml. Ο παράγοντας διόρθωσης υπολογίζεται

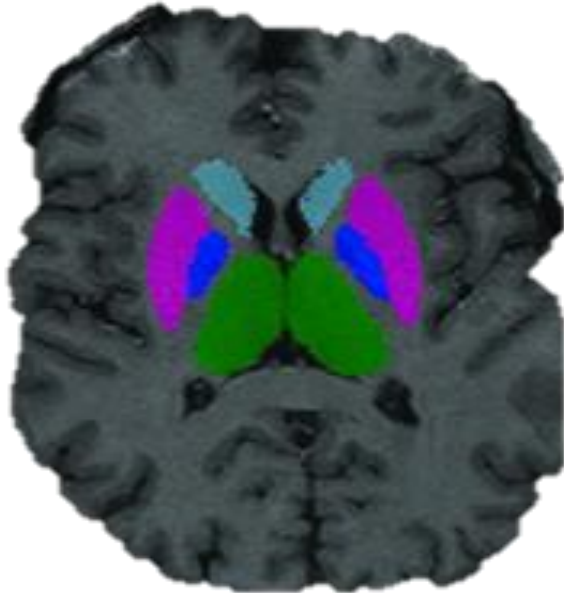
με την υποβολή της MRI εικόνας του ασθενούς σε μια παγκόσμια βάση δεδομένων την MNI152 (Montreal Neurology Institute MNI152 reference set), όπου για την στάθμιση του εγκεφαλικού όγκου λαμβάνεται υπόψη το μέγεθος του κρανίου. Ακολούθως, γίνεται διαχωρισμός του εγκεφαλικού παρεγχύματος στα επιμέρους συστατικά και υπολογίζονται οι όγκοι επιλεγμένων περιοχών σε mm^3 και στη συνέχεια (/1000) σε ml.

Εικόνα 4: Ο διαχωρισμός του «εγκεφαλικού παρεγχύματος» (κόκκινο) όπως εκτιμάται με τη μέθοδο SIENAX.



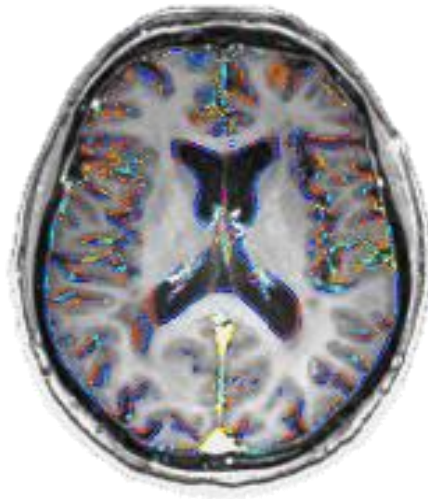
Για τον υπολογισμό των σταθμισμένων όγκων των εν τω βάθει πυρήνων της φαιάς ουσίας (κέλυφος, κερκοφόρος πυρήνας, ωχρά σφαίρα, θάλαμος, επικλινή πυρήνας, αμυγδαλή, ιππόκαμπος για το κάθε ημισφαίριο) χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος FMRIB's FIRST [348] (εικόνα) και τα αποτελέσματα πολλαπλασιάστηκαν με τον παράγοντα διόρθωσης από τη μέθοδο SIENAX.

Εικόνα 5: Η απεικόνιση του θαλάμου (πράσινο), της ωχράς σφαίρας (μπλε), του κέλυφους (ροζ) και του κερκοφόρου πυρήνα (γαλάζιο), σύμφωνα με τη μέθοδο FIRST του προγράμματος FMRIB.



Επίσης, ο ετήσιος ρυθμός μείωσης του εγκεφαλικού όγκου (annual Percentage Brain Volume Change, aPBVC) υπολογίστηκε για την ομάδα των ασθενών με τη μέθοδο SIENA [349, 350]. Αυτή η μέθοδος χρησιμοποιεί δυο MRI εικόνες του ασθενούς, που εισάγονται στον αλγόριθμο με χρονική αλληλουχία, και ακολούθως υπολογίζεται αυτόματα ο ρυθμός μείωσης του εγκεφαλικού όγκου με βάση τις γεωμετρικές αλλαγές των 2 εικόνων για το σύνολο του εγκεφαλικού παρεγχύματος (όχι για την κάθε εγκεφαλική δομή ξεχωριστά). Στη συνέχεια, το αποτέλεσμα (σε ένα ποσοστό, %) διαιρείται με το χρονικό διάστημα (σε ημέρες) που μεσολαβεί μεταξύ των 2 απεικονίσεων. Έτσι, σύμφωνα με την βιβλιογραφία και για τον κάθε ασθενή υπολογίζεται ο ετήσιος ρυθμός μείωσης του εγκεφαλικού όγκου [350].

Εικόνα 6: Η μείωση του εγκεφαλικού όγκου (μπλε), όπως απεικονίζεται με τη μέθοδο SIENA.



Σημειώνεται ότι οι αλγόριθμοι εφαρμόστηκαν αυτόματα, χωρίς μεταβολή των υπολογιστικών τους παραμέτρων [351]. Οι ακολουθίες που ενδείκνυνται για ογκομετρικές αναλύσεις με το συγκεκριμένο λογισμικό (FSL) είναι οι T1 ακολουθίες χωρίς σκιαγραφικό. Ωστόσο, οι συγκεκριμένες ακολουθίες δεν ήταν διαθέσιμες για αρκετούς ασθενείς που υποβλήθηκαν σε MRI σε παρελθόντα χρονικό διάστημα και για άλλους κλινικούς σκοπούς. Επίσης, η μελέτη απαιτούσε τη χρήση ίδιων ακολουθιών για όλους τους εξεταζόμενους. Ως εκ τούτου, χρησιμοποιήθηκαν σε όλους οι εγκάρσιες T1 ακολουθίες κατόπιν χορήγησης σκιαγραφικού. Οι ακολουθίες αυτές θεωρούνται το ίδιο αξιόπιστες σύμφωνα με τη διεθνή βιβλιογραφία [278]. Οι ογκομετρικές αναλύσεις ολοκληρώθηκαν στα πλαίσια του τομέα νευροεπιστημών από αναλυτή, που εκπαιδεύτηκε στη χρήση των Linux Mint και στα προγράμματα που αναφέρθηκαν, ενώ δεν είχε πρόσβαση στα δημογραφικά χαρακτηριστικά, τη κλινική κατάσταση των ασθενών και τις γνωστικές τους επιδόσεις.

5.4. Στατιστική ανάλυση

Τα περιγραφικά μέτρα των δεδομένων του δείγματος περιελάμβαναν τη μέση τιμή, τη διάμεσο, την τυπική απόκλιση, το εύρος τιμών (ελάχιστο-μέγιστο), τον απόλυτο αριθμό των ατόμων και τα ποσοστά συχνότητας (%). Οι μονοπαραγοντικές αναλύσεις έγιναν με τη βοήθεια του παραμετρικού Student's t-test για τις ποσοτικές μεταβλητές και Chi-square test για τις κατηγορικές (με Yates διόρθωση σε 2X2 πίνακες και Fisher exact test σε παραβίαση των προϋποθέσεων).

Σε περίπτωση παραβίασης της κανονικότητας (όπως αυτή εξετάστηκε με τη βοήθεια Q-Q plots και του Kolmogorov-Smirnov test), αντί για Student's t-test χρησιμοποιήθηκε το μη παραμετρικό Mann-Whitney U test για δύο ομάδες (αντίστοιχα για εξαρτημένα δείγματα Wilcoxon signed-rank test αντί για paired Student's t-test). Οι συσχετίσεις μεταξύ ποσοτικών μεταβλητών υπολογίστηκαν με τη βοήθεια του συντελεστή Spearman's rho, προκειμένου να αντιμετωπιστεί το πρόβλημα των ακραίων τιμών (outliers).

Για την μείωση των γνωστικών επιδόσεων των ασθενών κατά το χρόνο παρακολούθησης, χρησιμοποιήθηκε ο δείκτης αξιόπιστης αλλαγής για τον κάθε συμμετέχοντα (Reliable Change Index (RCI) [352]). Το RCI υπολογίζεται ως εξής: $([A2-A1]-[M2-M1])/SD$, όπου το A1 και το A2 είναι η 1^η και η 2^η επίδοση του ασθενούς (η 1^η κατά την αρχή της μελέτης και η 2^η ένα έτος μετά). Το M1 και το M2 είναι ο μέσος όρος μεταξύ των δύο ομάδων στην αρχή και στο τέλος της παρέμβασης, και το SD είναι η τυπική απόκλιση αυτών. Σε περίπτωση που το RCI σκορ ήταν μεγαλύτερο από +1.65 ή μικρότερο από -1,65, παρουσιάζεται σημαντική διαφορά μεταξύ των 2 ΝΨ εκτιμήσεων. Πρόκειται για έναν ιδιαίτερα αξιόπιστο δείκτη, που εξαλείφει τη πιθανότητα τυχαίου σφάλματος και την επίδραση της μάθησης (practice effects) στις επιδόσεις, ενώ αντανακλά μόνο τις κλινικά σημαντικές αλλαγές μεταξύ των 2 μετρήσεων.

Για να μελετηθεί η επίδραση των ογκομετρικών δεικτών στις γνωστικές επιδόσεις των ασθενών, χρησιμοποιήθηκε ένας μεγάλος αριθμός από γραμμικά μοντέλα μικτών επιδράσεων (mixed-effects models). Σε κάθε μοντέλο, η γνωστική επίδοση ήταν η εξαρτημένη μεταβλητή. Ο χρόνος παρακολούθησης σε ημέρες, οι ογκομετρικοί δείκτες (σε ml) και το EDSS σκορ ήταν οι ανεξάρτητες μεταβλητές. Χρησιμοποιώντας αυτή τη μέθοδο, έγινε προσπάθεια να ελεγχθεί η διαφορετική

χρονική περίοδος της παρακολούθησης του κάθε ασθενούς, λαμβάνοντας υπόψη επίσης την αλληλεπίδραση του κάθε ογκομετρικού δείκτη με το χρόνο. Η αλληλεπίδραση του χρόνου με κάποιον ογκομετρικό δείκτη (time X MRI coefficient) ελεγχόταν κάθε φορά ως προς το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας, και ερμηνευόταν ως η μέση μεταβολή του νοητικού σκορ για 1 μονάδα (1ml) αλλαγής στον ογκομετρικό δείκτη και κατά το χρόνο παρακολούθησης (από την έναρξη της μελέτης έως τον αριθμό των ημερών παρακολούθησης για τον συγκεκριμένο ασθενή).

Η στατιστικά σημαντική αλληλεπίδραση του χρόνου με κάποιον ογκομετρικό δείκτη φανερώνει ότι η μεταβολή του γνωστικού σκορ στη διάρκεια του χρόνου εξαρτάται από την τιμή του ογκομετρικού δείκτη. Επομένως, σε διαχρονικό επίπεδο, αυτό το μέρος του εγκεφάλου και ο όγκος του παίζει ρόλο στον καθορισμό του γνωστικού σκορ. Στην παρούσα μελέτη παρουσιάζονται μόνο οι στατιστικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις (MRI-γνωστικής επίδοσης), λόγω του μεγάλου αριθμού των μικτών μοντέλων που κατασκευάστηκαν. Το επίπεδο σημαντικότητας είναι το $p=0.05$. Όλες οι αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν με τη βοήθεια του προγράμματος SPSS v22.0 για Windows (Chicago IL).

6. Αποτελέσματα

6.1. Περιγραφικά στοιχεία του δείγματος

Το δείγμα αποτελούνταν από 63 ασθενείς με ΣΚΠ, 50 μάρτυρες με διαθέσιμη απεικονιστική MRI εξέταση και 46 ασθενείς με διαθέσιμο νευροψυχολογικό έλεγχο. Δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά στις ομάδες σε σχέση με το φύλο, την ηλικία και τα χρόνια εκπαίδευσης.

Πίνακας 9: Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά της ομάδας των ασθενών με Υποτροπιάζουσα-Διαλείπουσα μορφή της ΣΚΠ [Μέσος όρος ± τυπική απόκλιση, (εύρος σε παρένθεση)].

	Ασθενείς (N=63)	Υγιείς- MRI (N=50)	Υγιείς- NΨ (N=46)	Sig. (Ασθενείς vs. Υγιείς- MRI) ¹	Sig. (Ασθενείς vs. Υγιείς- NΨ) ¹
Ηλικία	39.9±9.4 (20-57)	39.1±10.2 (20-57)	37.5±10.8 (20-55)	0.672	0.222
Γυναίκες	36 (57.1)	24 (48.0)	21 (45.7)	0.437	0.321
Χρόνια εκπαίδευσης	13.7±2.3 (9-18)	14.2±2.5 (10-18)	14.1±3.2 (9-20)	0.225	0.467

Οι τιμές στον πίνακα αντιπροσωπεύουν μέσες τιμές ± τυπικές αποκλίσεις, απόλυτες και σχετικές (%) συχνότητες
¹Student's t-test για την ηλικία, Mann-Whitney U test για τα χρόνια εκπαίδευσης και chi-square test (Yates correction) για το φύλο

6.2. Περιγραφικά στοιχεία σχετικά με την ΣΚΠ στους ασθενείς

Οι ασθενείς είχαν μέση διάρκεια της νόσου 4.9±4.3 (0-15) έτη, το EDSS τους κατά την πρώτη επίσκεψη ήταν 1.4±1.2 (0-5) με διάμεση τιμή το 1.0, ενώ ο αριθμός των υποτροπών τους από τη στιγμή της διάγνωσης της νόσου ήταν 2.8±2.8 (0-12), γεγονός που μεταφράζεται σε έναν ετήσιο ρυθμό υποτροπών 0.98 ± 1.17 (0-5.96). Ο μέσος όρος του BDI-II για τον αποκλεισμό της κατάθλιψης ήταν στην 1^η αξιολόγηση κατά την έναρξη της μελέτης 4.10±3.27 (0-14) και μετά από 1 έτος 4.38±4.2 (1-13).

Ο ετήσιος ρυθμός υποτροπών υπολογίστηκε με βάση την εξίσωση: $EPY = (\text{αριθμός υποτροπών} \times 365) / [\text{ημέρες διάρκειας νόσου} - (\text{αριθμός υποτροπών} \times 30)]$, κι αυτό διότι από τις ημέρες παρακολούθησης αφαιρούνται οι ημέρες που ο ασθενής είναι σε υποτροπή, που κατά σύμβαση θεωρούνται οι 30.

Στο πίνακα 11 αναφέρεται η φαρμακευτική αγωγή των ασθενών κατά την είσοδο στη μελέτη. 25 (54%) άτομα λάμβαναν αγωγή πρώτης γραμμής, 24 (25.4%) δεύτερης, ενώ 14 (22,22%) άτομα δεν λάμβαναν θεραπεία.

Πίνακας 10: Φαρμακευτική αγωγή των ασθενών κατά την είσοδο στη μελέτη.

	Συχνότητα	%
Καμία Φ.Α.	14	22,22
Betaferon	17	26,98
Rebif	1	1,59
Avonex	5	7,94
Aubagio	1	1,59
Tecfidera	4	6,35
Gilenya	3	4,76
Tysabri	13	20,63
Plegridy	3	4,76
Copaxone	2	3,17
Total	63	100,00

6.3. Βασικές διαφορές μεταξύ των ασθενών και των υγιών σε σχέση με τη μαγνητική

Όπως φαίνεται στον παρακάτω πίνακα οι ασθενείς είχαν σημαντικά μικρότερο όγκο κερκοφόρων πυρήνων, αριστερού κελύφους, θαλάμων, ιππόκαμπων και αμυγδαλών σε σχέση με τους υγιείς. Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές στον ολικό εγκεφαλικό όγκο, τον συνολικό όγκο της φαιάς ουσίας, της περιφερικής φαιάς ουσίας, και τον όγκο της λευκής ουσίας.

Πίνακας 11: Ογκομετρικές διαφορές της MRI εγκεφάλου μεταξύ των ασθενών με υποτροπιάζουσα ΣΚΠ και των υγιών μαρτύρων.

	Ασθενείς (N=63)	Υγιείς (N=50)	Sig.¹
NBV	1541.4±89.2	1569.1±75.7	0.108
NGMV	724.1±75.7	751.0±108.7	0.648
NPGMV	571.2±67.3	594.8±83.0	0.343
NWMV	817.3±80.7	822.3±83.4	0.323
Κερκοφόρος Δ	7.1±1.6	7.7±2.0	0.037*
Κερκοφόρος Α	6.7±1.6	7.6±1.8	0.002*
Κερκοφόρος (μέσος όγκος)	6.9±1.6	7.7±1.9	0.009*
Κέλυφος Δ	7.1±1.6	7.7±1.8	0.058
Κέλυφος Α	7.1±1.5	7.7±1.9	0.021*
Κέλυφος (μέσος όγκος)	7.1±1.5	7.7±1.8	0.045*
Ωχρά σφαίρα Δ	3.0±0.8	3.1±1.1	0.547
Ωχρά σφαίρα Α	3.0±0.8	3.1±1.0	0.288
Ωχρά σφαίρα (μέσος όγκος)	3.0±0.8	3.1±1.0	0.489
Θάλαμος Δ	11.2±2.3	12.7±2.4	0.004*
Θάλαμος Α	11.6±2.4	12.9±2.6	0.004*
Θάλαμος (μέσος όγκος)	11.4±2.3	12.8±2.5	0.003*
Ιππόκαμπος Δ	7.9±2.4	9.2±3.0	0.017*
Ιππόκαμπος Α	7.9±2.6	9.1±2.9	0.025*
Ιππόκαμπος (μέσος όγκος)	7.9±2.4	9.1±2.9	0.014*
Αμυγδαλή Δ	3.0±1.2	3.7±1.5	0.004*
Αμυγδαλή Α	3.2±1.2	3.6±1.2	0.023*
Αμυγδαλή	3.1±1.2	3.7±1.3	0.006*

(μέσος όγκος)			
Επικλινής Δ	1.0±0.3	0.9±0.5	0.398
Επικλινής Α	1.1±0.4	1.0±0.5	0.088
Επικλινής (μέσος όγκος)	1.0±0.3	0.9±0.4	0.132

Οι τιμές στον πίνακα αντιπροσωπεύουν μέσες τιμές ± τυπικές αποκλίσεις σε ml

¹Mann-Whitney U test

*p ≤0.05

6.4. Μεταβολές σχετικά με την ΣΚΠ στους ασθενείς κατά το χρόνο παρακολούθησης

Ο διάμεσος χρόνος παρακολούθησης των ασθενών ήταν 392 ημέρες και ο μέσος χρόνος ήταν 465.1 ± 273.7 (178-1589) ημέρες. Κατά το χρόνο παρακολούθησης, το 81% του δείγματος διατήρησε σταθερή θεραπεία, σε 7 (11.1%) άτομα έγινε αποκλιμάκωση και σε 5 (7.9%) κλιμάκωση της θεραπείας.

Συνολικά σημειώθηκε στατιστικά σημαντική αύξηση του EDSS (μέση ετήσια αύξηση 0.28±0.66) και μείωση των υποτροπών και του EPY. Ωστόσο, πρέπει να διευκρινιστεί ότι ο χρόνος παρακολούθησης ήταν πολύ μικρότερος της διάρκειας της νόσου, οπότε και η μείωση των υποτροπών δεν αντανακλά κατά ανάγκη βελτίωση της νόσου. 15 (23.8%) άτομα υποτροπίασαν κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης και 14 (22.2%) άτομα εμφάνισαν επιδείνωση της αναπηρίας από 0.5 μέχρι 3.0 πόντους στο EDSS, από τους οποίους 7 (το 50% αυτών που επιδεινώθηκε η αναπηρία) υποτροπίασαν κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης.

Πίνακας 12: Δημογραφικές και κλινικές μεταβολές της ομάδας των ασθενών κατά το χρόνο παρακολούθησης.

	Αναφορά	Παρακολούθηση	Sig.¹
EDSS	1.4±1.2	1.61±1.4	0.001*
Αριθμός Υποτροπών	2.8±2.8	0.33±0.7	<0.001*

Ετήσιος Ρυθμός Υποτροπών	0.98±1.17	0.45±0.89	0.001*
---------------------------------	-----------	-----------	--------

Οι τιμές στον πίνακα αντιπροσωπεύουν μέσες τιμές ± τυπικές αποκλίσεις

¹Wilcoxon signed-rank test

*p ≤0.05

6.5. Ογκομετρικές αλλαγές των ασθενών κατά το χρόνο παρακολούθησης

Όπως φαίνεται από τον παρακάτω πίνακα, κατά το χρονικό διάστημα παρακολούθησης, στην ομάδα των ασθενών καταγράφηκε στατιστικά σημαντική μείωση του όγκου σχεδόν όλων των δομών, με εξαίρεση τις αμυγδαλές και τον δεξιό επικλινή πυρήνα, σύμφωνα με τις αναλύσεις SIENAX. Το μέσο ποσοστό ετήσιας αλλαγής για κάθε δομή υπολογίστηκε με βάση την εξίσωση: [(τελική μέτρηση-αρχική)X100/αρχική] X (365/μέρες παρακολούθησης), θεωρώντας ότι η μείωση είναι γραμμική κατά τη διάρκεια του χρόνου.

Πίνακας 13: Ογκομετρικές μεταβολές των ασθενών με ΣΚΠΙ κατά το χρονικό διάστημα παρακολούθησης.

	Αναφορά	Παρακολούθηση	Sig.¹	%Αλλαγή/έτος
NBV	1541.4±89.2	1501.0±91.6	<0.001*	-2.37
NGMV	724.1±75.7	709.5±97.6	0.021*	-0.74
NPGMV	571.2±67.3	554.7±75.6	0.002*	-1.59
NWMV	817.3±80.7	791.5±105.4	0.025*	-3.66
Κερκοφόρος Δ	7.1±1.6	6.5±1.5	<0.001*	-7.08
Κερκοφόρος Α	6.7±1.6	6.2±1.5	0.002*	-6.96
Κερκοφόρος (μέσος όγκος)	6.9±1.6	6.3±1.5	0.001*	-7.13
Κέλυφος Δ	7.1±1.6	6.5±1.6	<0.001*	-8.16
Κέλυφος Α	7.1±1.5	6.4±1.6	<0.001*	-9.09
Κέλυφος (μέσος όγκος)	7.1±1.5	6.4±1.6	<0.001*	-8.81

Ωχρά σφαίρα Δ	3.0±0.8	2.7±0.8	<0.001*	-8.85
Ωχρά σφαίρα Α	3.0±0.8	2.6±0.8	<0.001*	-10.35
Ωχρά σφαίρα (μέσος όγκος)	3.0±0.8	2.7±0.8	<0.001*	-9.65
Θάλαμος Δ	11.2±2.3	10.2±2.3	<0.001*	-8.66
Θάλαμος Α	11.6±2.4	10.6±2.4	<0.001*	-7.50
Θάλαμος (μέσος όγκος)	11.4±2.3	10.4±2.3	<0.001*	-8.09
Ιππόκαμπος Δ	7.9±2.4	7.4±2.3	0.007*	-4.77
Ιππόκαμπος Α	7.9±2.6	7.1±2.3	0.001*	-5.56
Ιππόκαμπος (μέσος όγκος)	7.9±2.4	7.3±2.2	0.001*	-5.50
Αμυγδαλή Δ	3.0±1.2	2.8±1.1	0.098	0.18
Αμυγδαλή Α	3.2±1.2	3.0±1.0	0.091	-0.98
Αμυγδαλή (μέσος όγκος)	3.1±1.2	2.9±1.0	0.074	-0.86
Επικλινής Δ	1.0±0.3	0.9±0.4	0.477	5.68
Επικλινής Α	1.1±0.4	1.0±0.4	0.042*	-4.39
Επικλινής (μέσος όγκος)	1.0±0.3	1.0±0.3	0.192	0.86

Οι τιμές στον πίνακα αντιπροσωπεύουν μέσες τιμές ± τυπικές αποκλίσεις σε ml

¹Wilcoxon signed-rank test

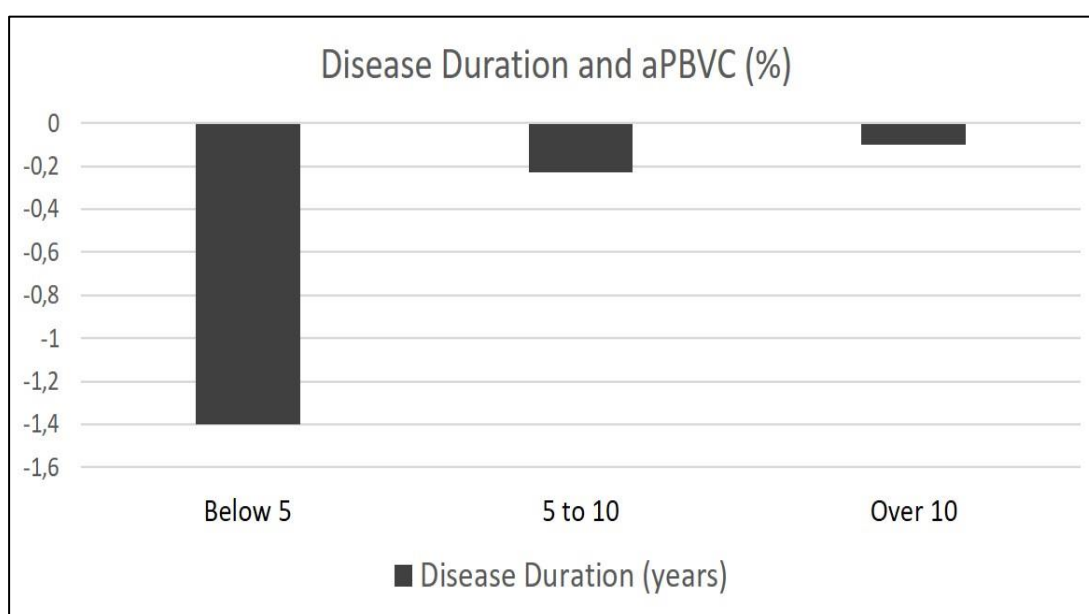
*p ≤ 0.05

Σύμφωνα με τη μέθοδο SIENA, η μέση ποσοστιαία μείωση του συνολικού εγκεφαλικού όγκου βρέθηκε να είναι $-1.03\% \pm 1.59\%$ (-6.7% έως 2.73% , διάμεσος -0.74%), ενώ η αντίστοιχη ετήσια ήταν $-0.92\% \pm 1.64\%$ (-8.83% έως 2.36% , διάμεσος -0.54%), σημαντικά μικρότερη από αυτή που υπολογίστηκε με βάση τη μέθοδο SIENAX (-2.37%), όπως φαίνεται στον παραπάνω πίνακα. Συνολικά 36 ασθενείς (57.1%) εμφάνισαν aPBVC μεγαλύτερη από 0.4%, που θεωρείται και το βιβλιογραφικά τεκμηριωμένο όριο της φυσιολογικής απώλειας εγκεφαλικού όγκου.

6.6. Η σχέση της απώλειας εγκεφαλικού όγκου με άλλες παραμέτρους στους ασθενείς

Στο δείγμα της παρούσας μελέτης, όπως φαίνεται από την παρακάτω εικόνα, οι ασθενείς με διάρκεια νόσου έως 5 έτη περίπου, παρουσίασαν μεγαλύτερη μείωση του εγκεφαλικού όγκου, ενώ η απώλεια έτεινε να είναι σταθερή σε περισσότερα έτη.

Εικόνα 7: Συσχέτιση μεταξύ της ετήσιας απώλειας εγκεφαλικού όγκου, σύμφωνα με τη μέθοδο SIENA και τη διάρκεια νόσου στην υποτροπιάζουσα ΣΚΠ.



Στο πίνακα φαίνεται ότι πρακτικά, η εγκεφαλική ατροφία είναι κάτω από το όριο 0.4% μετά τα 6 χρόνια.

Πίνακας 14: Ο ετήσιος ρυθμός εγκεφαλικής ατροφίας, ως κατηγορική μεταβλητή, ως προς τη διάρκεια νόσου.

aPBVC (%)		
Διάρκεια νόσου	Ασθενείς (N)	Μέσος όρος
0-2	22	-1,8232435
3-4	9	-,9886422
5-6	10	-,6033697
7-8	10	-,1538535
9-10	5	-,1045966
11-12	3	-,3074127
>12	4	,0839843
Σύνολο	63	-,9157247

Στους παρακάτω πίνακες έγινε μία διερεύνηση (exploratory analysis) σχετικά με τις πιθανές σχέσεις της απώλειας του εγκεφαλικού όγκου συγκριτικά με άλλες δημογραφικές και κλινικές παραμέτρους. Η μεταβλητή της απώλειας του εγκεφαλικού όγκου, αναλύθηκε τόσο ως ποσοτική μεταβλητή όσο και ως κατηγορική μεταβλητή, με βάση το όριο -0.4% που αναφέρθηκε παραπάνω. Οι παρακάτω αναλύσεις οδήγησαν στο συμπέρασμα ότι ασθενείς με μικρότερη διάρκεια νόσου είχαν μεγαλύτερη ετήσια απώλεια εγκεφαλικού όγκου σε σχέση με ασθενείς με μεγαλύτερη διάρκεια νόσου.

Από τις πολλές univariate αναλύσεις φάνηκε ότι μόνο η διάρκεια της νόσου ήταν σημαντικός παράγοντας για την aPBVC. Για το λόγο αυτό, δεν διερευνήθηκε κάποιο πολυπαραγοντικό μοντέλο. Παρόλα αυτά, διενεργήθηκαν πολλά γραμμικά μοντέλα, με εξαρτημένη μεταβλητή την aPBVC και ανεξάρτητες την διάρκεια νόσου και κατά steps όλες τις άλλες παραμέτρους (πίνακες 16-18). Καμιά άλλη μεταβλητή δεν προέκυψε να είναι τροποποιητής (moderator) ή διαμεσολαβητής (mediator) της σχέσης “διάρκεια νόσου- aPBVC”. Επιπλέον, η διάρκεια της νόσου διατηρήθηκε σημαντική σε όλα τα γραμμικά μοντέλα που σημαίνει ότι είναι σημαντικός παράγοντας της ετήσιας απώλειας εγκεφαλικού όγκου. Για λόγους συντομίας, παρουσιάζεται μέρος του συνόλου των αναλύσεων.

Πίνακας 15. Η συσχέτιση του ετήσιου ρυθμού απώλειας εγκεφαλικού όγκου με κλινικές και δημογραφικές παραμέτρους του δείγματος των ασθενών με υποτροπιάζουσα ΣΚΠ.

	aPBVC	Sig. ¹
Ηλικία	-0.20	0.873
Χρόνια Εκπαίδευσης	0.15	0.246
Διάρκεια Νόσου	0.48	<0.001*
EDSS αναφοράς	0.07	0.605
EDSS παρακολούθησης	0.01	0.970
Αλλαγή EDSS	-0.05	0.674
Ετήσια αλλαγή EDSS	-0.05	0.698
Υποτροπές αναφοράς	0.21	0.105
Υποτροπές παρακολούθησης	-0.002	0.988
EPY αναφοράς	-0.25	0.080
EPY παρακολούθησης	0.07	0.957

¹Spearman's rho

*p ≤0.05

Πίνακας 16: Ο ετήσιος ρυθμός εγκεφαλικής ατροφίας, ως ποσοτική μεταβλητή, και η συσχέτισή του με κλινικές και δημογραφικές παραμέτρους του δείγματος των ασθενών με υποτροπιάζουσα ΣΚΠ.

	aPBVC	Sig. ¹
Γυναίκες	-0.59±1.20	0.06
Άνδρες	-1.37±2.02	
Ασθενείς με αύξηση EDSS	-0.94±1.60	0.843
Ασθενείς με σταθερό EDSS	-0.91±1.66	
Ασθενείς με ίδια αγωγή (Α)	-0.99±1.70	A vs. Β: 0.576
	-1.20±1.12	A. vs. Γ: 0.372

Ασθενείς με αγωγή κλιμάκωσης (B)	-0.15±1.39	B vs. Γ: 0.197
Ασθενείς με αγωγή αποκλιμάκωσης (Γ)		
Ασθενείς που υποτροπίασαν	-0.76±1.38	0.885
Ασθενείς που δεν υποτροπίασαν	-0.96±1.72	

Οι τιμές στον πίνακα αντιπροσωπεύουν μέσες τιμές ± τυπικές αποκλίσεις

¹Student's t-test για το φύλο, τη θεραπεία (B vs. Γ), Mann-Whitney U test για το EDSS, τη θεραπεία (A vs B, A vs Γ) και τις υποτροπές

Πίνακας 17: Ο ετήσιος ρυθμός εγκεφαλικής ατροφίας, ως ποιοτική μεταβλητή, και η συσχέτισή του με κλινικές και δημογραφικές παραμέτρους του δείγματος των ασθενών με υποτροπιάζουσα ΣΚΠ.

	Απώλεια ≥0.4%	Απώλεια <0.4%	Sig. ¹
Άνδρες	18 (66.7%)	9 (33.3%)	0.287
Γυναίκες	18 (50%)	18 (50%)	
Ασθενείς με αύξηση EDSS	7 (50%)	7 (50%)	0.759
Ασθενείς με σταθερό EDSS	29 (59.2%)	20 (40.8%)	
Ασθενείς με ίδια αγωγή			
Ασθενείς με αγωγή κλιμάκωσης	28 (54.9%)	23 (45.1%)	0.557
Ασθενείς με αγωγή αποκλιμάκωσης	4 (80%)	1 (20%)	
Ασθενείς που υποτροπίασαν	4 (57.1%)	3 (42.9%)	0.966
Ασθενείς που δεν υποτροπίασαν	8 (53.3%)	7 (46.7%)	
Ηλικία	40.9±9.8	38.6±9.0	0.350
Χρόνια Εκπαίδευσης	13.4±2.4	13.9±2.4	0.400
Διάρκεια Νόσου	3.5±3.7	6.6±4.4	0.003*
EDSS αναφοράς	1.3±1.2	1.5±1.2	0.645

EDSS παρακολούθησης	1.6±1.4	1.7±1.4	0.703
Αλλαγή EDSS	0.3±0.7	0.2±0.5	0.660
Ετήσια αλλαγή EDSS	0.3±0.7	0.3±0.6	0.647
Υποτροπές αναφοράς	2.7±3.2	2.8±2.3	0.386
Υποτροπές παρακολούθησης	0.3±0.7	0.3±0.7	0.852
EPY αναφοράς	1.1±1.0	0.9±1.4	0.137
EPY παρακολούθησης	0.9±0.4	0.9±0.5	0.766

¹Student's t-test για την ηλικία και διάρκεια νόσου, Mann-Whitney U test για τις υπόλοιπες ποσοτικές μεταβλητές και chi-square test (Yates correction για 2X2 πίνακες) για τις κατηγορικές μεταβλητές

*p ≤0.05

Έγιναν αντίστοιχες αναλύσεις μεταξύ των αλλαγών σε όλες τις μετρήσιμες με SIENAX δομές και κλινικών και δημογραφικών παραγόντων. Χάριν συντομίας, αναφέρεται μόνο η σημαντική συσχέτιση της εκπαίδευσης με τον όγκο του δεξιού θαλάμου. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, προέκυψε ότι όσο περισσότερα ήταν τα χρόνια εκπαίδευσης, τόσο μικρότερη ήταν η απώλεια του όγκου του δεξιού θαλάμου (Spearman's rho = 0.266, p=0.035).

6.7. Σύγκριση των γνωστικών επιδόσεων ανάμεσα σε ασθενείς και υγιείς

Όπως φαίνεται στον παρακάτω πίνακα, οι ασθενείς είχαν στατιστικά σημαντικά χαμηλότερα σκορ στις περισσότερες γνωστικές εκτιμήσεις της μελέτης σε σχέση με τους υγιείς: στη λεκτική μάθηση (GVLT-II Πρ.1-5) και λεκτική μνήμη [Άμεση ανάκληση (GVLT-II Πρ.7)] και στην Καθυστερημένη Ανάκληση [GVLT-II Πρ.9), στην οπτικοχωρική μνήμη (MCGCF Άμεση Ανάκληση & MCGCF Καθυστερημένη Ανάκληση), στην οπτική ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών και εργαζόμενη μνήμη (Σύμβολα-Κωδικοποίηση), στη σύνθετη προσοχή (STROOP Χρώματα, Λέξεις), τη λεκτική ευχέρεια (ΣΛΕ, ΦΛΕ) και τις εκτελεστικές λειτουργίες (TMT B).

Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές στην οπτικο-κατασκευαστική ικανότητα (MCGCF Αντιγραφή), στην ακουστική ταχύτητα επεξεργασίας (PASSAT 3s), και την ικανότητα αναστολής (STROOP Παρεμβολή).

Πίνακας 18: Τα αποτελέσματα του νευροψυχολογικού ελέγχου για όλες τις γνωστικές ικανότητες των ασθενών με ΣΚΠ και των υγιών συμμετεχόντων.

	Ασθενείς (63)	Υγιείς- ΝΨ (46)	Sig. ¹
GVLT II (Πρ. 1 –5)			
Αθροισμά Σωστών Λέξεων	27.2±11.1	34±7.4	<0.001*
GVLT II (7)			
Άμεση Ανάκληση	3.1±3	4.9±2.1	0.001*
GVLT-II (9)			
Καθυστερημένη Ανάκληση	5±2.6	6±1.7	0.033*
MCGCF			
Αντιγραφή	36.1±0.8	36.4±0.3	0.944
MCGCF			
Άμεση Ανάκληση	20.2±7.5	25±5.5	<0.001*
MCGCF			
Καθυστερημένη Ανάκληση	23±7.5	27.5±5.6	0.001*
PASSAT 3s	32.3±14.4	36.7±12.6	0.061
Σύμβολα-κωδικοποίηση	9.8±16.3	32.5±12.1	<0.001*
Σημασιολογική			
Λεκτική ευχέρεια (ΣΛΕ)	6.4±4.5	15.7±4.8	<0.001*
Φωνηματική			
Λεκτική ευχέρεια (ΦΛΕ)	-4.1±4.0	1.4±4.4	<0.001*
TMT- A	60.1±16.9	48.2±9.4	<0.001*
TMT-B	191±52.9	151.8±17.7	<0.001*
STROOP			
Κατονομασία	87.4±15.8	78.9±11.8	0.003*
STROOP			
Ανάγνωση	80.1±13.4	71.3±8.4	<0.001*
STROOP			
Παρεμβολή	178.6±32.4	166.4±19.7	0.054

*p ≤0.05

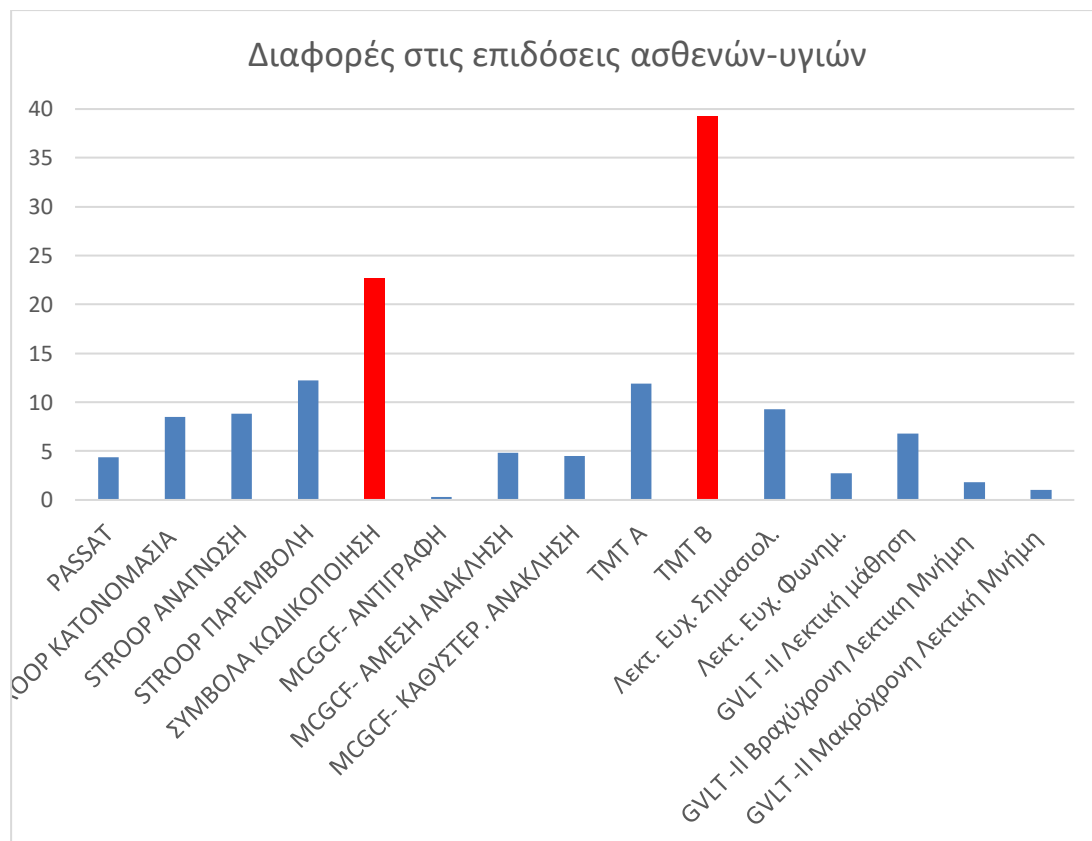
* Στον πίνακα, όλα τα σκορ έχουν προσαρμοστεί ως προς την ηλικία, το φύλο και την εκπαίδευση με βάση μοντέλων γραμμικής παλινδρόμησης (οι αρνητικές τιμές σημαίνουν την επίδραση κάποιου παράγοντα).

¹ Mann-Whitney-U tests

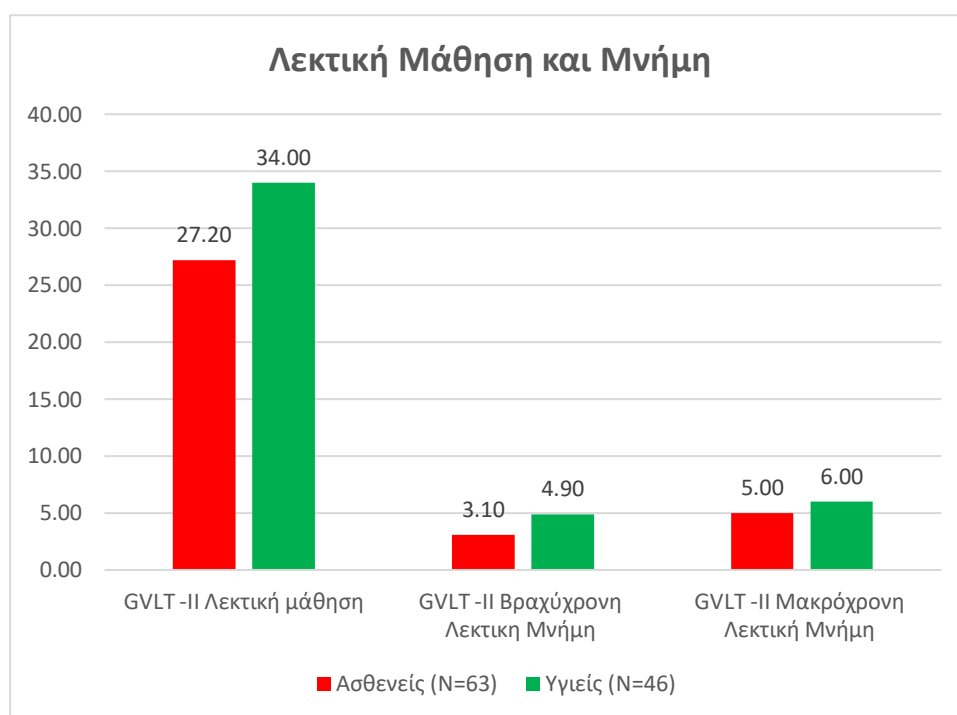
GVLT-II: Ελληνική έκδοση του Verbal Learning Test GVLT-II California Verbal Learning Test 2nd ed., MCGCF= Σύνθετο σχήμα Georgia Medical College of Georgia Complex Figures PASSAT 3" : Paced Auditory Serial Addition Test, TMT-B = Trail Making Test B

Από το παρακάτω γράφημα, προκύπτει ότι οι μεγαλύτερες διαφορές μεταξύ ασθενών-υγιών ατόμων εντοπίζονται στην οπτική ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών (Σύμβολα -Κωδικοποίηση) και στις εκτελεστικές λειτουργίες (TMT B). Οι μικρότερες διαφορές εντοπίστηκαν στην απλή αντιγραφή σχεδίου (MCGCF Αντιγραφή).

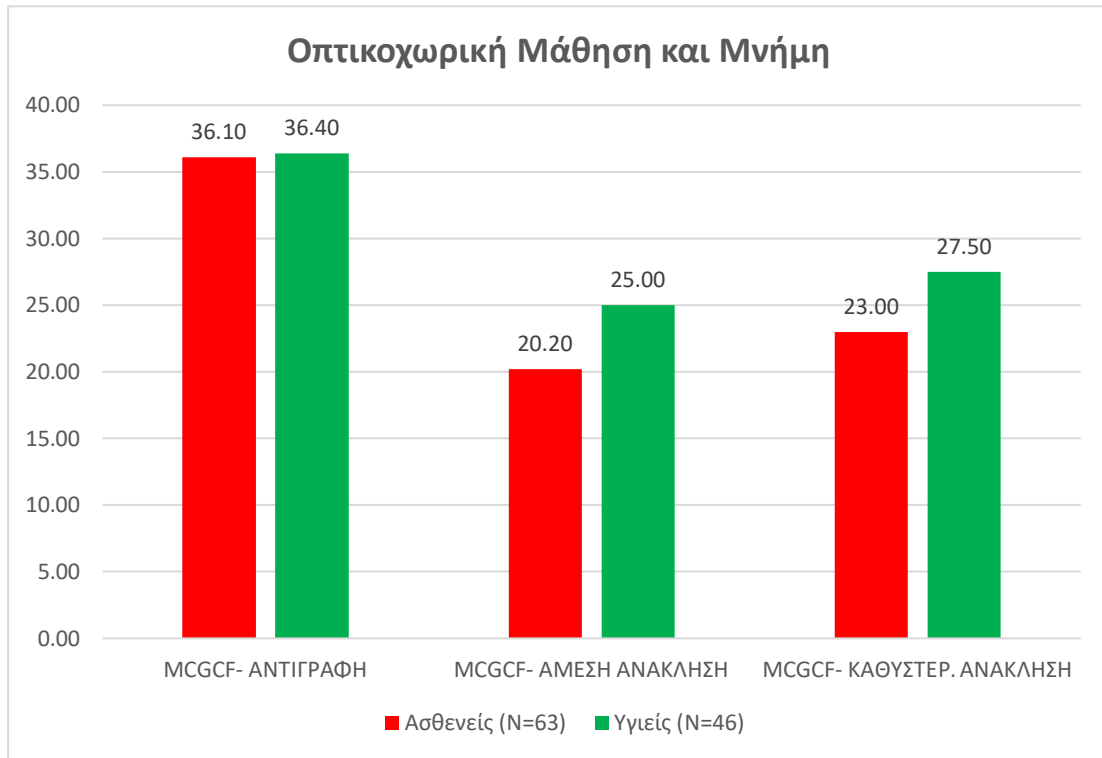
Εικόνα 8: Οι απόλυτες τιμές στη διαφορά των επιδόσεων των ασθενών και των υγιών μαρτύρων σε όλες τις νευροψυχολογικές δοκιμασίες κατά την είσοδο τους στη μελέτη.



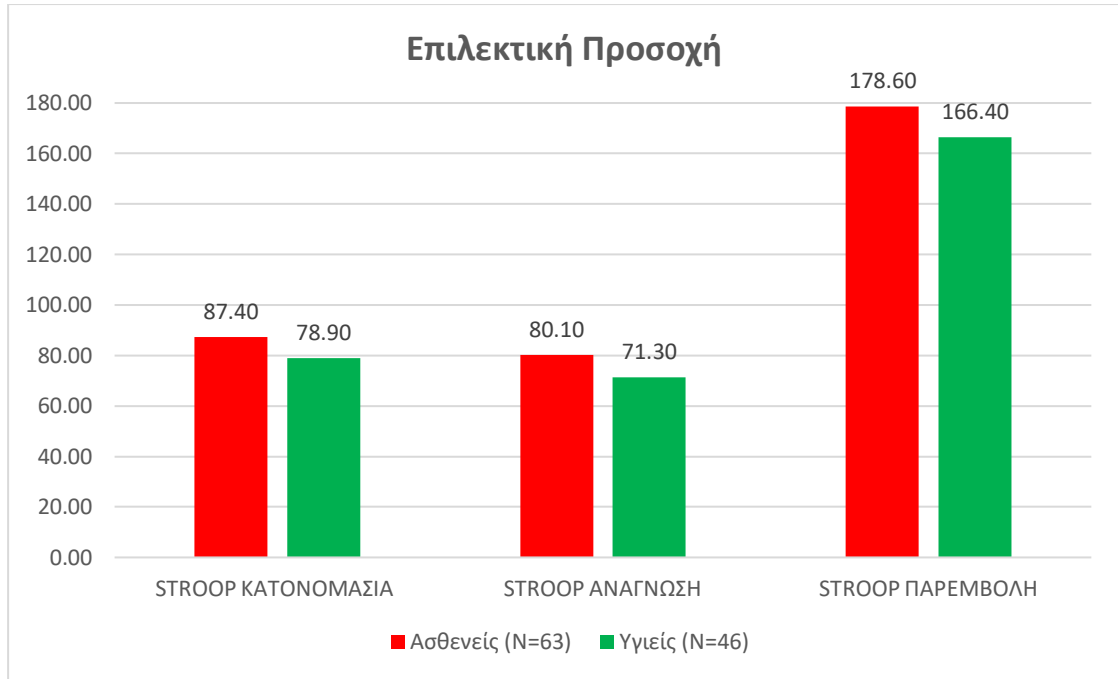
Ως προς τη λεκτική μάθηση και μνήμη, στατιστικώς σημαντικές διαφορές εντοπίζονται τόσο στην κωδικοποίηση (GVLT-II Πρ.1-5; $p < 0.001$) όσο και στην ανάκληση της νέας γνώσης (GVLT-II Πρ.7, $p: 0.001$; GVLT-II Πρ.9, $p: 0.003$), Ωστόσο, πιο εμφανής είναι η διαφορά στην ικανότητα της αρχικής κωδικοποίησης (την ικανότητα εκμάθησης) των λέξεων ανάμεσα στους ασθενείς και την ομάδα ελέγχου. Σε αντίθεση, λιγότερο σημαντική προκύπτει η διαφορά στην ικανότητα ανάκλησης των λέξεων που απέκτησαν, είτε πρόσφατα (GVLT-II Πρ.7), είτε ετεροχρονισμένα (GVLT-II Πρ.9).



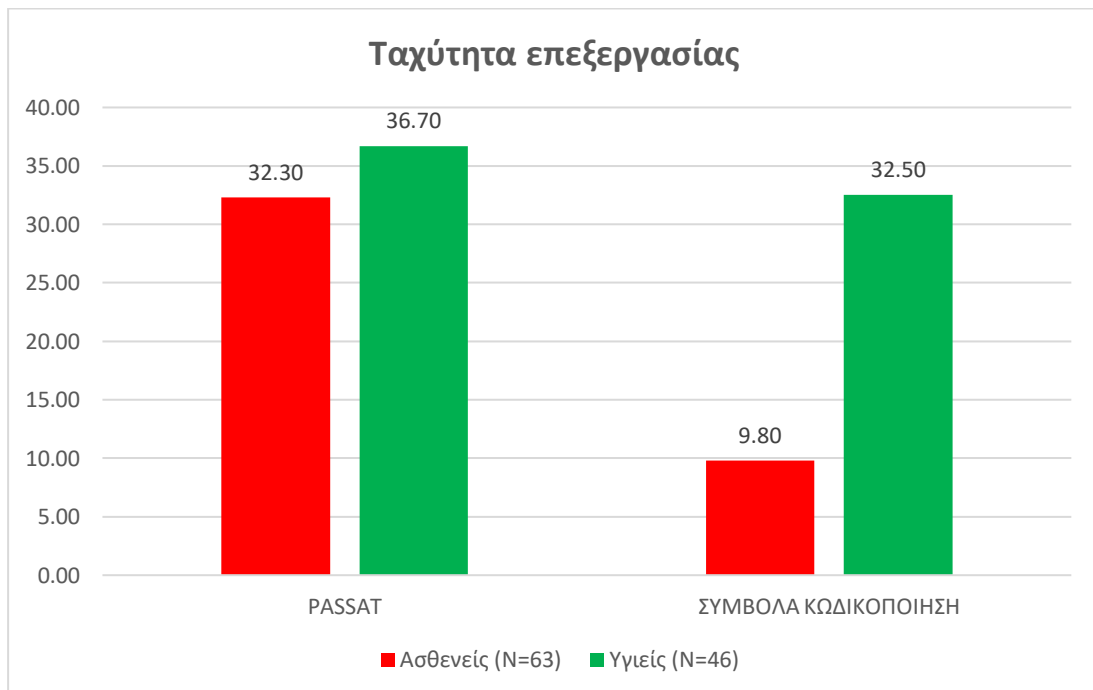
Με βάση το γράφημα 2 και τον πίνακα 1, οι επιδόσεις των ασθενών στην απλή αντιγραφή σχεδίου δεν διέφεραν από τους υγιείς συμμετέχοντες (MCGCF Αντιγραφή $p: 0.944$). Αντίθετα, οι ασθενείς συγκέντρωσαν σημαντικά μικρότερα σκορ στην βραχύχρονη και μακρόχρονη οπτικοχωρική μνήμη (MCGCF Άμεση Ανάκληση $p: < 0.001$, MCGCF Καθυστερημένη Ανάκληση $p: 0.001$). Επίσης, από το γράφημα φαίνεται ότι ο αριθμός των οπτικών πληροφοριών που αποθηκεύεται στην άμεση μνήμη, διατηρείται και στη μακρόχρονη.



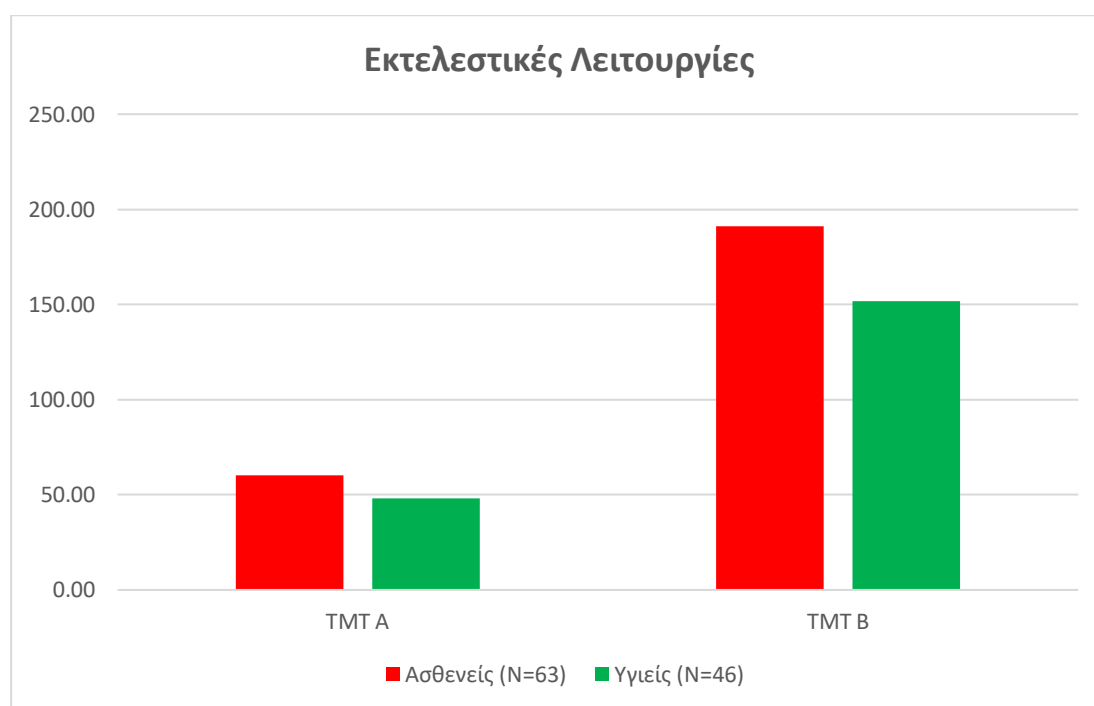
Στη δοκιμασία Stroop (επιλεκτική προσοχή) προκύπτουν στατιστικώς σημαντικές διαφορές στις επιδόσεις ασθενών–μαρτύρων ως προς την ικανότητα Κατονομασίας ($p: 0.003$) και Ανάγνωσης ($p<0.001$). Αντίθετα, οι διαφορές δεν ήταν στατιστικώς σημαντικές οσον αφορά την ικανότητα παρεμβολής ($p=0,054$). Πρέπει να επισημανθεί ότι στη συνθήκη παρεμβολής, ο συνολικός αριθμός των σφαλμάτων των ασθενών (που διορθώθηκαν και δεν διορθώθηκαν αυτόματα) ήταν τριπλάσιος αυτών της ομάδας ελέγχου (υγιείς $0.96 \pm 1,1$; ασθενείς $2,84 \pm 2,19$).



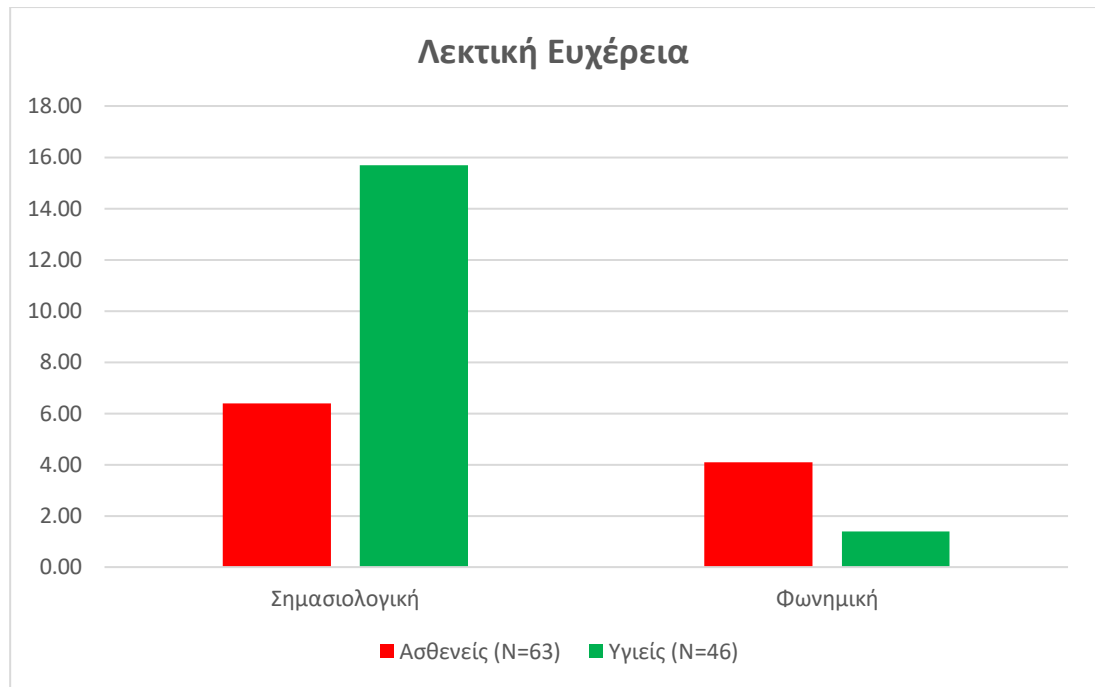
Ως προς την ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών (οπτική, ακουστική), σημαντικότερες διαφορές εντοπίζονται στην οπτική (Σύμβολα-Κωδικοποίηση $p < 0.001$) παρά την ακουστική ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών (PASSAT $p: 0.061$). Σημειώνεται ότι στη δοκιμασία PASSAT, το 36.7 % των ασθενών διέκοψε τη πειραματική διαδικασία και αρνήθηκε να ολοκληρώσει το τεστ.



Όσον αφορά τις εκτελεστικές λειτουργίες, οι ασθενείς παρουσιάζουν σημαντική διαφορά και στα δύο μέρη της δοκιμασίας σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου (TMT A $p < 0.001$; TMT B < 0.001). Επιπλέον, στο παρακάτω διάγραμμα φαίνεται ότι η διαφορά είναι μεγαλύτερη στο B μέρος, που αντιστοιχεί στην νοητική ευελιξία και την εναλλαγή μεταξύ δυο κατηγοριών ερεθισμάτων (λέξεις -αριθμοί). Ιδιαίτερα ευαίσθητος δείκτης για την ακεραιότητα των εκτελεστικών λειτουργιών θεωρείται ο δείκτης B/A, ο οποίος άνω του 2 θεωρείται παθολογικός. Στο δείγμα της μελέτης, οι ασθενείς είχαν $B/A = 2,92 \pm 1,39$, σε αντίθεση με την ομάδα ελέγχου με $B/A = 1,98 \pm 0,83$.



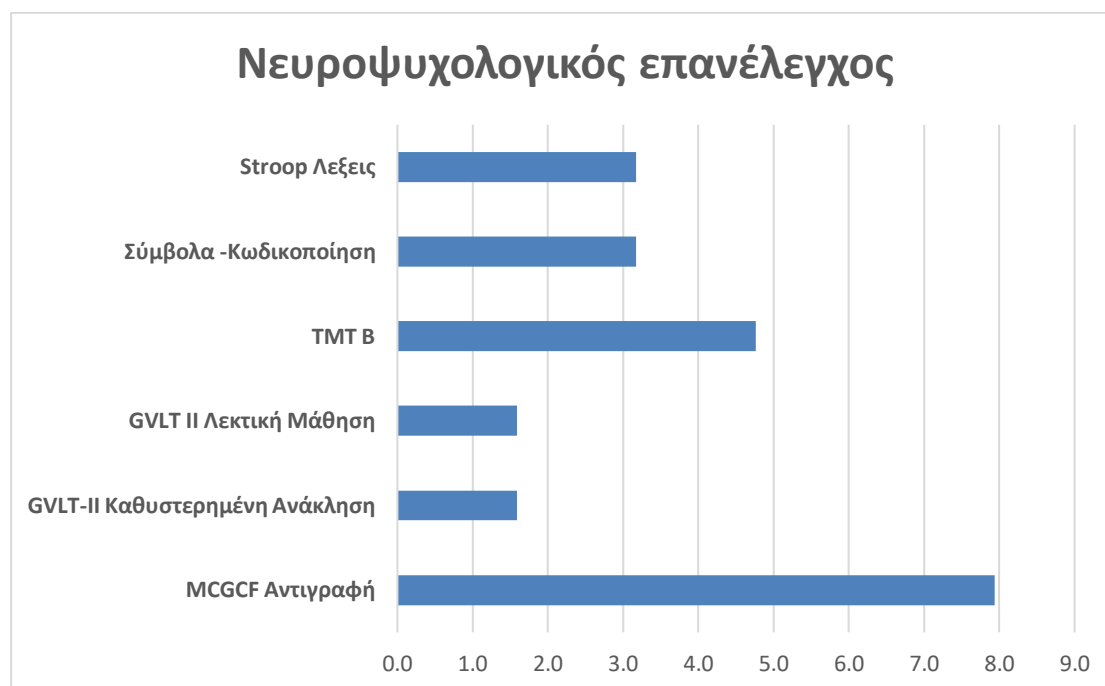
Στατιστικά σημαντικές διαφορές παρατηρούνται τόσο στη σημασιολογική λεκτική ευχέρεια ($p < 0.001$) όσο και στη φωνολογική λεκτική ευχέρεια ($p < 0.001$). Με βάση το παρακάτω γράφημα, η διαφορά ασθενών-μαρτύρων, φαίνεται να είναι πιο σημαντική στη σημασιολογική λεκτική ευχέρεια.



6.8. Μείωση των νοητικών επιδόσεων των ασθενών κατά τη παρακολούθηση

Σύμφωνα με την μέθοδο RCI (Reliable Change Index), κλινικά σημαντική επιδείνωση των γνωστικών επιδόσεων παρατηρήθηκε σε 16 ασθενείς (22.22%) και εντοπίστηκε κυρίως στην οπτικο-κατασκευαστική ικανότητα (Σύνθετο σχήμα Georgia Αντιγραφή: 7.94%), τις εκτελεστικές λειτουργίες (TMT B: 4.76%) και την ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών (Σύμβολα-Κωδικοποίηση: 3,18%).

Εικόνα 9: Τα ποσοστά των ασθενών με ΣΚΠ που παρουσίασαν στατιστικά σημαντική μείωση των νοητικών τους επιδόσεων κατά το χρόνο παρακολούθησης, σύμφωνα με τον Δείκτη Αξιοπίστης Αλλαγής (Reliable Change Index, RCI).



6.9. Ο ρόλος των απεικονιστικών μετρήσεων στις μεταβολές των γνωστικών επιδόσεων

Για να διερευνηθεί η επίδραση των ογκομετρικών διαφορών στην επιδείνωση των γνωστικών επιδόσεων κατά το χρόνο παρακολούθησης των ασθενών, χρησιμοποιήθηκαν πολλαπλά μοντέλα γραμμικών συσχετίσεων (mixed linear effect models). Ο πίνακας παρουσιάζει μόνο τα στατιστικά σημαντικά μοντέλα και όχι το συνολικό αριθμό των μοντέλων που εφαρμόστηκαν. Αναδείχθηκαν σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ των εξής δοκιμασιών:

1. Η δοκιμασία MCGCF Καθυστερημένη Ανάκληση (μακρόχρονη οπτικοχωρική μνήμη) συσχετίστηκε με την ατροφία των θαλάμων και των ιπποκάμπων.
2. Η δοκιμασία STROOP Λέξεις (επιλεκτική προσοχή) συσχετίστηκε με την μείωση του όγκου του δεξιού θαλάμου και δεξιού ιππόκαμπου.

3. Το τεστ Σύμβολα-Κωδικοποίηση (οπτική ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών και εργαζόμενη μνήμη) φάνηκε να εξαρτάται από τη μείωση του όγκου των ιππόκαμπων και των αμυγδαλών.
4. Το TMT B (εκτελεστικές λειτουργίες) συνδυάστηκε με την ατροφία του ολικού εγκεφαλικού όγκου (Normalized Brain Volume, NBV) και την ατροφία της λευκής ουσίας (White Matter Volume).

Πίνακας 19: Ογκομετρικοί δείκτες και οι στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις με τη μείωση των νοητικών επιδόσεων των ασθενών κατά το χρόνο παρακολούθησης, σύμφωνα με τη μέθοδο των μικτών γραμμικών μοντέλων (*mixed effect models, LME*).

ΝΨ δοκιμασία	Ογκομετρικός δείκτης MRI	MRI X time	SIG.
MCGCF Καθυστερημένη Ανάκληση	HIP_L	0.001±0.001	0.03
	HIP_R	0.002±0.001	0.017
	THAL_L	0.001±0.001	0.029
	THAL_R	0.002±0.001	0.002
TMT B	WMV	0.0003±0.0001	0.038
	NBV	0.0003±0.0001	0.005
Σύμβολα-Κωδικοποίηση	HIPP_L	0.01±0.002	0.008

	HIPP_R	0.005±0.002	0.015
	AMY_L	0.01±0.004	0.011
	AMY_R	0.01±0.004	0.022
STROOP Λέξεις	HIPP_L	-0.003±0.001	0.013
	THAL_L	-0.003±0.001	0.016

Όπως φαίνεται στον παρακάτω πίνακα, ο ετήσιος ρυθμός εγκεφαλικής ατροφίας (aPBVC) των ασθενών δεν παρουσίασε σημαντική συσχέτιση με την μείωση των βαθμολογιών τους σε κανένα γνωστικό πεδίο.

Πίνακας 20: Συσχετίσεις του ετήσιου ρυθμού εγκεφαλικής ατροφίας με τις γνωστικές επιδόσεις των ασθενών κατά το χρόνο παρακολούθησης.

		aPBVC_A
aPBVC_A	PearsonCorrelation	1
	Sig. (2-tailed)	
	N	63
DGCF_COPY	PearsonCorrelation	-.042
	Sig. (2-tailed)	.743
	N	62
DGCF_IR	PearsonCorrelation	.200
	Sig. (2-tailed)	.120
	N	62
DGCF_DR	PearsonCorrelation	.060
	Sig. (2-tailed)	.644

	N	61
DGVLT_5	PearsonCorrelation	.092
	Sig. (2-tailed)	.482
	N	61
DGVLT_7	PearsonCorrelation	.068
	Sig. (2-tailed)	.601
	N	61
DGVLT_9	PearsonCorrelation	.071
	Sig. (2-tailed)	.586
	N	61
DJLO	PearsonCorrelation	-.105
	Sig. (2-tailed)	.417
	N	62
DTRAILA	PearsonCorrelation	-.109
	Sig. (2-tailed)	.399
	N	62
DTRAILB	PearsonCorrelation	-.106
	Sig. (2-tailed)	.415
	N	61
DTRAILAB	PearsonCorrelation	.041
	Sig. (2-tailed)	.753
	N	61
DVERBALFLUENCY	PearsonCorrelation	.127
	Sig. (2-tailed)	.325
	N	62
DPHONEMICFLUENCY	PearsonCorrelation	-.120
	Sig. (2-tailed)	.356
	N	61
DSYMBOLCODING	PearsonCorrelation	.392**
	Sig. (2-tailed)	.002
	N	62
DPASSAT	PearsonCorrelation	-.317*

	Sig. (2-tailed)	.050
	N	39
DSTROOPNAMING	PearsonCorrelation	.118
	Sig. (2-tailed)	.362
	N	62
DSTROOREADING	PearsonCorrelation	-.067
	Sig. (2-tailed)	.604
	N	62
DSTROOINTERFRENCE	PearsonCorrelation	-.166
	Sig. (2-tailed)	.197
	N	62

8. Συζήτηση

8.1. Βασικά συμπεράσματα της μελέτης

- Στα αρχικά στάδια της υποτροπιάζουσας ΣΚΠ, η εγκεφαλική ατροφία εντοπίζεται κυρίως στους εν τω βάθει πυρήνες της φαιάς ουσίας του εγκεφάλου.
- Οι ασθενείς με ΣΚΠ είχαν στατιστικά μικρότερο όγκο των κερκοφόρων πυρήνων ($p= 0.009$), του αριστερού κέλυφους ($p=0.021$), των θαλάμων ($p= 0.003$), των υπόκαμπων ($p= 0.014$) και αμυγδαλών ($p= 0.006$) σε σχέση με τον αντίστοιχο των υγιών απόμων.
- Ο ετήσιος ρυθμός απώλειας εγκεφαλικού όγκου (aPBVC) των ασθενών ήταν $-0.92\% \pm 1.64\%$, σύμφωνα με τη μέθοδο SIENA.
- Συνολικά 36 ασθενείς (57.1%) εμφάνισαν aPBVC μεγαλύτερη από 0.4%, που θεωρείται το βιβλιογραφικά τεκμηριωμένο όριο της φυσιολογικής απώλειας εγκεφαλικού όγκου.
- Ο ετήσιος ρυθμός εγκεφαλικής ατροφίας (aPBVC) είναι μεγαλύτερος στα πρώτα 5 έτη από τη διάγνωση της νόσου, ενώ στα επόμενα έτη τείνει να είναι σταθερός.
- Κατά το χρονικό διάστημα παρακολούθησης (465.1 ± 273.7 ημέρες) παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση του EDSS (μέση ετήσια αύξηση 0.28 ± 0.66).
- Κανένας ογκομετρικός δείκτης δεν σχετίστηκε με την εξέλιξη της αναπηρίας.
- Από τη μελέτη προέκυψε ότι η εκπαίδευση δρα προστατευτικά στην μείωση του όγκου του αριστερού θαλάμου (Spearman's rho : 0.266 , $p=0.035$).
- Οι ασθενείς σημείωσαν στατιστικώς σημαντικά χαμηλότερες βαθμολογίες στον νευροψυχολογικό έλεγχο σε σύγκριση με τους υγιείς συμμετέχοντες.
- Οι μεγαλύτερες διαφορές στις επιδόσεις παρατηρήθηκαν στην ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών & εργαζόμενη μνήμη (Σύμβολα-Κωδικοποίηση $p < 0.001$) και στις εκτελεστικές λειτουργίες (TMT B $p < 0.001$).
- Ως προς την απλή αντιγραφή σχεδίου, δεν βρέθηκαν στατιστικώς σημαντικές διαφορές ανάμεσα στους ασθενείς και υγιείς συμμετέχοντες ($p=0.944$).
- 16 ασθενείς (22.22%) παρουσίασαν κλινικά σημαντική επιδείνωση κατά το χρονικό διάστημα παρακολούθησης (465.1 ± 273.7 ημέρες).
- Η επιδείνωση των γνωστικών λειτουργιών των ασθενών εντοπίστηκε κατά φθίνουσα σειρά:

1. Στην οπτικοχωρική μνήμη (7,94 %)
 2. Τις εκτελεστικές λειτουργίες (4.76%)
 3. Την οπτική ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών (3.17%)
 4. Την επιλεκτική προσοχή (3.17%) και
 5. Τη λεκτική μνήμη (1, 56%) και μάθηση (1, 56%).
- Οσον αφορά τους ογκομετρικούς δείκτες της MRI και τις ΝΨ δοκιμασίες, βρέθηκαν οι παρακάτω συσχετίσεις:
 1. Το GCF MM (οπτικοχωρική μάθηση και μνήμη) με την ατροφία των θαλάμων και των υπόκαμπων.
 2. Το Stroop «Ανάγνωση» (επιλεκτική προσοχή) με την ατροφία του δεξιού θαλάμου και δεξιού υπόκαμπου.
 3. Το τεστ «Σύμβολα-Κωδικοποίηση» (ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών & εργαζόμενη μνήμη) με την ατροφία των υπόκαμπων και των αμυγδαλών.
 4. Το TMT B (εκτελεστικές λειτουργίες) με την μείωση του συνολικού εγκεφαλικού όγκου και την ατροφία της λευκής ουσίας.
 - Στα αρχικά στάδια της υποτροπιάζουσας ΣΚΠ, τόσο ο όγκος της φαιάς όσο και της λευκής ουσίας επηρεάζουν (εξίσου) τη νοητική απόδοση των ασθενών.

8.2. Σύγκριση των αποτελεσμάτων με άλλες μελέτες.

Στα αρχικά στάδια της υποτροπιάζουσας ΣΚΠ, οι ασθενείς παρουσίασαν μείωση του όγκου των περισσότερων εν τω βάθει πυρήνων της φαιάς ουσίας σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Οι διαφορές ήταν στατιστικά σημαντικές για τον όγκο των κερκοφόρων πυρήνων, του αριστερού κέλυφους, των θαλάμων, των υποκάμπων και των αμυγδαλών. Σε αρκετές μελέτες υποστηρίζεται ότι η ατροφία της υποφλοιώδους φαιάς ουσίας συμβαίνει στα αρχικά στάδια της νόσου [253, 317, 353, 354]. Από τη παρούσα μελέτη προκύπτουν ισχυρές ενδείξεις ότι η ατροφία των εν τω βάθει πυρήνων της φαιάς ουσίας εξελίσσεται ταχέως σε ασθενείς με ελάχιστη σωματική επιβάρυνση, λίγα έτη μετά την αρχική διάγνωση (μέση διάρκεια νόσου 4.9 ± 4.3 έτη, εύρος 0-15 έτη). Οι ασθενείς δεν παρουσίασαν σημαντική μείωση στον συνολικό όγκο του εγκεφάλου, την συνολική φαιά ουσία, την περιφερική φαιά και τη λευκή ουσία σε σχέση με τους υγιείς μάρτυρες. Το γεγονός αυτό ενισχύει προηγούμενες μελέτες που τάσσονται υπέρ της (επιλεκτικής) ατροφίας των εν τω βάθει πυρήνων της φαιάς ουσίας έναντι της συνολικής ατροφίας του ΚΝΣ στα πρώιμα στάδια

της νόσου [258]. Επομένως, μελλοντικές μελέτες θα πρέπει να επικεντρωθούν στη διερεύνηση των παθογενετικών μηχανισμών που οδηγούν στην επιλεκτική ατροφία των υποφλοιωδών δομών και όχι στην παθολογία της φλοιώδους ατροφίας των ασθενών στα αρχικά στάδια της νόσου.

Η ομάδα των ασθενών που παρουσίασε ετήσιο ρυθμό απώλειας εγκεφαλικού όγκου -0.92% , σύμφωνα με την μέθοδο SIENA, φαίνεται να είναι η πιο αξιόπιστη για διαχρονικές μετρήσεις. Το ποσοστό αυτό συμφωνεί με μια πρόσφατη μετανάλυση που αναφέρει ποσοστά μεταξύ -0.22% και -1.34% [355].

Στη παρούσα μελέτη, σε ότι αφορά την εξέλιξη της ατροφίας στο χρόνο, ο ετήσιος ρυθμός απώλειας εγκεφαλικού όγκου ήταν υψηλότερος στη διάρκεια της πρώτης 5ετίας από την αρχική διάγνωση, ενώ στα επόμενα έτη ακολουθούσε μια προοδευτική μείωση. Το εύρημα αυτό επιβεβαιώνει την πλειοψηφία των προηγούμενων μελετών [274, 356-360]. Ωστόσο, υπάρχουν και άλλες μελέτες με αντικρουόμενα αποτελέσματα [361] [356].

Τα αίτια της πρόωμης αύξησης του ετήσιου PBVC δεν έχουν αποσαφηνιστεί. Ενδέχεται να οφείλονται στο φαινόμενο της «ψευδοατροφίας», σύμφωνα με το οποίο, φάρμακα με ισχυρές αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες [362] προκαλούν μείωση του αγγειογενούς οιδήματος, και ως εκ τούτου του μετρούμενου εγκεφαλικού όγκου στη διάρκεια των πρώτων μηνών θεραπείας [363]. Όμως, αξίζει να σημειωθεί ότι, στη παρούσα μελέτη, μεγαλύτερη ατροφία παρατηρήθηκε στους ασθενείς με διάρκεια νόσου περίπου 2 ετών ($-1,82\%$), ενώ οι περισσότεροι από αυτούς δεν ελάμβαναν καμία φαρμακευτική αγωγή. Επίσης, είναι πιθανό η απότομη αύξηση του aPBVC να αντανάκλα τα υψηλότερα επίπεδα φλεγμονώδους αντίδρασης και νευροεκφύλισης των πρώιμων σταδίων της νόσου [355], ενώ η μείωση του aPBVC στα επόμενα στάδια, να συνδέεται με την ευεργετική επίδραση της φαρμακευτικής αγωγής [364].

Κατά τη διάρκεια του χρόνου παρακολούθησης, οι ασθενείς παρουσίασαν σημαντική επιδείνωση στο EDSS σκορ (μέση ετήσια αύξηση $:0.28\pm 0.66$). Ο ετήσιος ρυθμός ατροφίας δε σχετίστηκε με την εξέλιξη της αναπηρίας στο χρόνο. Σημειώνεται ότι οι ασθενείς με κλινική επιδείνωση τουλάχιστον 1 μονάδα στην κλίμακα EDSS παρουσίασαν μεγαλύτερη ατροφία (aPBVC : -1.10%) από τους ασθενείς που ήταν κλινικά σταθεροί στη διάρκεια της μελέτης (aPBVC : -0.80%). Ωστόσο, η διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική (Spearman's rho, $p=0.698$).

Στην παρούσα μελέτη, κανένας ογκομετρικός MRI δείκτης δεν σχετίστηκε με την πρόγνωση στην προοδευτικότητα της αναπηρίας και στην κλινική επιδείνωση των

ασθενών κατά το χρονικό διάστημα παρακολούθησης. Το συγκεκριμένο αποτέλεσμα αντικρούει προηγούμενες μελέτες, στις οποίες βρέθηκε ότι ο ετήσιος ρυθμός απώλειας (aPBVC) και ο συνολικός εγκεφαλικός όγκος (NBV) σχετίζονται με την επιδείνωση της αναπηρίας στη πορεία της νόσου [256] [292] [365]. Φαίνεται ότι η εγκεφαλική ατροφία είναι το υπόβαθρο και μπορεί να εξηγήσει τη πρόοδο της σωματικής αναπηρίας ακόμη και από τα αρχικά στάδια της νόσου. Ωστόσο, αυτό είναι πιο εμφανές, και οι συσχετίσεις ενισχύονται σημαντικά, όταν διαμεσολαβούν μεγαλύτερα χρονικά διαστήματα παρακολούθησης των ασθενών [366, 367]. Με τον τρόπο αυτό, μπορεί αναμφισβήτητα να υποστηριχτεί ότι η μικρή διάρκεια της παρούσας μελέτης (1 έτος), καθώς και ο αριθμός των ασθενών που επιδεινώθηκε (8 ασθενείς), ενδεχομένως να επηρέασαν αρνητικά τα αποτελέσματα προς αυτήν την κατεύθυνση.

Επιπρόσθετα, στην παρούσα μελέτη βρέθηκε ότι το υψηλό εκπαιδευτικό επίπεδο επιδρά προστατευτικά στην ατροφία του δεξιού θαλάμου, σύμφωνα και με την πρόσφατη βιβλιογραφία. Πιο συγκεκριμένα, οι Modica και συνεργάτες (2016) υποστηρίζουν ότι το υψηλό νοητικό απόθεμα δρά προστατευτικά στην ατροφία όλων των εν τω βάθει πυρήνων της φαιάς ουσίας και την επακόλουθη έκπτωση των νοητικών λειτουργιών στην ΣΚΠ [368]. Σύμφωνα με τους ερευνητές, περισσότερες μελέτες είναι απαραίτητες για την διερεύνηση της επίδρασης της εκπαίδευσης στην ατροφία των βασικών γαγγλίων μακροπρόθεσμα.

Πέρα από τη σωματική αναπηρία, υπάρχουν σημαντικοί λόγοι που αξίζει κανείς να μελετά την έκπτωση των νοητικών λειτουργιών ήδη από τα πρώιμα στάδια της νόσου. Έχει αναφερθεί ότι η συνεκτίμηση των νοητικών ελλειμμάτων μεταβάλλει το EDSS σκορ στο 25% των ασθενών με μικρή έως μέτρια σωματική επιβάρυνση (EDSS<4) [250]. Είναι ευρέως αποδεκτό ότι η MRI εγκεφάλου αποτελεί το πιο σημαντικό εργαλείο στην καθημερινή κλινική πράξη για τη διάγνωση των ασθενών και την παρακολούθηση της πορείας νόσου. Απομένει να αποσαφηνιστεί η δυνατότητα της να χρησιμοποιηθεί και στην παρακολούθηση των γνωστικών διαταραχών της νόσου.

Στην παρούσα μελέτη διερευνήθηκε όλο το εύρος των νοητικών λειτουργιών, και ως εκ τούτου, δεν χρησιμοποιήθηκε καμιά έτοιμη και σύντομη νευροψυχολογική συστοιχία από τις διαθέσιμες στην Ελληνική γλώσσα.. Επίσης, ιδιαίτερη σημασία δόθηκε στο δείγμα των ασθενών για να είναι αντιπροσωπευτικό του ευρύτερου πληθυσμού με ΣΚΠ. Για το λόγο αυτό, δεν χρησιμοποιήθηκαν δοκιμασίες που εκτελούνται με τη βοήθεια ηλεκτρονικού υπολογιστή, όπως η δοκιμασία CNS VS

(Central Nervous System Vital Signs) [369], διότι αρκετοί από τους συμμετέχοντες ασθενείς (από περιοχή της ευρύτερης Θεσσαλίας) δεν ήταν εξοικειωμένοι με την χρήση των υπολογιστών. Χρησιμοποιήθηκαν τα πιο γνωστά και διαδεδομένα τεστ στον τομέα της κλινικής νευροψυχολογίας, τα οποία αν και σύντομα, θεωρούνται πολύ αξιόπιστα για τους τομείς της νόησης που διερευνούν. Επιπλέον, τα περισσότερα έχουν εφαρμοστεί εκτενώς σε σκληρυντικούς ασθενείς και παρουσιάζουν ευαισθησία για το συγκεκριμένο πληθυσμό [105].

Στη παρούσα μελέτη βρέθηκε ότι όλες οι νοητικές λειτουργίες επηρεάζονται σημαντικά στη ΣΚΠ σε σχέση με τον υγιή πληθυσμό [103, 117, 154, 328]. Ωστόσο, υπάρχουν μελέτες που υποστηρίζουν την επιλεκτική μείωση των επιδόσεων των ασθενών σε συγκεκριμένους τομείς, όπως η μνήμη και η ταχύτητα επεξεργασίας στα αρχικά στάδια της ΣΚΠ [101, 162, 370]. Οι μεγαλύτερες διαφορές στις βαθμολογίες εντοπίστηκαν στην ταχύτητα επεξεργασίας (Σύμβολα-Κωδικοποίηση) και τις εκτελεστικές λειτουργίες (TMT B). Στατιστικώς μη σημαντικές διαφορές εντοπίστηκαν στην απλή αντιγραφή σύνθετων σχεδίων, όπου οι επιδόσεις των ασθενών ήταν παρόμοιες με τις επιδόσεις των υγιών μαρτύρων.

Όσον αφορά στη λεκτική μάθηση και μνήμη, οι ασθενείς παρουσίασαν σοβαρό έλλειμμα στην ικανότητα εκμάθησης λεκτικών πληροφοριών (GVLT-II Πρ.1-5), καθώς και στην ανάκληση τους, είτε άμεση (GVLT-II Πρ.7) είτε ετεροχρονισμένη (GVLT-II Πρ.9) κατόπιν παρεμβολών. Έχουν αναφερθεί παρόμοια ελλείμματα στην υποτροπιάζουσα μορφή της ΣΚΠ, [97, 107, 119, 371], τα οποία σχετίζονται και με τη μετάβαση στη δευτεροπαθώς προϊούσα μορφή [372]. Υπάρχουν αντικρουόμενες απόψεις σχετικά με τη φύση των ελλειμμάτων και τη συσχέτισή της με τη λεκτική κωδικοποίηση [373] [374] [150] ή την ανάκληση [375] των λεκτικών πληροφοριών. Στην παρούσα μελέτη, σημαντικό έλλειμμα καταγράφεται και στις δύο ικανότητες, σύμφωνα και με βιβλιογραφικά δεδομένα [376]. Ωστόσο, η διαφορά στις επιδόσεις εμφανίζεται μεγαλύτερη για την ικανότητα της κωδικοποίησης των λεκτικών πληροφοριών και μικρότερη για την ανάκλησή τους [107, 108].

Επιπλέον, στατιστικά μη σημαντικές διαφορές εντοπίστηκαν στην οπτικο-κατασκευαστική ικανότητα, όπου οι βαθμολογίες των ασθενών δεν διέφεραν από τις αντίστοιχες των υγιών μαρτύρων (MCGCF Αντιγραφή $p=0.944$). Όμως, βρέθηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ ασθενών και υγιών στην άμεση και καθυστερημένη ανάκληση οπτικοχωρικών πληροφοριών, γεγονός που συμφωνεί με προηγούμενες μελέτες στην υποτροπιάζουσα ΣΚΠ [149, 377-379].

Όσον αφορά την οπτική (Σύμβολα-Κωδικοποίηση) και ακουστική (PASSAT 3s) ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών, βρέθηκε ότι και οι δύο λειτουργίες επηρεάζονται στους ασθενείς συγκριτικά με τον τυπικό πληθυσμό. Παρόλα αυτά, οι διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων δεν ήταν στατιστικά σημαντικές στο PASSAT ($p=0.061$). Αυτό μπορεί εν μέρει να αποδοθεί στο υψηλό ποσοστό των ασθενών (36.7%) που αρνήθηκε να ολοκληρώσει τη δοκιμασία, λόγω της επιβάρυνσης και του στρες που τους προκάλεσε η χρήση των μαθηματικών υπολογισμών [380]. Αναντίρρητα, η δοκιμασία Σύμβολα-Κωδικοποίηση αποτελεί βασικό μέρος της συστοιχίας του Wechsler για τις νοητικές λειτουργίες και θεωρείται ένα από τα πιο διαδεδομένα τεστ της κλινικής νευροψυχολογίας. Για το λόγο αυτό, ανέδειξε τις πιο σημαντικές διαφορές στις βαθμολογίες μεταξύ των ασθενών και των υγιών μαρτύρων.

Σε ότι αφορά τη λειτουργία της προσοχής, το «Stroop φαινόμενο» είναι γνωστό στη ΣΚΠ [381, 382] [180]. Σε αντίθεση με την υπάρχουσα βιβλιογραφία, στην παρούσα μελέτη, η παράταση των χρόνων αντίδρασης των ασθενών στο 3^ο μέρος (Stroop Παρεμβολή) δεν ήταν στατιστικώς σημαντική σε σχέση με την ομάδα ελέγχου ($p=0.054$). Αυτό πιθανό να οφείλεται στον τριπλάσιο αριθμό λαθών που έκαναν οι ασθενείς σε σύγκριση με τους υγιείς μάρτυρες.

Στη δοκιμασία TMT-B που αντιπροσωπεύει τις εκτελεστικές λειτουργίες, σημαντικές διαφορές εντοπίστηκαν και στα δύο μέρη της δοκιμασίας (TMT-A, $p<0.001$; TMT-B $p<0.001$). Αυτό το αποτέλεσμα είναι σύμφωνο με κάποιες πρόσφατες μελέτες [383], αλλά διαφέρει με άλλες που αναφέρουν χαμηλές επιδόσεις των ασθενών μόνο στο μέρος B [337] ή στατιστικώς μη σημαντικές διαφορές σε σχέση με τους υγιείς μάρτυρες [369]. Επιπροσθέτα, στη μελέτη, ο λόγος B/A βρέθηκε παθολογικός στην ομάδα των ασθενών. Πρέπει να τονιστεί ότι ο λόγος B/A είναι πιο ευαίσθητος δείκτης της ακεραιότητας των εκτελεστικών λειτουργιών από τους χρόνους αντίδρασης [384]. Οι εκτελεστικές λειτουργίες και η λεκτική ευχέρεια (σημασιολογική, φωνημική) δεν έχουν μελετηθεί εκτενώς κατά τα αρχικά στάδια της ΣΚΠ [97, 117]. Αντίθετα, οι λειτουργίες της μνήμης και της ταχύτητας επεξεργασίας έχουν διερευνηθεί εκτεταμένα. Στην παρούσα μελέτη παρουσιάζουν σημαντικό έλλειμμα, γεγονός που αποτελεί ένδειξη της αξίας του λεπτομερούς νευροψυχολογικού ελέγχου από τα αρχικά στάδια της υποτροπιάζουσας ΣΚΠ [103, 117, 154, 328]

Οι ασθενείς ήταν υπο παρακολούθηση για χρονικό διάστημα περίπου 1 έτους (465.1 ± 273.7 ημέρες), και το 22,2 % των ασθενών (16 άτομα) παρουσίασε κλινικά σημαντική επιδείνωση των νοητικών λειτουργιών, σε σχέση με την πρώτη αξιολόγηση.

Σύμφωνα με τη διεθνή βιβλιογραφία, τα ποσοστά επιδείνωσης των νοητικών λειτουργιών για σύντομα διαστήματα επανελέγχου (1-2 έτη) και μικρή διάρκεια νόσου των ασθενών (<15 έτη από τη διάγνωση) κυμαίνονται από 5 έως και 25-30% των ασθενών [385] [370, 386]. Γενικά, οι ασθενείς με ΣΚΠ ισχύει ότι μπορεί να παραμένουν σχετικά σταθεροί για μεγάλα χρονικά διαστήματα χωρίς ταχεία εξέλιξη των νοητικών ελλειμμάτων, όπως σε κάποιες μορφές προοδευτικής άνοιας [376]. Οι Zivadinon και συνεργάτες (2001) επανεκτίμησαν τις νοητικές επιδόσεις των ασθενών 2 έτη μετά, όπου και παρατηρήθηκε γνωστική διαταραχή για το 56% των ασθενών, έναντι του αρχικού 24%. Στη παρούσα μελέτη προέκυψε χαμηλότερο ποσοστό, το οποίο είναι πιθανό να οφείλεται στη στατιστική μέθοδο που χρησιμοποιήθηκε για την εκτίμηση της γνωστικής επιδείνωσης των ασθενών. Είναι γνωστό ότι ο Δείκτης Αξιόπιστης Αλλαγής (RCI) είναι μια ευαίσθητη μέθοδος, εξαλείφει το τυχαίο σφάλμα, την επίδραση της εξάσκησης και αναδεικνύει μόνο τις κλινικά σημαντικές αλλαγές των δύο μετρήσεων.

Από τη μελέτη προέκυψε ότι οι τομείς που επιδεινώθηκαν κατά φθίνουσα σειρά συχνότητας είναι η οπτικο-κατασκευαστική ικανότητα (7,94%), οι εκτελεστικές λειτουργίες (4,76%), η οπτική ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών (3,17%) και η επιλεκτική προσοχή (3,17%) ενώ λιγότερο επηρεάστηκαν η λεκτική μάθηση (1,56%) και λεκτική μνήμη (1,56%). Με βάση το RCI, είναι ενδιαφέρον το σχετικά υψηλό ποσοστό ασθενών που παρουσίασε κλινικά σημαντική επιδείνωση της ικανότητας της απλής αντιγραφής σύνθετων σχεδίων. Είναι σημαντικό να τονιστεί ότι η εξάσκηση επηρεάζει περισσότερο τις λειτουργίες της μνήμης, της μάθησης και τις εκτελεστικές λειτουργίες και λιγότερο την ικανότητα οπτικοχωρικής αντίληψης και προσανατολισμού. Παρόμοια αποτελέσματα παρουσιάζουν οι Strober και συνεργάτες τους που αναφέρουν ακέραιες επιδόσεις στην οπτικό-κατασκευαστική ικανότητα των ασθενών κατά την είσοδο στη μελέτη και ταχεία επιδείνωση των επιδόσεων στην επανεξέτασή τους, μετά από 2 έτη [156].

Στη μελέτη, το ποσοστό των ασθενών που παρουσίασαν κλινικά σημαντική επιδείνωση των νοητικών λειτουργιών ήταν μικρό (22%), γεγονός που εμπόδισε τη σύγκριση των ογκομετρικών διαφορών μεταξύ δύο ομάδων ασθενών (ασθενείς που παρέμειναν γνωστικά σταθεροί - ασθενείς που επιδεινώθηκαν). Ωστόσο, στο σύνολο του δείγματος διαπιστώθηκε ότι συγκεκριμένοι ογκομετρικοί δείκτες μεταβάλλονται παράλληλα με τα γνωστικά σκορ (σε συγκεκριμένους γνωστικούς τομείς). Πιο συγκεκριμένα, τόσο ο δείκτης RCI, όσο και τα μοντέλα μικτών επιδράσεων

αναδεικνύουν ότι επηρεάζονται σημαντικά τα ίδια γνωστικά πεδία στους ασθενείς: 1) η οπτικοχωρική ικανότητα 2) η οπτική ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών, 3) οι εκτελεστικές λειτουργίες και 4) η επιλεκτική προσοχή.

Έχει επιβεβαιωθεί από προηγούμενες μελέτες ότι ο όγκος των ιππόκαμπων [327] και των θαλάμων [322, 387] είναι οι πιο σημαντικοί προβλεπτικοί παράγοντες της μείωσης των οπτικοχωρικών ικανοτήτων στη ΣΚΠ. Παρόμοιες συσχετίσεις προέκυψαν και στην παρούσα μελέτη με τη χρήση για πρώτη φορά μιας νέας δοκιμασίας (ανάλογη της Rey – Osterrieth). Ο έλεγχος πραγματοποιείται με τρισδιάστατους ογκομετρικούς δείκτες της MRI και ενδείκνυται για μελλοντική έρευνα μιας λειτουργίας, που όπως υποστηρίζουν οι Winkelman, δεν έχει μελετηθεί εκτενώς στη ΣΚΠ, κυρίως λόγω των αισθητηριακών ελλειμμάτων στους ασθενείς [242].

Επίσης, η επιλεκτική προσοχή, σύμφωνα με το Stroop test, εξαρτάται από την υποφλοιώδη ατροφία της φαιάς ουσίας και πιο συγκεκριμένα από τη μείωση του όγκου του δεξιού θαλάμου και του δεξιού ιππόκαμπου. Έχουν αναφερθεί συσχετίσεις της ικανότητας της προσοχής με τα βασικά γάγγλια [312] αλλά και τη συνολική φαιά ουσία [388]. Από πολλούς μελετητές κρίνεται σημαντικός ο ρόλος του αριστερού θαλάμου για τις περισσότερες γνωστικές λειτουργίες. Η έλλειψη ακριβούς αντιστοιχίας ανάμεσα στη βιβλιογραφία και την παρούσα μελέτη, θα μπορούσε να αποδοθεί στην μεγάλη ετερογένεια των μελετών κυρίως όσον αφορά το δείγμα των ασθενών που περιλαμβάνουν (περισσότερους κλινικούς φαινοτύπους) αλλά και τις μεθόδους εκτίμησης της εγκεφαλικής ατροφίας.

Η ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών έχει μελετηθεί εκτενώς σε σύγκριση με τα υπόλοιπα γνωστικά πεδία στη ΣΚΠ και θεωρείται ο τομέας που προσβάλλεται συχνότερα από τα αρχικά στάδια της νόσου [310]. Στην παρούσα μελέτη χρησιμοποιήθηκε η δοκιμασία «Σύμβολα – Κωδικοποίηση» από τη συστοιχία μνήμης του Wechsler, που είναι ανάλογη με το SDMT τεστ, αλλά έχει μεγαλύτερη διάρκεια (120 ms) απ' αυτό (90 ms). Με το τρόπο αυτό, αναδείχθηκε ο ρόλος της εργαζόμενης μνήμης στην επεξεργασία των πληροφοριών, και η εξάρτηση της λειτουργίας της από την ακέραιη λειτουργία των βασικών γαγγλίων και κυρίως των ιππόκαμπων και των αμυγδαλών.

Λιγότερες είναι οι μελέτες που αφορούν τις εκτελεστικές λειτουργίες (TMT B). Στην παρούσα ανάλυση αυτές φαίνεται να εξαρτώνται από τον ολικό εγκεφαλικό όγκο και την ατροφία της λευκής ουσίας στην υποτροπιάζουσα ΣΚΠ. Το εύρημα αυτό αντανακλά τη πολυπλοκότητα των εκτελεστικών λειτουργιών. Η ακέραιη λειτουργία

τους απαιτεί τη σωστή λειτουργία σύνθετων νευρωνικών δικτύων μεταξύ ποικίλων περιοχών στο ΚΝΣ (φλοιωδών και υποφλοιωδών δομών). Οι ποικίλες αυτές συνδέσεις επηρεάζονται από την έκταση των απομυελινωτικών βλαβών της λευκής ουσίας και τη διάχυτη αξονική βλάβη που υποδηλώνει η ατροφία του ολικού εγκεφαλικού όγκου στα αρχικά στάδια της ΣΚΠ. Σύμφωνα με τα παραπάνω, οι συσχετίσεις που προέκυψαν στην παρούσα ανάλυση είναι απόλυτα τεκμηριωμένες. Στη πλειοψηφία των μελετών δεν αναφέρονται σημαντικές συσχετίσεις των εκτελεστικών λειτουργιών με τη φαιά ουσία του εγκεφάλου [130, 141, 301, 390], παρόλο που χρησιμοποιούνται διαφορετικές δοκιμασίες για το συγκεκριμένο γνωστικό πεδίο (TMT, Digit Span test, Go/Not Go κ.α.).

Σε μια ενδιαφέρουσα μελέτη, οι Tremblay και συνεργάτες υποστηρίζουν ότι η λεκτική μνήμη και μάθηση εξαρτώνται από την ατροφία του δεξιού ιππόκαμπου και του αριστερού θαλάμου αντίστοιχα [391]. Ωστόσο, το εύρημα αυτό δεν επιβεβαιώνεται στη παρούσα ανάλυση. Αυτό πιθανό να οφείλεται στον μικρό αριθμό των ατόμων που παρουσίασαν κλινικά σημαντική επιδείνωση στο GVLТ-II (1 άτομο στη λεκτική μάθηση και 1 άτομο στη λεκτική μνήμη), γεγονός που μπορεί να εμποδίσει την ανάδειξη σημαντικών γνωστικό-απεικονιστικών συσχετίσεων. Παρόμοια ευρήματα προκύπτουν και σε άλλες μελέτες που διερευνούν την επεισοδιακή λεκτική μνήμη και μάθηση 5 έτη μετά από την έναρξη της ΣΚΠ [125, 376].

Από τους τρισδιάστατους ογκομετρικούς δείκτες που χρησιμοποιήθηκαν, οι μετρήσεις των βασικών γαγγλίων είναι πιο αξιόπιστες για τις κλινικές συσχετίσεις των αρχικών σταδίων της ΣΚΠ συγκριτικά με τον ετήσιο ρυθμό μείωσης του συνολικού εγκεφαλικού όγκου (aPBVC). Στη παρούσα μελέτη, ο ετήσιος ρυθμός απώλειας εγκεφαλικού όγκου, σύμφωνα με τη μέθοδο SIENA, δεν συσχετίστηκε με βραχυπρόθεσμες αλλαγές στη κλινική εικόνα των ασθενών [392, 393]. Επομένως, η πρόωμη εγκεφαλική ατροφία αποτελεί αξιόπιστο προγνωστικό δείκτη για τις μεταβολές (γνωστικές και κλινικές) που συμβαίνουν μακροπρόθεσμα στη πορεία της νόσου.

8.3. Περιορισμοί της μελέτης

Η παρούσα μελέτη δεν στερείται μεθοδολογικών περιορισμών. Αρχικά, δεν διερευνήθηκε η επίδραση του αριθμού και μεγέθους των απομυελινωτικών εστιών (T2 lesion load) στις ογκομετρικές αναλύσεις των ασθενών. Παρόλα αυτά, δεν υπάρχουν πολλές μελέτες που χρησιμοποίησαν την επεξεργασία των T2 βλαβών για να αυξήσουν την εγκυρότητα των μετρήσεων τους [394]. Επιπλέον, οι ογκομετρικές μέθοδοι που

εφαρμόστηκαν στη μελέτη, δίνουν αξιόπιστα αποτελέσματα ακόμη και στη παρουσία απομυελινωτικών βλαβών [395]. Πρέπει να αναφερθεί ότι στη μελέτη δεν έλαβαν μέρος ασθενείς με εστίες που παρουσιάζουν εμπλουτισμό στις T1 ακολουθίες (απεικονιστική και κλινική ενεργότητα).

Επιπλέον, δεν αξιολογήθηκαν μεταβλητές όπως η κόπωση, το άγχος των ασθενών, το γνωσιολογικό απόθεμα (cognitive reserve) και οι διατροφικές συνήθειες. Είναι κοινά αποδεκτό ότι οι παράγοντες αυτοί επηρεάζουν τις νοητικές επιδόσεις των ασθενών. Παρόλα αυτά, οι ασθενείς συμμετείχαν εθελοντικά στη μελέτη και ήταν ιδιαίτερα ανεξάρτητοι στις καθημερινές τους υποχρεώσεις (ομάδα «υψηλής λειτουργικότητας»).

Για τη διερεύνηση του βαθμού της γνωστικής διαταραχής στη ΣΚΠ, η ομάδα ελέγχου (46 άτομα) υποβλήθηκε σε νευροψυχολογικό έλεγχο, αλλά όχι σε απεικονιστικό έλεγχο για ηθικούς και οικονομικούς λόγους. Επίσης, μόνο στην ομάδα των ασθενών πραγματοποιήθηκε επανάληψη των μετρήσεων (κλινικών, γνωστικών και απεικονιστικών δεδομένων). Ενδεχομένως, ο επανέλεγχος και της ομάδας ελέγχου θα προσέδιδε μεγαλύτερη αξιοπιστία και θα επέτρεπε πιο ασφαλή συμπεράσματα κατά τη σύγκριση και των δύο ομάδων.

Τέλος, ένας επιπλέον παράγοντας που θα πρέπει να αναφερθεί είναι η επίδραση των ανοσοτροποποιητικών φαρμάκων στην γνωστικές επιδόσεις των ασθενών. Είναι ευρέως αποδεκτό ότι κάποια φάρμακα αναστέλλουν την έκπτωση των νοητικών λειτουργιών στη ΣΚΠ.

8.4. Τελικά συμπεράσματα και μελλοντικές κατευθύνσεις

Η παρούσα μελέτη ενισχύει την υπάρχουσα βιβλιογραφία που υποστηρίζει την επίδραση των βασικών γαγγλίων στην γνωστική διαταραχή στη ΣΚΠ. Επίσης, προέκυψε ότι η ατροφία της φαιάς ουσίας είναι σημαντικός προγνωστικός δείκτης για τη μνήμη, την ταχύτητα επεξεργασίας και την προσοχή. Αντίθετα, η ατροφία της λευκής ουσίας και ο συνολικός εγκεφαλικός όγκος σχετίζονται με τις εκτελεστικές λειτουργίες. Επίσης, βρέθηκε ότι ο ετήσιος ρυθμός απώλειας εγκεφαλικού όγκου είναι υψηλότερος στα 5 πρώτα έτη από την αρχική διάγνωση, ενώ η εκπαίδευση δρά

προστατευτικά στην ατροφία των εν τω βάθει πυρήνων της φαιάς ουσίας και ιδίως του αριστερού θαλάμου.

Στα αρχικά στάδια της ΣΚΠ, η φαιά και η λευκή ουσία του εγκεφάλου συνεισφέρουν με αμοιβαίο τρόπο στην διαμόρφωση των νοητικών επιδόσεων των ασθενών. Στη παρούσα μελέτη δεν εντοπίστηκε κάποια περιοχή (και όμοια ο όγκος της) που να σχετίζεται με την νοητική επίδοση των ασθενών σε συγκεκριμένο γνωστικό πεδίο. Αυτό είναι αναμενόμενο στα αρχικά στάδια της νόσου, εξαιτίας της σημαντικής πλαστικότητας του εγκεφάλου και της δυνατότητας που έχει να δημιουργεί συνάψεις και εναλλακτικά δίκτυα για την αποκατάσταση των χαμένων λειτουργιών. Απώτερο στόχο αποτελεί η διαχρονική παρακολούθηση των ασθενών, ώστε να διερευνηθεί η εξέλιξη των γνωστικών διαταραχών και παράλληλα οι εγκεφαλικές περιοχές που σχετίζονται με τη μείωση των γνωστικών επιδόσεων κατά τη πορεία της νόσου.

Οι νέες μέθοδοι που επιτρέπουν ποσοτικές εκτιμήσεις της κλασικής MRI εγκεφάλου με τη βοήθεια της ογκομετρίας, χρησιμοποιούνται ολοένα και περισσότερο στην έρευνα, χωρίς όμως να έχουν ενσωματωθεί τη καθημερινή κλινική πράξη. Θεωρείται αναγκαία η επέκταση του ρόλου της κλασικής MRI, πέρα από τη διάγνωση και την εξέλιξη της σωματικής αναπηρίας, στην παρακολούθηση των γνωστικών διαταραχών των ασθενών. Αυτό θα επιτρέψει την ανάπτυξη προγραμμάτων παρέμβασης, την καλύτερη γνώση της παθοφυσιολογικής βάσης των γνωστικών ελλειμμάτων, καθώς και τον έλεγχο των επιδράσεων των νεότερων νευροπροστατευτικών φαρμάκων.

9. Βιβλιογραφία

1. Charcot, J. and G. Sigerson, *Lectures 6 through 8*. Sigerson G (trans and ed) Lectures on the diseases of the nervous system delivered at la Salpêtrière. London, England: New Sydenham Society, 1877: p. 157-222.
2. Lublin, F., *History of modern multiple sclerosis therapy*. Journal of neurology, 2005. **252**: p. iii3-iii9.
3. Murray, T.J., *The history of multiple sclerosis: the changing frame of the disease over the centuries*. 2009, Elsevier.
4. Van Epps, H.L., *Thomas Rivers and the EAE model*. Journal of Experimental Medicine, 2005. **202**(1): p. 4-4.
5. Kurtzke, J.F., *Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS)*. Neurology, 1983. **33**(11): p. 1444-1444.
6. Compston, A. and A. Coles, *Multiple sclerosis*. Lancet, 2008. **372**(9648): p. 1502-17.
7. Organization, W.H., *Atlas: multiple sclerosis resources in the world 2008*. 2008.
8. Leray, E., et al., *Epidemiology of multiple sclerosis*. Revue neurologique, 2016. **172**(1): p. 3-13.
9. Kingwell, E., et al., *Incidence and prevalence of multiple sclerosis in Europe: a systematic review*. BMC neurology, 2013. **13**(1): p. 128.
10. Koutsouraki, E. and D. Michmizos, *Living with multiple sclerosis*. Multiple Sclerosis Journal, 2013: p. 1352458513505694.
11. Koutsouraki, E., V. Costa, and S. Baloyannis, *Epidemiology of multiple sclerosis in Europe: a review*. International review of psychiatry, 2010. **22**(1): p. 2-13.
12. McKay, K.A., et al., *Risk factors associated with the onset of relapsing-remitting and primary progressive multiple sclerosis: a systematic review*. BioMed research international, 2015. **2015**.
13. Goodin, D.S., *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. Vol. 122. 2014: Elsevier.
14. Dilokthornsakul, P., et al., *Multiple sclerosis prevalence in the United States commercially insured population*. Neurology, 2016. **86**(11): p. 1014-1021.
15. Cristiano, E., et al., *The epidemiology of multiple sclerosis in Latin America and the Caribbean: a systematic review*. Multiple Sclerosis Journal, 2013. **19**(7): p. 844-854.
16. Eskandarieh, S., et al., *Multiple sclerosis epidemiology in east Asia, south east Asia and south Asia: a systematic review*. Neuroepidemiology, 2016. **46**(3): p. 209-221.
17. Heydarpour, P., et al., *Multiple sclerosis epidemiology in Middle East and North Africa: a systematic review and meta-analysis*. Neuroepidemiology, 2015. **44**(4): p. 232-244.
18. Papathanasopoulos, P., et al., *Prevalence and incidence of multiple sclerosis in western Greece: a 23-year survey*. Neuroepidemiology, 2008. **30**(3): p. 167-173.
19. Fromont, A., et al., *National estimate of multiple sclerosis incidence in France (2001–2007)*. Multiple Sclerosis Journal, 2012. **18**(8): p. 1108-1115.
20. Koch-Henriksen, N. and P.S. Sørensen, *The changing demographic pattern of multiple sclerosis epidemiology*. The Lancet Neurology, 2010. **9**(5): p. 520-532.
21. Magyari, M., et al., *Reproduction and the risk of multiple sclerosis*. Multiple Sclerosis Journal, 2013. **19**(12): p. 1604-1609.
22. Gale, C.R. and C.N. Martyn, *Migrant studies in multiple sclerosis*. Progress in neurobiology, 1995. **47**(4): p. 425-448.
23. Ahlgren, C., A. Odén, and J. Lycke, *A nationwide survey of the prevalence of multiple sclerosis in immigrant populations of Sweden*. Multiple Sclerosis Journal, 2012. **18**(8): p. 1099-1107.
24. Belbasis, L., et al., *Environmental risk factors and multiple sclerosis: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses*. The Lancet Neurology, 2015. **14**(3): p. 263-273.

25. Amato, M.P., et al., *Environmental modifiable risk factors for multiple sclerosis: Report from the 2016ECTRIMS focused workshop*. Multiple Sclerosis Journal, 2018. **24**(5): p. 590-603.
26. Hedström, A., et al., *Obesity interacts with infectious mononucleosis in risk of multiple sclerosis*. European journal of neurology, 2015. **22**(3): p. 578.
27. Ramagopalan, S.V., et al., *Multiple sclerosis: risk factors, prodromes, and potential causal pathways*. The Lancet Neurology, 2010. **9**(7): p. 727-739.
28. Muñoz-Culla, M., H. Irizar, and D. Otaegui, *The genetics of multiple sclerosis: review of current and emerging candidates*. The application of clinical genetics, 2013. **6**: p. 63.
29. Artemiadis, A.K., M.C. Anagnostouli, and E.C. Alexopoulos, *Stress as a risk factor for multiple sclerosis onset or relapse: a systematic review*. Neuroepidemiology, 2011. **36**(2): p. 109-120.
30. Sundqvist, E., et al., *Cytomegalovirus seropositivity is negatively associated with multiple sclerosis*. Multiple Sclerosis Journal, 2014. **20**(2): p. 165-173.
31. O’Gorman, C., et al., *Modelling genetic susceptibility to multiple sclerosis with family data*. Neuroepidemiology, 2013. **40**(1): p. 1-12.
32. Swanton, J., K. Fernando, and D. Miller, *Early prognosis of multiple sclerosis*. 2014.
33. Fagnani, C., et al., *Twin studies in multiple sclerosis: A meta-estimation of heritability and environmentality*. Multiple Sclerosis Journal, 2015. **21**(11): p. 1404-1413.
34. Ciccarelli, O., et al., *Pathogenesis of multiple sclerosis: insights from molecular and metabolic imaging*. The Lancet Neurology, 2014. **13**(8): p. 807-822.
35. Lucchinetti, C., et al., *Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination*. Ann Neurol, 2000. **47**(6): p. 707-17.
36. Barnett, M.H. and J.W. Prineas, *Relapsing and remitting multiple sclerosis: pathology of the newly forming lesion*. Ann Neurol, 2004. **55**(4): p. 458-68.
37. Metz, I., et al., *Pathologic heterogeneity persists in early active multiple sclerosis lesions*. Ann Neurol, 2014. **75**(5): p. 728-38.
38. Lassmann, H., *Multiple sclerosis pathology*. Cold Spring Harbor perspectives in medicine, 2018. **8**(3): p. a028936.
39. Enzinger, C., et al., *Accelerated evolution of brain atrophy and "black holes" in MS patients with APOE-epsilon 4*. Ann Neurol, 2004. **55**(4): p. 563-9.
40. Frischer, J.M., et al., *Clinical and pathological insights into the dynamic nature of the white matter multiple sclerosis plaque*. Annals of neurology, 2015. **78**(5): p. 710-721.
41. Stys, P.K., et al., *Will the real multiple sclerosis please stand up?* Nat Rev Neurosci, 2012. **13**(7): p. 507-14.
42. Weissert, R., *The immune pathogenesis of multiple sclerosis*. Journal of Neuroimmune Pharmacology, 2013. **8**(4): p. 857-866.
43. Häusser-Kinzel, S. and M.S. Weber, *The Role of B Cells and Antibodies in Multiple Sclerosis, Neuromyelitis Optica, and Related Disorders*. Frontiers in immunology, 2019. **10**.
44. Popescu, B.F.G. and C.F. Lucchinetti, *Meningeal and cortical grey matter pathology in multiple sclerosis*. BMC neurology, 2012. **12**(1): p. 11.
45. Ellwardt, E. and F. Zipp, *Molecular mechanisms linking neuroinflammation and neurodegeneration in MS*. Exp Neurol, 2014. **262 Pt A**: p. 8-17.
46. Ferguson, B., et al., *Axonal damage in acute multiple sclerosis lesions*. Brain, 1997. **120 (Pt 3)**: p. 393-9.
47. Fisher, E., et al., *Gray matter atrophy in multiple sclerosis: a longitudinal study*. Ann Neurol, 2008. **64**(3): p. 255-65.
48. Lassmann, H., J. van Horssen, and D. Mahad, *Progressive multiple sclerosis: pathology and pathogenesis*. Nat Rev Neurol, 2012. **8**(11): p. 647-56.
49. Dutta, R. and B.D. Trapp, *Mechanisms of neuronal dysfunction and degeneration in multiple sclerosis*. Prog Neurobiol, 2011. **93**(1): p. 1-12.
50. Minagar, A., et al., *Pathogenesis of brain and spinal cord atrophy in multiple sclerosis*. J Neuroimaging, 2004. **14**(3 Suppl): p. 5s-10s.

51. Miller, D.H., et al., *Measurement of atrophy in multiple sclerosis: pathological basis, methodological aspects and clinical relevance*. Brain, 2002. **125**(Pt 8): p. 1676-95.
52. Mahad, D., et al., *Mitochondrial defects in acute multiple sclerosis lesions*. Brain, 2008. **131**(Pt 7): p. 1722-35.
53. Lubetzki, C. and B. Stankoff, *Demyelination in multiple sclerosis*. Handb Clin Neurol, 2014. **122**: p. 89-99.
54. Waxman, S.G., M.J. Craner, and J.A. Black, *Na⁺ channel expression along axons in multiple sclerosis and its models*. Trends Pharmacol Sci, 2004. **25**(11): p. 584-91.
55. Desmazieres, A., N. Sol-Foulon, and C. Lubetzki, *Changes at the nodal and perinodal axonal domains: a basis for multiple sclerosis pathology?* Mult Scler, 2012. **18**(2): p. 133-7.
56. Fischer, M.T., et al., *NADPH oxidase expression in active multiple sclerosis lesions in relation to oxidative tissue damage and mitochondrial injury*. Brain, 2012. **135**(Pt 3): p. 886-99.
57. Campbell, G.R. and D.J. Mahad, *Mitochondria as crucial players in demyelinated axons: lessons from neuropathology and experimental demyelination*. Autoimmune Dis, 2011. **2011**: p. 262847.
58. Witte, M.E., et al., *Mitochondrial dysfunction contributes to neurodegeneration in multiple sclerosis*. Trends Mol Med, 2014. **20**(3): p. 179-87.
59. Zamboni, J.L., et al., *Increased mitochondrial content in remyelinated axons: implications for multiple sclerosis*. Brain, 2011. **134**(Pt 7): p. 1901-13.
60. Campbell, G.R., et al., *Mitochondrial DNA deletions and neurodegeneration in multiple sclerosis*. Ann Neurol, 2011. **69**(3): p. 481-92.
61. Mao, P. and P.H. Reddy, *Is multiple sclerosis a mitochondrial disease?* Biochim Biophys Acta, 2010. **1802**(1): p. 66-79.
62. Carvalho, K.S., *Mitochondrial dysfunction in demyelinating diseases*. Semin Pediatr Neurol, 2013. **20**(3): p. 194-201.
63. Filippi, M., et al., *Association between pathological and MRI findings in multiple sclerosis*. Lancet Neurol, 2012. **11**(4): p. 349-60.
64. Bakshi, R., Z.A. Shaikh, and V. Janardhan, *MRI T2 shortening ('black T2') in multiple sclerosis: frequency, location, and clinical correlation*. Neuroreport, 2000. **11**(1): p. 15-21.
65. Bermel, R.A., et al., *Prediction of longitudinal brain atrophy in multiple sclerosis by gray matter magnetic resonance imaging T2 hypointensity*. Arch Neurol, 2005. **62**(9): p. 1371-6.
66. Ceccarelli, A., et al., *Deep grey matter T2 hypo-intensity in patients with paediatric multiple sclerosis*. Mult Scler, 2011. **17**(6): p. 702-7.
67. Stankiewicz, J.M., M. Neema, and A. Ceccarelli, *Iron and multiple sclerosis*. Neurobiology of Aging, 2014. **35**, **Supplement 2**: p. S51-S58.
68. Stephenson, E., et al., *Iron in multiple sclerosis: roles in neurodegeneration and repair*. Nat Rev Neurol, 2014. **10**(8): p. 459-68.
69. Sarchielli, P., et al., *Excitatory amino acids and multiple sclerosis: evidence from cerebrospinal fluid*. Arch Neurol, 2003. **60**(8): p. 1082-8.
70. Geurts, J.J., et al., *Altered expression patterns of group I and II metabotropic glutamate receptors in multiple sclerosis*. Brain, 2003. **126**(Pt 8): p. 1755-66.
71. Srinivasan, R., et al., *Evidence of elevated glutamate in multiple sclerosis using magnetic resonance spectroscopy at 3 T*. Brain, 2005. **128**(Pt 5): p. 1016-25.
72. Stojanovic, I.R., M. Kostic, and S. Ljubisavljevic, *The role of glutamate and its receptors in multiple sclerosis*. J Neural Transm (Vienna), 2014. **121**(8): p. 945-55.
73. Papatheanasiou, A., et al., *Thalamic atrophy predicts cognitive impairment in relapsing remitting multiple sclerosis. Effect on instrumental activities of daily living and employment status*. Journal of the neurological sciences, 2015. **358**(1-2): p. 236-242.
74. Brownlee, W.J., et al., *Diagnosis of multiple sclerosis: progress and challenges*. The Lancet, 2017. **389**(10076): p. 1336-1346.

75. Koutsis, G., et al., *The onset of multiple sclerosis in Greece: a single-center study of 1,034 consecutive patients*. European neurology, 2010. **63**(6): p. 350-356.
76. Anagnostouli, M.C., et al., *Monosymptomatic clinically isolated syndrome with sudden sensorineural hearing loss: Case report and critical review of the literature*. The neurologist, 2012. **18**(5): p. 302-305.
77. Koch, M., et al., *Tremor in multiple sclerosis*. Journal of neurology, 2007. **254**(2): p. 133-145.
78. Confavreux, C. and S. Vukusic, *The clinical course of multiple sclerosis*. Handb Clin Neurol, 2014. **122**: p. 343-369.
79. Lublin, F.D. and S.C. Reingold, *Defining the clinical course of multiple sclerosis. Results of an international survey, 1996*. **46**(4): p. 907-911.
80. Reynders, T., et al., *Definition, prevalence and predictive factors of benign multiple sclerosis*. eNeurologicalSci, 2017.
81. Amato, M.P., et al., *Benign multiple sclerosis*. Journal of neurology, 2006. **253**(8): p. 1054-1059.
82. Fischer, J., et al., *The Multiple Sclerosis Functional Composite measure (MSFC): an integrated approach to MS clinical outcome assessment*. Multiple Sclerosis Journal, 1999. **5**(4): p. 244-250.
83. Thompson, A.J., et al., *Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria*. The Lancet Neurology, 2017.
84. Kaunzner, U.W. and S.A. Gauthier, *MRI in the assessment and monitoring of multiple sclerosis: an update on best practice*. Therapeutic advances in neurological disorders, 2017. **10**(6): p. 247-261.
85. Polman, C.H., et al., *Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria*. Annals of neurology, 2011. **69**(2): p. 292-302.
86. Poser, C.M., et al., *New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols*. Annals of neurology, 1983. **13**(3): p. 227-231.
87. Paty, D., et al., *Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis II. MRI analysis results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial*. neurology, 1993. **43**(4): p. 662-662.
88. McDonald, W.I., et al., *Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis*. Annals of neurology, 2001. **50**(1): p. 121-127.
89. Polman, C.H., et al., *Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria"*. Annals of neurology, 2005. **58**(6): p. 840-846.
90. Ömerhoca, S., S.Y. Akkaş, and N.K. İçen, *Multiple Sclerosis: Diagnosis and Differential Diagnosis*. Archives of Neuropsychiatry, 2018. **55**(Suppl 1): p. S1.
91. Marcus, J.F. and E.L. Waubant, *Updates on clinically isolated syndrome and diagnostic criteria for multiple sclerosis*. The Neurohospitalist, 2013. **3**(2): p. 65-80.
92. Barkhof, F., et al., *Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis*. Brain: a journal of neurology, 1997. **120**(11): p. 2059-2069.
93. Tintore, M., et al., *New diagnostic criteria for multiple sclerosis: application in first demyelinating episode*. Neurology, 2003. **60**(1): p. 27-30.
94. Miller, D., et al., *Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis: a consensus approach*. Multiple sclerosis journal, 2008. **14**(9): p. 1157-1174.
95. Kalincik, T., *Multiple sclerosis relapses: epidemiology, outcomes and management. A systematic review*. Neuroepidemiology, 2015. **44**(4): p. 199-214.
96. Λαβδανίτη, Μ., Κ. Ανδριωτάκη, and Κ. Μουστάκα, *Η κόπωση σε ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας*.
97. Macias Islas, M.A. and E. Ciampi, *Assessment and Impact of Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis: An Overview*. Biomedicines, 2019. **7**(1).
98. Grzegorski, T. and J. Losy, *Cognitive impairment in multiple sclerosis—a review of current knowledge and recent research*. Reviews in the Neurosciences, 2017. **28**(8): p. 845-860.

99. Achiron, A. and Y. Barak, *Cognitive impairment in probable multiple sclerosis*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2003. **74**(4): p. 443-6.
100. Amato, M.P., et al., *Relevance of cognitive deterioration in early relapsing-remitting MS: a 3-year follow-up study*. Multiple Sclerosis Journal, 2010. **16**(12): p. 1474-1482.
101. Ruano, L., et al., *Age and disability drive cognitive impairment in multiple sclerosis across disease subtypes*. Mult Scler, 2017. **23**(9): p. 1258-1267.
102. Rao, S.M., et al., *Cognitive dysfunction in multiple sclerosis.: I. Frequency, patterns, and prediction*. Neurology, 1991. **41**(5): p. 685-691.
103. Khalil, M., et al., *Cognitive impairment in relation to MRI metrics in patients with clinically isolated syndrome*. Mult Scler, 2011. **17**(2): p. 173-80.
104. Amato, M., et al., *Association of MRI metrics and cognitive impairment in radiologically isolated syndromes*. Neurology, 2012. **78**(5): p. 309-314.
105. Sumowski, J.F., et al., *Cognition in multiple sclerosis: State of the field and priorities for the future*. Neurology, 2018. **90**(6): p. 278-288.
106. Macías Islas, M.Á. and E. Ciampi, *Assessment and impact of cognitive impairment in multiple sclerosis: an overview*. Biomedicines, 2019. **7**(1): p. 22.
107. Chiaravalloti, N.D. and J. DeLuca, *Cognitive impairment in multiple sclerosis*. The Lancet Neurology, 2008. **7**(12): p. 1139-1151.
108. Langdon, D.W., *Cognition in multiple sclerosis*. Current opinion in neurology, 2011. **24**(3): p. 244-249.
109. Messina, S. and F. Patti, *Gray matters in multiple sclerosis: cognitive impairment and structural MRI*. Multiple sclerosis international, 2014. **2014**.
110. Benedict, R.H. and R. Zivadinov, *Risk factors for and management of cognitive dysfunction in multiple sclerosis*. Nature Reviews Neurology, 2011. **7**(6): p. 332.
111. Pérez-Martín, M.Y., et al., *Cognitive status in patients with multiple sclerosis in Lanzarote*. Neuropsychiatric disease and treatment, 2016. **12**: p. 1553.
112. Pöttgen, J., et al., *Impaired social cognition in multiple sclerosis*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2013. **84**(5): p. 523-528.
113. Labbe, T., E. Ciampi, and C. Carcamo Rodriguez, *Social cognition: Concepts, neural basis and its role in multiple sclerosis*. Neurology and Clinical Neuroscience, 2018. **6**(1): p. 3-8.
114. Liu, Y., et al., *Different patterns of longitudinal brain and spinal cord changes and their associations with disability progression in NMO and MS*. European radiology, 2018. **28**(1): p. 96-103.
115. Van Schependom, J., et al., *Reduced information processing speed as primum movens for cognitive decline in MS*. Multiple Sclerosis Journal, 2015. **21**(1): p. 83-91.
116. Brissart, H., et al., *Cognitive impairment among different clinical courses of multiple sclerosis*. Neurological research, 2013. **35**(8): p. 867-872.
117. Migliore, S., et al., *Cognitive impairment in relapsing-remitting multiple sclerosis patients with very mild clinical disability*. Behavioural neurology, 2017. **2017**.
118. Hoffmann, J.A., L. Bareuther, and C. Dettmers, *The Relation between Memory and Decision-Making in Multiple Sclerosis Patients*. Multiple Sclerosis and Related Disorders, 2019: p. 101433.
119. Denney, D.R., L.A. Sworowski, and S.G. Lynch, *Cognitive impairment in three subtypes of multiple sclerosis*. Archives of Clinical Neuropsychology, 2005. **20**(8): p. 967-981.
120. Hulst, H.E., et al., *Memory impairment in multiple sclerosis: relevance of hippocampal activation and hippocampal connectivity*. Multiple Sclerosis Journal, 2015. **21**(13): p. 1705-1712.
121. Sicotte, N., et al., *Regional hippocampal atrophy in multiple sclerosis*. Brain, 2008. **131**(4): p. 1134-1141.
122. Di Filippo, M., et al., *Multiple sclerosis and cognition: synaptic failure and network dysfunction*. Nature Reviews Neuroscience, 2018. **19**(10): p. 599-609.

123. Leavitt, V.M., et al., *Does slowed processing speed account for executive deficits in multiple sclerosis? Evidence from neuropsychological performance and structural neuroimaging*. Rehabilitation psychology, 2014. **59**(4): p. 422.
124. Hankomäki, E., et al., *The progress of cognitive decline in newly diagnosed MS patients*. Acta Neurologica Scandinavica, 2014. **129**(3): p. 184-191.
125. Glanz, B.I., et al., *Cognitive deterioration in patients with early multiple sclerosis: a 5-year study*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2012. **83**(1): p. 38-43.
126. DeLuca, J., et al., *Is speed of processing or working memory the primary information processing deficit in multiple sclerosis?* Journal of clinical and experimental neuropsychology, 2004. **26**(4): p. 550-562.
127. Reicker, L.I., et al., *Reaction time: An alternative method for assessing the effects of multiple sclerosis on information processing speed*. Archives of Clinical Neuropsychology, 2007. **22**(5): p. 655-664.
128. Dineen, R., et al., *Disconnection as a mechanism for cognitive dysfunction in multiple sclerosis*. Brain, 2009. **132**(1): p. 239-249.
129. Rao, S., et al., *Correlations between MRI and information processing speed in MS: a meta-analysis*. Multiple sclerosis international, 2014. **2014**.
130. Cerezo García, M., P. Martín Plasencia, and Y. Aladro Benito, *Alteration profile of executive functions in multiple sclerosis*. Acta Neurologica Scandinavica, 2015. **131**(5): p. 313-320.
131. Basso, M.R., et al., *Self-reported executive dysfunction, neuropsychological impairment, and functional outcomes in multiple sclerosis*. Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology, 2008. **30**(8): p. 920-930.
132. Summers, M., et al., *Cognitive impairment in multiple sclerosis can be predicted by imaging early in the disease*. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, 2008. **79**(8): p. 955-958.
133. García, M.C., et al., *Executive function and memory in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis*. Psicothema, 2009. **21**(3): p. 416-420.
134. Drew, M., et al., *Executive dysfunction and cognitive impairment in a large community-based sample with Multiple Sclerosis from New Zealand: a descriptive study*. Archives of Clinical Neuropsychology, 2008. **23**(1): p. 1-19.
135. Ferreira, M.L.B., *Cognitive deficits in multiple sclerosis: a systematic review*. Arquivos de neuro-psiquiatria, 2010. **68**(4): p. 632-641.
136. Diamond, A., *Executive functions*. Annual review of psychology, 2013. **64**: p. 135-168.
137. Dagenais, E., et al., *Prospective memory in multiple sclerosis: The impact of cue distinctiveness and executive functioning*. Brain and cognition, 2016. **109**: p. 66-74.
138. Miller, B.L. and J.L. Cummings, *The human frontal lobes: Functions and disorders*. 2017: Guilford Publications.
139. Jurado, M.B. and M. Rosselli, *The elusive nature of executive functions: a review of our current understanding*. Neuropsychology review, 2007. **17**(3): p. 213-233.
140. Gilbert, S.J. and P.W. Burgess, *Executive function*. Current Biology, 2008. **18**(3): p. R110-R114.
141. Barkley, R.A., *Executive functions: What they are, how they work, and why they evolved*. 2012: Guilford Press.
142. Lezak, M.D., et al., *Neuropsychological assessment*. 2004: Oxford University Press, USA.
143. Eysenck, M.W. and M.T. Keane, *Attention and performance limitations, in Foundations of cognitive psychology: core readings*. 2002, MIT Press, Cambridge, MA. p. 363-398.
144. Hanken, K., P. Eling, and H. Hildebrandt, *The representation of inflammatory signals in the brain—a model for subjective fatigue in multiple sclerosis*. Frontiers in neurology, 2014. **5**: p. 264.
145. Paul, R.H., et al., *Impairments of attention in individuals with multiple sclerosis*. Multiple Sclerosis Journal, 1998. **4**(5): p. 433-439.

146. Bisecco, A., et al., *Attention and processing speed performance in multiple sclerosis is mostly related to thalamic volume*. *Brain imaging and behavior*, 2018. **12**(1): p. 20-28.
147. Petersen, S.E. and M.I. Posner, *The attention system of the human brain: 20 years after*. *Annual review of neuroscience*, 2012. **35**: p. 73-89.
148. Gluck, M.A., E. Mercado, and C.E. Myers, *Learning and memory*. 2016: Worth Publishers.
149. Gilad, R., et al., *Visual spatial neglect in multiple sclerosis*. *Cortex*, 2006. **42**(8): p. 1138-42.
150. Ntoskou, K., et al., *Cognitive and language deficits in multiple sclerosis: comparison of relapsing remitting and secondary progressive subtypes*. *The open neurology journal*, 2018. **12**: p. 19.
151. Benedict, R.H. and R. Zivadinov, *Risk factors for and management of cognitive dysfunction in multiple sclerosis*. *Nat Rev Neurol*, 2011. **7**(6): p. 332-42.
152. Brochet, B. and A. Ruet, *Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis With Regards to Disease Duration and Clinical Phenotypes*. *Frontiers in Neurology*, 2019. **10**.
153. Smestad, C., et al., *Cognitive impairment after three decades of multiple sclerosis*. *European journal of neurology*, 2010. **17**(3): p. 499-505.
154. Potagas, C., et al., *Cognitive impairment in different MS subtypes and clinically isolated syndromes*. *Journal of the neurological sciences*, 2008. **267**(1-2): p. 100-106.
155. Costa, B.K.d. and D.K. Sato, *Time to target brain atrophy and neurodegeneration in multiple sclerosis*. *Arquivos de neuro-psiquiatria*, 2016. **74**(3): p. 181-182.
156. Strober, L.B., et al., *Cognitive impairment in multiple sclerosis: An 18 year follow-up study*. *Multiple sclerosis and related disorders*, 2014. **3**(4): p. 473-481.
157. Ruano, L., et al., *Age and disability drive cognitive impairment in multiple sclerosis across disease subtypes*. *Multiple Sclerosis Journal*, 2017. **23**(9): p. 1258-1267.
158. Cortese, M., et al., *Preclinical disease activity in multiple sclerosis: a prospective study of cognitive performance prior to first symptom*. *Annals of neurology*, 2016. **80**(4): p. 616-624.
159. Sinay, V., et al., *School performance as a marker of cognitive decline prior to diagnosis of multiple sclerosis*. *Multiple Sclerosis Journal*, 2015. **21**(7): p. 945-952.
160. Lebrun, C., et al., *Cognitive function in radiologically isolated syndrome*. *Multiple Sclerosis Journal*, 2010. **16**(8): p. 919-925.
161. D'Anna, L., et al., *The contribution of assessing cognitive impairment in radiologically-isolated syndrome (RIS): a single case report follow-up study*. *Multiple Sclerosis Journal*, 2014. **20**(14): p. 1912-1915.
162. Feuillet, L., et al., *Early cognitive impairment in patients with clinically isolated syndrome suggestive of multiple sclerosis*. *Multiple Sclerosis Journal*, 2007. **13**(1): p. 124-127.
163. Khalil, M., et al., *Cognitive impairment in relation to MRI metrics in patients with clinically isolated syndrome*. *Multiple Sclerosis Journal*, 2011. **17**(2): p. 173-180.
164. Cohen, M., et al., *Cognition and quality of life in clinically isolated syndrome patients starting a disease modifying therapy in the QUALICIS study may not predict treatment response at one year*. *Journal of the neurological sciences*, 2017. **382**: p. 73-78.
165. Gajofatto, A., et al., *Benign multiple sclerosis: physical and cognitive impairment follow distinct evolutions*. *Acta Neurologica Scandinavica*, 2016. **133**(3): p. 183-191.
166. Ton, A.M.M., C.C.F. Vasconcelos, and R.M.P. Alvarenga, *Benign multiple sclerosis: aspects of cognition and neuroimaging*. *Arquivos de neuro-psiquiatria*, 2017. **75**(6): p. 394-401.
167. Correale, J., I. Peirano, and L. Romano, *Benign multiple sclerosis: a new definition of this entity is needed*. *Multiple Sclerosis Journal*, 2012. **18**(2): p. 210-218.
168. Benedict, R.H., et al., *Characterizing cognitive function during relapse in multiple sclerosis*. *Multiple Sclerosis Journal*, 2014. **20**(13): p. 1745-1752.
169. Morrow, S., et al., *Effects of acute relapses on neuropsychological status in multiple sclerosis patients*. *Journal of neurology*, 2011. **258**(9): p. 1603-1608.

170. Mandolesi, G., et al., *Cognitive deficits in experimental autoimmune encephalomyelitis: neuroinflammation and synaptic degeneration*. Neurological sciences, 2010. **31**(2): p. 255-259.
171. Foong, J., et al., *Neuropsychological deficits in multiple sclerosis after acute relapse*. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, 1998. **64**(4): p. 529-532.
172. Pardini, M., et al., *Isolated cognitive relapses in multiple sclerosis*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2014. **85**(9): p. 1035-1037.
173. Fischer, M., et al., *How reliable is the classification of cognitive impairment across different criteria in early and late stages of multiple sclerosis?* Journal of the neurological sciences, 2014. **343**(1-2): p. 91-99.
174. Benedict, R., *Standards for sample composition and impairment classification in neuropsychological studies of multiple sclerosis*. Multiple Sclerosis Journal, 2009. **15**(7): p. 777.
175. Foley, F.W., et al., *The need for screening, assessment, and treatment for cognitive dysfunction in multiple sclerosis: Results of a multidisciplinary CMSC consensus conference, September 24, 2010*. International journal of MS care, 2012. **14**(2): p. 58-64.
176. Benedict, R.H. and K. Fuchs, *Introduction: Cognitive Dysfunction in Multiple Sclerosis: New Frontiers in Assessment and Treatment*. International journal of MS care, 2012. **14**(2): p. 55-57.
177. Van der Hiele, K., et al., *The relationship between self-reported executive performance and psychological characteristics in multiple sclerosis*. European journal of neurology, 2012. **19**(4): p. 562-569.
178. Carone, D., et al., *Interpreting patient/informant discrepancies of reported cognitive symptoms in MS*. Journal of the International Neuropsychological Society, 2005. **11**(5): p. 574-583.
179. Rosti-Otajärvi, E., et al., *Relationship between subjective and objective cognitive performance in multiple sclerosis*. Acta Neurologica Scandinavica, 2014. **130**(5): p. 319-327.
180. Konstantinopoulou, E., et al., *Estimating Everyday Neuropsychological Functioning in Multiple Sclerosis: Reliability and Validity of the Greek Multiple Sclerosis Neuropsychological Questionnaire*. Multiple Sclerosis International, 2018. **2018**.
181. Romero, K., P. Shammi, and A. Feinstein, *Neurologists' accuracy in predicting cognitive impairment in multiple sclerosis*. Multiple sclerosis and related disorders, 2015. **4**(4): p. 291-295.
182. Morrow, S.A., et al., *Evaluation of the symbol digit modalities test (SDMT) and MS neuropsychological screening questionnaire (MSNQ) in natalizumab-treated MS patients over 48 weeks*. Mult Scler, 2010. **16**(11): p. 1385-92.
183. Bakirtzis, C., et al., *The Rationale for monitoring cognitive function in multiple sclerosis: practical issues for clinicians*. The open neurology journal, 2018. **12**: p. 31.
184. Rao, S., *A manual for the brief repeatable battery of neuropsychological tests in multiple sclerosis*. Milwaukee: Medical College of Wisconsin, 1990. **1696**.
185. Benedict, R.H., et al., *Validity of the minimal assessment of cognitive function in multiple sclerosis (MACFIMS)*. Journal of the International Neuropsychological Society, 2006. **12**(4): p. 549-558.
186. Benedict, R.H., et al., *Brief International Cognitive Assessment for MS (BICAMS): international standards for validation*. BMC neurology, 2012. **12**(1): p. 55.
187. Polychroniadou, E., et al., *Validation of the Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS) in Greek population with multiple sclerosis*. Multiple sclerosis and related disorders, 2016. **9**: p. 68-72.
188. Langdon, D., *Cognitive assessment in MS*. Neurodegenerative disease management, 2015. **5**(6s): p. 43-45.
189. Deloire, M., et al., *Early cognitive impairment in multiple sclerosis predicts disability outcome several years later*. Multiple Sclerosis Journal, 2010. **16**(5): p. 581-587.

190. Moccia, M., et al., *Cognitive impairment at diagnosis predicts 10-year multiple sclerosis progression*. Multiple Sclerosis Journal, 2016. **22**(5): p. 659-667.
191. Pitteri, M., et al., *Cognitive impairment predicts disability progression and cortical thinning in MS: An 8-year study*. Multiple Sclerosis Journal, 2017. **23**(6): p. 848-854.
192. Portaccio, E., et al., *Neuropsychological and MRI measures predict short-term evolution in benign multiple sclerosis*. Neurology, 2009. **73**(7): p. 498-503.
193. Kobelt, G., et al., *New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe*. Multiple Sclerosis Journal, 2017. **23**(8): p. 1123-1136.
194. Baughman, B.C., et al., *Staying on the job: The relationship between work performance and cognition in individuals diagnosed with multiple sclerosis*. Journal of clinical and experimental neuropsychology, 2015. **37**(6): p. 630-640.
195. Kavaliunas, A., et al., *Cognitive function is a major determinant of income among multiple sclerosis patients in Sweden acting independently from physical disability*. Multiple Sclerosis Journal, 2019. **25**(1): p. 104-112.
196. Kavaliunas, A., et al., *Cognitive function predicts work disability among multiple sclerosis patients*. Multiple Sclerosis Journal—Experimental, Translational and Clinical, 2019. **5**(1): p. 2055217318822134.
197. Clemens, L. and D. Langdon, *How does cognition relate to employment in multiple sclerosis? A systematic review*. Multiple sclerosis and related disorders, 2018. **26**: p. 183-191.
198. Montel, S., E. Spitz, and C. Bungener, *Coping strategies in multiple sclerosis patients with frontal cognitive disorders*. European neurology, 2012. **68**(2): p. 84-88.
199. Jongen, P.J., et al., *Does self-efficacy affect cognitive performance in persons with clinically isolated syndrome and early relapsing remitting multiple sclerosis?* Multiple sclerosis international, 2015. **2015**.
200. Hughes, A.J., et al., *Association between sleep problems and perceived cognitive dysfunction over 12 months in individuals with multiple sclerosis*. Behavioral sleep medicine, 2018. **16**(1): p. 79-91.
201. Bruce, J.M. and S.G. Lynch, *Multiple sclerosis: MS treatment adherence—how to keep patients on medication?* Nature Reviews Neurology, 2011. **7**(8): p. 421.
202. Goverover, Y., S. Haas, and J. DeLuca, *Money management activities in persons with multiple sclerosis*. Archives of physical medicine and rehabilitation, 2016. **97**(11): p. 1901-1907.
203. Kalmar, J.H., et al., *The relationship between cognitive deficits and everyday functional activities in multiple sclerosis*. Neuropsychology, 2008. **22**(4): p. 442.
204. Morrow, S.A., et al., *On-road assessment of fitness-to-drive in persons with MS with cognitive impairment: A prospective study*. Multiple Sclerosis Journal, 2018. **24**(11): p. 1499-1506.
205. Rojas, J., et al., *Brain structural changes in patients in the early stages of multiple sclerosis with depression*. Neurological research, 2017. **39**(7): p. 596-600.
206. Sander, C., et al., *The impact of MS-related cognitive fatigue on future brain parenchymal loss and relapse: a 17-month follow-up study*. Frontiers in neurology, 2016. **7**: p. 155.
207. Knight, R.G., R.C. Devereux, and H.P. Godfrey, *Psychosocial consequences of caring for a spouse with multiple sclerosis*. Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology, 1997. **19**(1): p. 7-19.
208. Sumowski, J.F., et al., *Cognitive reserve moderates the negative effect of brain atrophy on cognitive efficiency in multiple sclerosis*. Journal of the International Neuropsychological Society, 2009. **15**(4): p. 606-612.
209. Sumowski, J.F. and V.M. Leavitt, *Cognitive reserve in multiple sclerosis*. Multiple Sclerosis Journal, 2013. **19**(9): p. 1122-1127.
210. Maiovis, P., et al., *Adaptation of the Cognitive Reserve Index questionnaire (CRIq) for the Greek population*. Neurological Sciences, 2016. **37**(4): p. 633-636.
211. Panda, S., et al., *Psychiatric comorbidity in multiple sclerosis*. Neurologia i neurochirurgia polska, 2018. **52**(6): p. 704-709.

212. Lebrun, C. and M. Cohen, *Dépression et sclérose en plaques Depression in multiple sclerosis*. Revue neurologique, 2009. **165**: p. S156-S162.
213. Feinstein, A., *Mood disorders in multiple sclerosis and the effects on cognition*. Journal of the neurological sciences, 2006. **245**(1-2): p. 63-66.
214. Paparrigopoulos, T., et al., *The neuropsychiatry of multiple sclerosis: focus on disorders of mood, affect and behaviour*. International review of psychiatry, 2010. **22**(1): p. 14-21.
215. Pucak, M.L., et al., *Neuropsychiatric manifestations of depression in multiple sclerosis: neuroinflammatory, neuroendocrine, and neurotrophic mechanisms in the pathogenesis of immune-mediated depression*. Dialogues in clinical neuroscience, 2007. **9**(2): p. 125.
216. Sabatini, U., et al., *Involvement of the limbic system in multiple sclerosis patients with depressive disorders*. Biological psychiatry, 1996. **39**(11): p. 970-975.
217. Zorzon, M., et al., *Depressive symptoms and MRI changes in multiple sclerosis*. European journal of neurology, 2002. **9**(5): p. 491-496.
218. Bakshi, R., et al., *Brain MRI lesions and atrophy are related to depression in multiple sclerosis*. Neuroreport, 2000. **11**(6): p. 1153-1158.
219. Haussleiter, I.S., M. Brüne, and G. Juckel, *Psychopathology in multiple sclerosis: diagnosis, prevalence and treatment*. Therapeutic advances in neurological disorders, 2009. **2**(1): p. 13-29.
220. Skokou, M., E. Soubasi, and P. Gourzis, *Depression in multiple sclerosis: a review of assessment and treatment approaches in adult and pediatric populations*. ISRN neurology, 2012. **2012**.
221. Landrø, N.I., E.G. Celius, and H. Sletvold, *Depressive symptoms account for deficient information processing speed but not for impaired working memory in early phase multiple sclerosis (MS)*. Journal of the neurological sciences, 2004. **217**(2): p. 211-216.
222. Beck, A.T., et al., *An inventory for measuring depression*. Archives of general psychiatry, 1961. **4**(6): p. 561-571.
223. Hamilton, M., *A rating scale for depression*. Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry, 1960. **23**(1): p. 56.
224. Giannakou, M., et al., *Adaptation of the Beck Depression Inventory-II to Greek population*. Hellenic Journal of Psychology, 2013.
225. Boeschoten, R.E., et al., *Prevalence of depression and anxiety in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis*. Journal of the neurological sciences, 2017. **372**: p. 331-341.
226. Morrow, S.A., H. Rosehart, and K. Pantazopoulos, *Anxiety and depressive symptoms are associated with worse performance on objective cognitive tests in MS*. The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences, 2015. **28**(2): p. 118-123.
227. Julian, L.J. and P.A. Arnett, *Relationships among anxiety, depression, and executive functioning in multiple sclerosis*. The Clinical Neuropsychologist, 2009. **23**(5): p. 794-804.
228. Goretti, B., et al., *Anxiety state affects information processing speed in patients with multiple sclerosis*. Neurological sciences, 2014. **35**(4): p. 559-563.
229. Eysenck, M.W., et al., *Anxiety and cognitive performance: attentional control theory*. Emotion, 2007. **7**(2): p. 336.
230. Akbar, N., K. Honarmand, and A. Feinstein, *Self-assessment of cognition in multiple sclerosis: the role of personality and anxiety*. Cognitive and Behavioral Neurology, 2011. **24**(3): p. 115-121.
231. Brown, R., et al., *Relationship between stress and relapse in multiple sclerosis: Part II. Direct and indirect relationships*. Multiple Sclerosis Journal, 2006. **12**(4): p. 465-475.
232. Chrysovitsanou, C., et al., *Assessing the Impact of Stress on a Series of Greek Patients with Multiple Sclerosis (MS)*. Interscientific Health Care, 2016. **8**(3).

233. Dennison, L. and R. Moss-Morris, *Cognitive-behavioral therapy: what benefits can it offer people with multiple sclerosis?* Expert review of neurotherapeutics, 2010. **10**(9): p. 1383-1390.
234. Reynard, A.K., A.B. Sullivan, and A. Rae-Grant, *A systematic review of stress-management interventions for multiple sclerosis patients.* International journal of MS care, 2014. **16**(3): p. 140-144.
235. Cohen, S., T. Kamarck, and R. Mermelstein, *Perceived stress scale.* Measuring stress: A guide for health and social scientists, 1994. **10**.
236. Andreou, E., et al., *Perceived stress scale: reliability and validity study in Greece.* International journal of environmental research and public health, 2011. **8**(8): p. 3287-3298.
237. Olsson, M., J. Lexell, and S. Söderberg, *The meaning of fatigue for women with multiple sclerosis.* Journal of advanced nursing, 2005. **49**(1): p. 7-15.
238. Fisk, J.D., et al., *The impact of fatigue on patients with multiple sclerosis.* Canadian Journal of Neurological Sciences, 1994. **21**(1): p. 9-14.
239. Fernández-Muñoz, J.J., et al., *Is the association between health-related quality of life and fatigue mediated by depression in patients with multiple sclerosis? A Spanish cross-sectional study.* BMJ open, 2018. **8**(1): p. e016297.
240. Johnson, S.L., *The concept of fatigue in multiple sclerosis.* Journal of neuroscience Nursing, 2008. **40**(2): p. 72-77.
241. Patejdl, R., et al., *Multiple sclerosis and fatigue: a review on the contribution of inflammation and immune-mediated neurodegeneration.* Autoimmunity reviews, 2016. **15**(3): p. 210-220.
242. Winkelmann, A., et al., *Cognitive impairment in multiple sclerosis.* Journal of neurology, 2007. **254**(2): p. II35-II42.
243. Fraser, C. and S. Stark, *Cognitive symptoms and correlates of physical disability in individuals with multiple sclerosis.* Journal of Neuroscience Nursing, 2003. **35**(6): p. 314.
244. Bakshi, R., et al., *Fatigue in multiple sclerosis: cross-sectional correlation with brain MRI findings in 71 patients.* Neurology, 1999. **53**(5): p. 1151-1151.
245. Codella, M., et al., *A preliminary study of magnetization transfer and diffusion tensor MRI of multiple sclerosis patients with fatigue.* Journal of neurology, 2002. **249**(5): p. 535-537.
246. Tartaglia, M.C., et al., *The relationship between diffuse axonal damage and fatigue in multiple sclerosis.* Archives of neurology, 2004. **61**(2): p. 201-207.
247. Khan, F., B. Amatya, and M. Galea, *Management of fatigue in persons with multiple sclerosis.* Frontiers in neurology, 2014. **5**: p. 177.
248. Allart, E., et al., *Sustained-released fampridine in multiple sclerosis: effects on gait parameters, arm function, fatigue, and quality of life.* Journal of neurology, 2015. **262**(8): p. 1936-1945.
249. Lovera, J. and B. Kovner, *Cognitive impairment in multiple sclerosis.* Curr Neurol Neurosci Rep, 2012. **12**(5): p. 618-27.
250. Saccà, F., et al., *The EDSS integration with the Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis and orientation tests.* Multiple Sclerosis Journal, 2017. **23**(9): p. 1289-1296.
251. Lycklama a Nijeholt, G.J., *Reduction of brain volume in MS. MRI and pathology findings.* J Neurol Sci, 2005. **233**(1-2): p. 199-202.
252. Giovannoni, G., et al., *Brain health: time matters in multiple sclerosis.* Multiple sclerosis and related disorders, 2016. **9**: p. S5-S48.
253. Calabrese, M., et al., *Cortical atrophy is relevant in multiple sclerosis at clinical onset.* J Neurol, 2007. **254**(9): p. 1212-20.
254. Paolillo, A., et al., *Brain atrophy in relapsing-remitting multiple sclerosis: relationship with 'black holes', disease duration and clinical disability.* J Neurol Sci, 2000. **174**(2): p. 85-91.

255. Bruck, W., *The pathology of multiple sclerosis is the result of focal inflammatory demyelination with axonal damage*. J Neurol, 2005. **252 Suppl 5**: p. v3-9.
256. Jacobsen, C., et al., *Brain atrophy and disability progression in multiple sclerosis patients: a 10-year follow-up study*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2014. **85**(10): p. 1109-15.
257. Raz, E., et al., *Gray- and white-matter changes 1 year after first clinical episode of multiple sclerosis: MR imaging*. Radiology, 2010. **257**(2): p. 448-54.
258. Calabrese, M., et al., *The predictive value of gray matter atrophy in clinically isolated syndromes*. Neurology, 2011. **77**(3): p. 257-263.
259. Henry, R.G., et al., *Regional grey matter atrophy in clinically isolated syndromes at presentation*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2008. **79**(11): p. 1236-44.
260. Rojas, J.I., et al., *Brain atrophy in radiologically isolated syndromes*. J Neuroimaging, 2015. **25**(1): p. 68-71.
261. George, I.C., et al., *Cerebellar volume loss in radiologically isolated syndrome*. Mult Scler, 2019: p. 1352458519887346.
262. Bermel, R.A. and R. Bakshi, *The measurement and clinical relevance of brain atrophy in multiple sclerosis*. Lancet Neurol, 2006. **5**(2): p. 158-70.
263. Pelletier, D., K. Garrison, and R. Henry, *Measurement of whole-brain atrophy in multiple sclerosis*. J Neuroimaging, 2004. **14**(3 Suppl): p. 11s-19s.
264. Riley, C., et al., *Clinical applications of imaging disease burden in multiple sclerosis: MRI and advanced imaging techniques*. Expert Rev Neurother, 2012. **12**(3): p. 323-33.
265. Ghione, E., et al., *Brain Atrophy Is Associated with Disability Progression in Patients with MS followed in a Clinical Routine*. AJNR Am J Neuroradiol, 2018. **39**(12): p. 2237-2242.
266. Kutzelnigg, A., et al., *Cortical demyelination and diffuse white matter injury in multiple sclerosis*. Brain, 2005. **128**(Pt 11): p. 2705-12.
267. Chard, D. and D. Miller, *Grey matter pathology in clinically early multiple sclerosis: evidence from magnetic resonance imaging*. J Neurol Sci, 2009. **282**(1-2): p. 5-11.
268. Pelvig, D.P., et al., *Neocortical glial cell numbers in human brains*. Neurobiol Aging, 2008. **29**(11): p. 1754-62.
269. von Bartheld, C.S., J. Bahney, and S. Herculano-Houzel, *The search for true numbers of neurons and glial cells in the human brain: a review of 150 years of cell counting*. Journal of Comparative Neurology, 2016. **524**(18): p. 3865-3895.
270. Filippi, M., et al., *Insights from magnetic resonance imaging*. Handb Clin Neurol, 2014. **122**: p. 115-49.
271. Chu, R., et al., *Whole brain and deep gray matter atrophy detection over 5 years with 3T MRI in multiple sclerosis using a variety of automated segmentation pipelines*. PLoS One, 2018. **13**(11): p. e0206939.
272. Amiri, H., et al., *Urgent challenges in quantification and interpretation of brain grey matter atrophy in individual MS patients using MRI*. Neuroimage Clin, 2018. **19**: p. 466-475.
273. Anderson, V.M., N.C. Fox, and D.H. Miller, *Magnetic resonance imaging measures of brain atrophy in multiple sclerosis*. J Magn Reson Imaging, 2006. **23**(5): p. 605-18.
274. Miller, D.H., et al., *Measurement of atrophy in multiple sclerosis: pathological basis, methodological aspects and clinical relevance*. Brain, 2002. **125**(8): p. 1676-1695.
275. Zivadinov, R., et al., *Mechanisms of action of disease-modifying agents and brain volume changes in multiple sclerosis*. Neurology, 2008. **71**(2): p. 136-44.
276. Lorefice, L., et al., *Multiple sclerosis and HLA genotypes: A possible influence on brain atrophy*. Mult Scler, 2017: p. 1352458517739989.
277. Dutta, R. and B.D. Trapp, *Pathogenesis of axonal and neuronal damage in multiple sclerosis*. Neurology, 2007. **68**(22 Suppl 3): p. S22-31; discussion S43-54.
278. Neacsu, V., et al., *Agreement between different input image types in brain atrophy measurement in multiple sclerosis using SIENAX and SIENA*. Journal of Magnetic Resonance Imaging: An Official Journal of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine, 2008. **28**(3): p. 559-565.

279. Saidha, S., et al., *Optical coherence tomography reflects brain atrophy in multiple sclerosis: A four-year study*. *Annals of neurology*, 2015. **78**(5): p. 801-813.
280. Ruberte, E., et al., *Central Slab versus Whole Brain to Measure Brain Atrophy in Multiple Sclerosis*. *Eur Neurol*, 2019. **80**(3-4): p. 207-214.
281. Barkhof, F., *The clinico-radiological paradox in multiple sclerosis revisited*. *Curr Opin Neurol*, 2002. **15**(3): p. 239-45.
282. Healy, B.C., et al., *Characterizing clinical and MRI dissociation in patients with multiple sclerosis*. *Journal of Neuroimaging*, 2017. **27**(5): p. 481-485.
283. Rudick, R.A., et al., *Brain atrophy in relapsing multiple sclerosis: relationship to relapses, EDSS, and treatment with interferon beta-1a*. *Mult Scler*, 2000. **6**(6): p. 365-72.
284. Fisher, E., et al., *Eight-year follow-up study of brain atrophy in patients with MS*. *Neurology*, 2002. **59**(9): p. 1412-20.
285. Zivadinov, R. and R. Bakshi, *Central nervous system atrophy and clinical status in multiple sclerosis*. *J Neuroimaging*, 2004. **14**(3 Suppl): p. 27s-35s.
286. Sormani, M.P., D.L. Arnold, and N. De Stefano, *Treatment effect on brain atrophy correlates with treatment effect on disability in multiple sclerosis*. *Ann Neurol*, 2014. **75**(1): p. 43-9.
287. Rudick, R.A., et al., *Use of the brain parenchymal fraction to measure whole brain atrophy in relapsing-remitting MS*. *Multiple Sclerosis Collaborative Research Group*. *Neurology*, 1999. **53**(8): p. 1698-704.
288. Rocca, M.A., G. Comi, and M. Filippi, *The role of T1-weighted derived measures of neurodegeneration for assessing disability progression in multiple sclerosis*. *Frontiers in neurology*, 2017. **8**: p. 433.
289. Fragoso, Y.D., et al., *Correlation of clinical findings and brain volume data in multiple sclerosis*. *J Clin Neurosci*, 2017. **44**: p. 155-157.
290. Zivadinov, R., et al., *A serial 10-year follow-up study of brain atrophy and disability progression in RRMS patients*. *Mult Scler*, 2016. **22**(13): p. 1709-1718.
291. Pichler, A., et al., *Combined analysis of global and compartmental brain volume changes in early multiple sclerosis in clinical practice*. *Mult Scler*, 2016. **22**(3): p. 340-6.
292. Sormani, M.P., D.L. Arnold, and N. De Stefano, *Treatment effect on brain atrophy correlates with treatment effect on disability in multiple sclerosis*. *Annals of neurology*, 2014. **75**(1): p. 43-49.
293. Rojas, J.I., et al., *Brain atrophy at onset and physical disability in multiple sclerosis*. *Arq Neuropsiquiatr*, 2012. **70**(10): p. 765-8.
294. Samann, P.G., et al., *Brain volume and diffusion markers as predictors of disability and short-term disease evolution in multiple sclerosis*. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2012. **33**(7): p. 1356-62.
295. Havrdová, E., et al., *No evidence of disease activity (NEDA) analysis by epochs in patients with relapsing multiple sclerosis treated with ocrelizumab vs interferon beta-1a*. *Multiple Sclerosis Journal—Experimental, Translational and Clinical*, 2018. **4**(1): p. 2055217318760642.
296. Kappos, L., et al., *Inclusion of brain volume loss in a revised measure of 'no evidence of disease activity'(NEDA-4) in relapsing–remitting multiple sclerosis*. *Multiple Sclerosis Journal*, 2016. **22**(10): p. 1297-1305.
297. Patti, F., et al., *Lesion load may predict long-term cognitive dysfunction in multiple sclerosis patients*. *PLoS One*, 2015. **10**(3): p. e0120754.
298. Mollison, D., et al., *The clinico-radiological paradox of cognitive function and MRI burden of white matter lesions in people with multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis*. *PLoS One*, 2017. **12**(5): p. e0177727.
299. Vollmer, T., et al., *Relationship between brain volume loss and cognitive outcomes among patients with multiple sclerosis: a systematic literature review*. *Neurological Sciences*, 2016. **37**(2): p. 165-179.

300. Mineev, K.K., et al., *Characteristics of neurological and cognitive status in patients with multiple sclerosis in relation to the location and volumes of demyelination foci and the severity of brain atrophy*. *Neurosci Behav Physiol*, 2009. **39**(1): p. 35-8.
301. Calabrese, M., et al., *Widespread cortical thinning characterizes patients with MS with mild cognitive impairment*. *Neurology*, 2010. **74**(4): p. 321-8.
302. Pravata, E., et al., *Gray matter trophism, cognitive impairment, and depression in patients with multiple sclerosis*. *Mult Scler*, 2017. **23**(14): p. 1864-1874.
303. Tillema, J.-M., et al., *Regional cortical thinning in multiple sclerosis and its relation with cognitive impairment: a multicenter study*. *Multiple Sclerosis Journal*, 2016. **22**(7): p. 901-909.
304. Geisseler, O., et al., *Cortical thinning in the anterior cingulate cortex predicts multiple sclerosis patients' fluency performance in a lateralised manner*. *NeuroImage: Clinical*, 2016. **10**: p. 89-95.
305. Sbardella, E., et al., *Assessing the correlation between grey and white matter damage with motor and cognitive impairment in multiple sclerosis patients*. *PLoS one*, 2013. **8**(5): p. e63250.
306. Harrison, D.M., et al., *Association of cortical lesion burden on 7-T magnetic resonance imaging with cognition and disability in multiple sclerosis*. *JAMA neurology*, 2015. **72**(9): p. 1004-1012.
307. Mike, A., et al., *Identification and clinical impact of multiple sclerosis cortical lesions as assessed by routine 3T MR imaging*. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2011. **32**(3): p. 515-21.
308. Roman, C.A. and P.A. Arnett, *Structural brain indices and executive functioning in multiple sclerosis: A review*. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*, 2016. **38**(3): p. 261-274.
309. Sanfilipo, M.P., et al., *Gray and white matter brain atrophy and neuropsychological impairment in multiple sclerosis*. *Neurology*, 2006. **66**(5): p. 685-692.
310. Batista, S., et al., *Basal ganglia, thalamus and neocortical atrophy predicting slowed cognitive processing in multiple sclerosis*. *Journal of neurology*, 2012. **259**(1): p. 139-146.
311. Schoonheim, M.M., et al., *Subcortical atrophy and cognition Sex effects in multiple sclerosis*. *Neurology*, 2012. **79**(17): p. 1754-1761.
312. Debernard, L., et al., *Deep grey matter MRI abnormalities and cognitive function in relapsing-remitting multiple sclerosis*. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 2015. **234**(3): p. 352-361.
313. Houtchens, M.K., et al., *Thalamic atrophy and cognition in multiple sclerosis*. *Neurology*, 2007. **69**(12): p. 1213-23.
314. Bergsland, N., et al., *Localized atrophy of the thalamus and slowed cognitive processing speed in MS patients*. *Multiple Sclerosis Journal*, 2016. **22**(10): p. 1327-1336.
315. Preziosa, P., et al., *Structural MRI correlates of cognitive impairment in patients with multiple sclerosis: a multicenter study*. *Human brain mapping*, 2016. **37**(4): p. 1627-1644.
316. Damjanovic, D., et al., *Hippocampal and deep gray matter nuclei atrophy is relevant for explaining cognitive impairment in MS: a multicenter study*. *American Journal of Neuroradiology*, 2017. **38**(1): p. 18-24.
317. Houtchens, M., et al., *Thalamic atrophy and cognition in multiple sclerosis*. *Neurology*, 2007. **69**(12): p. 1213-1223.
318. Jonkman, L.E., et al., *Gray matter correlates of cognitive performance differ between relapsing-remitting and primary-progressive multiple sclerosis*. *PLoS One*, 2015. **10**(10): p. e0129380.
319. Sumowski, J.F., et al., *Cognitive reserve moderates the negative effect of brain atrophy on cognitive efficiency in multiple sclerosis*. *J Int Neuropsychol Soc*, 2009. **15**(4): p. 606-12.

320. Benedict, R.H., et al., *Predicting quality of life in multiple sclerosis: accounting for physical disability, fatigue, cognition, mood disorder, personality, and behavior change*. J Neurol Sci, 2005. **231**(1-2): p. 29-34.
321. Sepulcre, J., et al., *Fatigue in multiple sclerosis is associated with the disruption of frontal and parietal pathways*. Mult Scler, 2009. **15**(3): p. 337-44.
322. Benedict, R.H.B., et al., *Memory impairment in multiple sclerosis: correlation with deep grey matter and mesial temporal atrophy*. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, 2009. **80**(2): p. 201-206.
323. Schoonheim, M.M., et al., *Subcortical atrophy and cognition: sex effects in multiple sclerosis*. Neurology, 2012. **79**(17): p. 1754-1761.
324. Štecková, T., et al., *Thalamic atrophy and cognitive impairment in clinically isolated syndrome and multiple sclerosis*. Journal of the neurological sciences, 2014. **342**(1-2): p. 62-68.
325. Debernard, L., et al., *Reduced grey matter perfusion without volume loss in early relapsing-remitting multiple sclerosis*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2014. **85**(5): p. 544-551.
326. Sacco, R., et al., *Cognitive impairment and memory disorders in relapsing–remitting multiple sclerosis: the role of white matter, gray matter and hippocampus*. Journal of neurology, 2015. **262**(7): p. 1691-1697.
327. Marasescu, R., M.C. Garcia, and Y.A. Benito, *Impairment of visuospatial/visuoconstructional skills in multiple sclerosis patients: the correlation with regional lesion load and subcortical atrophy*. Neurología (English Edition), 2016. **31**(3): p. 169-175.
328. Daams, M., et al., *Multi-parametric structural magnetic resonance imaging in relation to cognitive dysfunction in long-standing multiple sclerosis*. Multiple Sclerosis Journal, 2016. **22**(5): p. 608-619.
329. Longoni, G., et al., *Deficits in memory and visuospatial learning correlate with regional hippocampal atrophy in MS*. Brain Structure and Function, 2015. **220**(1): p. 435-444.
330. Minagar, A., et al., *The thalamus and multiple sclerosis: modern views on pathologic, imaging, and clinical aspects*. Neurology, 2013. **80**(2): p. 210-219.
331. Meijer, K.A., et al., *White matter tract abnormalities are associated with cognitive dysfunction in secondary progressive multiple sclerosis*. Multiple Sclerosis Journal, 2016. **22**(11): p. 1429-1437.
332. Uher, T., et al., *Cognitive clinico-radiological paradox in early stages of multiple sclerosis*. Annals of clinical and translational neurology, 2018. **5**(1): p. 81-91.
333. Vlahou, C.H., et al., *Development of the Greek Verbal Learning Test: reliability, construct validity, and normative standards*. Arch Clin Neuropsychol, 2013. **28**(1): p. 52-64.
334. Zalonis, I., et al., *The stroop effect in Greek healthy population: normative data for the Stroop Neuropsychological Screening Test*. Archives of Clinical Neuropsychology, 2009. **24**(1): p. 81-88.
335. Ingram, F., V.M. Soukup, and P. Ingram, *The Medical College of Georgia Complex Figures: reliability and preliminary normative data using an intentional learning paradigm in older adults*. Neuropsychiatry, neuropsychology, and behavioral neurology, 1997. **10**(2): p. 144-146.
336. Kosmidis, M.H., et al., *The verbal fluency task in the Greek population: normative data, and clustering and switching strategies*. Journal of the International Neuropsychological Society, 2004. **10**(2): p. 164-172.
337. Zalonis, I., et al., *A normative study of the trail making test A and B in Greek adults*. The Clinical Neuropsychologist, 2008. **22**(5): p. 842-850.
338. Gronwall, D., *Paced auditory serial addition test (PASAT)*. 1989.
339. Yasugi, M. and H. Yamashita, *Medical College of Georgia Complex figures in repeated memory testing: a preliminary study of healthy young adults*. Perceptual and motor skills, 2010. **110**(1): p. 181-184.

340. Drake, A.S., et al., *Psychometrics and normative data for the Multiple Sclerosis Functional Composite: replacing the PASAT with the Symbol Digit Modalities Test*. *Mult Scler*, 2010. **16**(2): p. 228-37.
341. Ryan, J.J., et al., *Wechsler Adult Intelligence Scale-Fourth Edition performance in relapsing-remitting multiple sclerosis*. *J Clin Exp Neuropsychol*, 2012. **34**(6): p. 571-9.
342. Drew, M., et al., *Executive dysfunction and cognitive impairment in a large community-based sample with Multiple Sclerosis from New Zealand: a descriptive study*. *Arch Clin Neuropsychol*, 2008. **23**(1): p. 1-19.
343. Ryan, J.J., L.G. Umfleet, and S.T. Gontkovsky, *Prorating WAIS - IV summary scores for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis*. *Int J Neurosci*, 2016. **126**(11): p. 1025-9.
344. Urbina, S., *Essentials*.
345. Smith, S.M., *Fast robust automated brain extraction*. *Human brain mapping*, 2002. **17**(3): p. 143-155.
346. Smith, S.M., et al., *Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL*. *Neuroimage*, 2004. **23**: p. S208-S219.
347. Jenkinson, M., et al., *Improved optimization for the robust and accurate linear registration and motion correction of brain images*. *Neuroimage*, 2002. **17**(2): p. 825-841.
348. Patenaude, B., et al., *A Bayesian model of shape and appearance for subcortical brain segmentation*. *Neuroimage*, 2011. **56**(3): p. 907-922.
349. Smith, S.M., et al., *Normalized accurate measurement of longitudinal brain change*. *Journal of computer assisted tomography*, 2001. **25**(3): p. 466-475.
350. Smith, S.M., et al., *Accurate, robust, and automated longitudinal and cross-sectional brain change analysis*. *Neuroimage*, 2002. **17**(1): p. 479-489.
351. Durand-Dubief, F., et al., *Reliability of longitudinal brain volume loss measurements between 2 sites in patients with multiple sclerosis: comparison of 7 quantification techniques*. *American Journal of Neuroradiology*, 2012. **33**(10): p. 1918-1924.
352. Heaton, R.K., et al., *Detecting change: A comparison of three neuropsychological methods, using normal and clinical samples*. *Archives of clinical neuropsychology*, 2001. **16**(1): p. 75-91.
353. Ramasamy, D.P., et al., *Extent of cerebellum, subcortical and cortical atrophy in patients with MS: a case-control study*. *J Neurol Sci*, 2009. **282**(1-2): p. 47-54.
354. Roosendaal, S.D., et al., *Grey matter volume in a large cohort of MS patients: relation to MRI parameters and disability*. *Multiple Sclerosis Journal*, 2011. **17**(9): p. 1098-1106.
355. Vollmer, T., et al., *The natural history of brain volume loss among patients with multiple sclerosis: a systematic literature review and meta-analysis*. *Journal of the neurological sciences*, 2015. **357**(1): p. 8-18.
356. De Stefano, N., et al., *Assessing brain atrophy rates in a large population of untreated multiple sclerosis subtypes*. *Neurology*, 2010. **74**(23): p. 1868-1876.
357. Kalkers, N.F., et al., *Longitudinal brain volume measurement in multiple sclerosis: rate of brain atrophy is independent of the disease subtype*. *Archives of neurology*, 2002. **59**(10): p. 1572-1576.
358. Anderson, V.M., N.C. Fox, and D.H. Miller, *Magnetic resonance imaging measures of brain atrophy in multiple sclerosis*. *Journal of Magnetic Resonance Imaging: An Official Journal of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine*, 2006. **23**(5): p. 605-618.
359. Amato, M.P., et al., *Relevance of cognitive deterioration in early relapsing-remitting MS: a 3-year follow-up study*. *Mult Scler*, 2010. **16**(12): p. 1474-82.
360. Bendfeldt, K., et al., *Effect of immunomodulatory medication on regional gray matter loss in relapsing-remitting multiple sclerosis--a longitudinal MRI study*. *Brain Res*, 2010. **1325**: p. 174-82.

361. Zivadinov, R. and R. Bakshi, *Central nervous system atrophy and clinical status in multiple sclerosis*. Journal of Neuroimaging, 2004. **14**: p. 27S-35S.
362. Vidal-Jordana, A., et al., *Early brain pseudoatrophy while on natalizumab therapy is due to white matter volume changes*. Multiple Sclerosis Journal, 2013. **19**(9): p. 1175-1181.
363. De Stefano, N., et al., *Clinical relevance of brain volume measures in multiple sclerosis*. CNS Drugs, 2014. **28**(2): p. 147-56.
364. Khan, O., et al., *Effect of disease-modifying therapies on brain volume in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a five-year brain MRI study*. J Neurol Sci, 2012. **312**(1-2): p. 7-12.
365. Rojas, J.I., et al., *Brain atrophy at onset and physical disability in multiple sclerosis*. Arquivos de neuro-psiquiatria, 2012. **70**(10): p. 765-768.
366. Zivadinov, R., et al., *A longitudinal study of brain atrophy and cognitive disturbances in the early phase of relapsing-remitting multiple sclerosis*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2001. **70**(6): p. 773-80.
367. Kalkers, N., et al., *Optimizing the association between disability and biological markers in MS*. Neurology, 2001. **57**(7): p. 1253-1258.
368. Modica, C.M., et al., *Cognitive reserve moderates the impact of subcortical gray matter atrophy on neuropsychological status in multiple sclerosis*. Multiple Sclerosis Journal, 2016. **22**(1): p. 36-42.
369. Papathanasiou, A., et al., *Cognitive impairment in relapsing remitting and secondary progressive multiple sclerosis patients: efficacy of a computerized cognitive screening battery*. ISRN neurology, 2014. **2014**.
370. Johnen, A., et al., *Can we predict cognitive decline after initial diagnosis of multiple sclerosis? Results from the German National early MS cohort (KKNMS)*. Journal of neurology, 2019. **266**(2): p. 386-397.
371. Trenova, A.G., et al., *Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis*. Folia Med (Plovdiv), 2016. **58**(3): p. 157-163.
372. Moccia, M., et al., *Cognitive impairment at diagnosis predicts 10-year multiple sclerosis progression*. Mult Scler, 2016. **22**(5): p. 659-67.
373. Brissart, H., et al., *Verbal episodic memory in 426 multiple sclerosis patients: impairment in encoding, retrieval or both?* Neurol Sci, 2012. **33**(5): p. 1117-23.
374. Sumowski, J.F., et al., *Intellectual enrichment lessens the effect of brain atrophy on learning and memory in multiple sclerosis*. Neurology, 2010. **74**(24): p. 1942-1945.
375. DeLuca, J., S. Barbieri-Berger, and S.K. Johnson, *The nature of memory impairments in multiple sclerosis: acquisition versus retrieval*. J Clin Exp Neuropsychol, 1994. **16**(2): p. 183-9.
376. Boa, I.N.F., et al., *Longitudinal analysis of verbal episodic memory in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis*. Arq Neuropsiquiatr, 2018. **76**(5): p. 302-309.
377. Rojas, J.I., et al., *Brain atrophy in multiple sclerosis: therapeutic, cognitive and clinical impact*. Arq Neuropsiquiatr, 2016. **74**(3): p. 235-43.
378. Amato, M.P., et al., *Cognitive dysfunction in early-onset multiple sclerosis: a reappraisal after 10 years*. Arch Neurol, 2001. **58**(10): p. 1602-6.
379. Hegedus, K., et al., *Neuropsychological characteristics of benign multiple sclerosis patients: A two-year matched cohort study*. Mult Scler Relat Disord, 2019. **35**: p. 150-155.
380. Sormani, M.P., et al., *Learning ability correlates with brain atrophy and disability progression in RRMS*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2019. **90**(1): p. 38-43.
381. Denney, D.R. and S.G. Lynch, *The impact of multiple sclerosis on patients' performance on the Stroop Test: processing speed versus interference*. Journal of the International Neuropsychological Society, 2009. **15**(3): p. 451-458.
382. Scarpina, F. and S. Tagini, *The stroop color and word test*. Frontiers in psychology, 2017. **8**: p. 557.
383. Zebenholzer, K., et al. *Cognitive flexibility in multiple sclerosis patients may be dependent on information processing speed*. in *MULTIPLE SCLEROSIS JOURNAL*.

2017. SAGE PUBLICATIONS LTD 1 OLIVERS YARD, 55 CITY ROAD, LONDON EC1Y 1SP, ENGLAND.

384. Balsimelli, S., et al., *Attention impairment associated with relapsing-remitting multiple sclerosis patients with mild incapacity*. *Arquivos de neuro-psiquiatria*, 2007. **65**(2A): p. 262-267.
385. Amato, M.P., et al., *Cognitive dysfunction in early-onset multiple sclerosis: a reappraisal after 10 years*. *Archives of neurology*, 2001. **58**(10): p. 1602-1606.
386. Zivadinov, R., et al., *A longitudinal study of brain atrophy and cognitive disturbances in the early phase of relapsing-remitting multiple sclerosis*. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 2001. **70**(6): p. 773-780.
387. Pinter, D., et al., *Predictive value of different conventional and non-conventional MRI-parameters for specific domains of cognitive function in multiple sclerosis*. *NeuroImage: Clinical*, 2015. **7**: p. 715-720.
388. Coghe, G., et al., *Association between brain atrophy and cognitive motor interference in multiple sclerosis*. *Mult Scler Relat Disord*, 2018. **25**: p. 208-211.
389. Nyberg, L. and J. Eriksson, *Working Memory: Maintenance, Updating, and the Realization of Intentions*. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2015. **8**(2): p. a021816.
390. Johnen, A., et al., *Can we predict cognitive decline after initial diagnosis of multiple sclerosis? Results from the German National early MS cohort (KKNMS)*. *J Neurol*, 2019. **266**(2): p. 386-397.
391. Tremblay, A., et al., *Thalamic and hippocampal volume associated with memory functions in multiple sclerosis*. *Brain and cognition*, 2018. **125**: p. 61-68.
392. Amato, M.P., et al., *Association of neocortical volume changes with cognitive deterioration in relapsing-remitting multiple sclerosis*. *Arch Neurol*, 2007. **64**(8): p. 1157-61.
393. Agosta, F., et al., *Magnetization transfer MRI metrics predict the accumulation of disability 8 years later in patients with multiple sclerosis*. *Brain*, 2006. **129**(Pt 10): p. 2620-7.
394. Sepulcre, J., et al., *Regional gray matter atrophy in early primary progressive multiple sclerosis: a voxel-based morphometry study*. *Arch Neurol*, 2006. **63**(8): p. 1175-80.
395. Morgen, K., et al., *Evidence for a direct association between cortical atrophy and cognitive impairment in relapsing-remitting MS*. *Neuroimage*, 2006. **30**(3): p. 891-8.