



ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ  
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ  
«ΝΕΥΡΟΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ»

Διευθυντής ΠΜΣ: Αναπληρωτής Καθηγητής ΕΥΘΥΜΙΟΣ Γ. ΔΑΡΔΙΩΤΗΣ

*Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία  
«Εμπειρικά Τεκμηριωμένη Γνωστική Αποκατάσταση σε Ασθενείς με Πολλαπλή Σκλήρυνση»*

*ΒΑΡΒΕΣΙΩΤΟΥ ΧΑΡΙΚΛΕΙΑ*

*Ψυχολόγος*

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους  
των απαιτήσεων για την απόκτηση του  
Μεταπτυχιακού Διπλώματος Εξειδίκευσης  
«ΝΕΥΡΟΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ»

Λάρισα Σεπτέμβριος 2021

«Βεβαιώνω ότι η παρούσα διπλωματική εργασία είναι αποτέλεσμα δικής μου δουλειάς και δεν αποτελεί προϊόν αντιγραφής. Στις δημοσιευμένες και μη δημοσιευμένες πηγές έχω χρησιμοποιήσει εισαγωγικά και όπου απαιτείται έχω παραθέσει τις πηγές τους στο τμήμα βιβλιογραφίας.

Υπογραφή

ΒΑΡΒΕΣΙΩΤΟΥ ΧΑΡΙΚΛΕΙΑ

Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Σχολή Επιστημών Υγείας, Τμήμα Ιατρικής, 2021

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΤΟΥ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΟΣ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

ΕΥΘΥΜΙΟΣ Γ. ΔΑΡΔΙΩΤΗΣ

ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΗΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΑΣ

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

**Επιβλέπων:**

Μεσσήνης Λάμπρος, Αναπληρωτής Καθηγητής Νευροψυχολογίας Α.Π.Θ.

**Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή:**

1. Μεσσήνης Λάμπρος, Αναπληρωτής Καθηγητής Νευροψυχολογίας Α.Π.Θ.
2. Δαρδιώτης Ευθύμιος, Αναπληρωτής Καθηγητής Νευρολογίας Π.Θ.
3. Νάσιος Γρηγόριος, Αναπληρωτής Καθηγητής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Παν. Ιωαννίνων.

“Evidence Based Cognitive Rehabilitation in Multiple Sclerosis”

*«Το κύριο φιλοσοφικό θέμα της σύγχρονης νευροεπιστήμης είναι ότι κάθε συμπεριφορά αντικατοπτρίζει την εγκεφαλική λειτουργία»*

*Kandel, 1991*

## ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

Περιεχόμενα.....	3-5
Πρόλογος.....	6
Περίληψη.....	7
Abstract.....	8

## ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

### Κεφάλαιο 1 ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ

Εισαγωγή.....	9
1.1 Ορισμός.....	9
1.2 Ταξινόμηση.....	9
1.3 Επιδημιολογία.....	9-10
1.4 Αιτιολογία.....	10
1.4.1 Γενετικοί παράγοντες, ο ρόλος της κληρονομικότητας.....	10-11
1.4.2 Περιβαλλοντικοί παράγοντες.....	11
1.4.3 Μετανάστευση.....	11
1.4.4 Μολυσματικοί Παράγοντες-Κυρίαρχες απόψεις.....	11-12
1.1.5 Παχυσαρκία.....	12
1.1.6 Κάπνισμα.....	12-13
1.1.7 Βιταμίνη D.....	13
1.5 Παθογένεια--Παθοφυσιολογία .....	13-14
1.6 Κλινική εικόνα.....	15
1.7 Νευροψυχιατρικά συμπτώματα.....	15
1.8 Μορφές και Κριτήρια της νόσου.....	15-17
1.9 Διάγνωση.....	17-18
1.10 Συννοσηρότητα.....	18
1.11 Αντιμετώπιση-Θεραπεία .....	18-20
1.12 Πρόγνωση-Πορεία .....	20
1.13 Ποιότητα Ζωής.....	21

### Κεφάλαιο 2 ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ ΚΑΙ ΓΝΩΣΤΙΚΗ ΕΚΠΤΩΣΗ

2.1 Ιστορική εξέλιξη.....	21-22
2.2 Γνωστική Έκπτωση.....	22
2.3 ΣΚΠ και Θεωρία Αποσύνδεσης (Disconnection Theory).....	23
2.4 Υπόθεση της Γνωστικής Εφεδρείας (Cognitive Reserve).....	23
2.5 Επιδρώντες Παράγοντες.....	24
2.6 Νευροψυχολογικό προφίλ.....	24-25

### **Κεφάλαιο 3 ΓΝΩΣΤΙΚΑ ΕΛΛΕΙΜΜΑΤΑ**

3.1 Μνήμη και Μάθηση.....	25-26
3.2 Ταχύτητα Επεξεργασίας Πληροφοριών.....	26
3.3 Εκτελεστικές Λειτουργίες.....	26
3.4 Προσοχή.....	27
3.5 Οπτικές Αντιληπτικές Λειτουργίες.....	27
3.6 Νευροψυχολογικές Δοκιμασίες/ Γνωστικά Τεστ.....	27-28
3.7 Άλλα διαγνωστικά εργαλεία.....	28-29

### **Κεφάλαιο 4 ΓΝΩΣΤΙΚΗ-ΝΕΥΡΟΨΥΧΟΛΟΓΙΚΗ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ**

4.1 Νευρωνική Πλαστικότητα.....	29
4.2 Αρχές της νευρωνικής πλαστικότητας.....	30
4.3 Νέα Επιστημονικά Δεδομένα.....	30-31
4.4 Νευροψυχολογική Αξιολόγηση πριν την Αποκατάσταση.....	31
4.5 Νευροψυχολογική Αποκατάσταση.....	31-32
4.6 Στάδια Αποκατάστασης.....	32-33
4.7 Μορφές αποκατάστασης.....	33
4.7.1 Αντιστάθμιση (compensation).....	33
4.7.2 Επανόρθωση (restitution).....	33

### **Κεφάλαιο 5 ΕΜΠΕΙΡΙΚΑ ΤΕΚΜΗΡΙΩΜΕΝΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ**

5.1 Ορισμός.....	34
5.2 Τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη randomized controlled trial (RCT).....	34
5.3 Κριτήρια.....	35
5.4 Γνωστική αποκατάσταση.....	35-36

### **ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

Σκοπός.....	36
-------------	----

### **Κεφάλαιο 6 ΜΕΘΟΔΟΣ-ΣΥΖΗΤΗΣΗ**

6.1 Διαδικασία.....	37
6.2 Συμμετέχοντες.....	37-38
6.3 Είδη Παρεμβάσεων.....	38
6.3.1 Μνήμη.....	38-39
6.3.2 Μνήμη-Προσοχή.....	40
6.3.3 Προσοχή.....	40-41
6.3.4 Προσοχή-Εργαζόμενη Μνήμη.....	41
6.3.5 Ταχύτητα Επεξεργασίας.....	42
6.3.6 Πολλαπλά Γνωστικά Πεδία.....	42-45

6.4 Συζήτηση.....	45-48
6.5 Συμπεράσματα.....	48
6.6.Σύνοψη.....	49
Βιβλιογραφία.....	50-62

## ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η Σκλήρυνση Κατά Πλάκας ή Πολλαπλή Σκλήρυνση (ΣΚΠ ή ΠΣ) είναι μια χρόνια, αυτοάνοση, απομυελινωτική νόσος η οποία προσβάλλει το Κεντρικό Νευρικό Σύστημα (ΚΝΣ) του ανθρώπινου οργανισμού. Τα αίτια της δεν είναι ακόμα σαφώς ορισμένα, καθώς πρόκειται για ένα πολυπαραγοντικό μοντέλο το οποίο εμπερικλείει διάφορους παράγοντες οι οποίοι αλληλοεπιδρούν μεταξύ τους όπως γενετικοί, επιγενετικοί, μολυσματικοί, διατροφικοί, κλιματολογικοί ή άλλοι περιβαλλοντικοί παράγοντες όπως η λοίμωξη από τον ιό Epstein-Barr (EBV), η έκθεση στον ήλιο, το κάπνισμα ή η εφηβική παχυσαρκία. Ο επιπολασμός της είναι μεγαλύτερος σε νεαρές σχετικά ηλικίες, ενώ τείνει να εμφανίζεται και σε ηλικίες μικρότερες των δεκαοκτώ ετών. Η πρόωμη εμφάνισή της σε συνάρτηση με τη μακροχρόνια πορεία της καθιστά επιτακτική ανάγκη την εύρεση αποτελεσματικής θεραπείας, αφενός για την ανακούφιση των νοσούντων, αφετέρου για την ελάφρυνση του κόστους της θεραπείας. Αν και έχουν αναπτυχθεί φαρμακολογικές θεραπείες πρώτης γραμμής που αντιμετωπίζουν κυρίως τα συμπτώματα και τις επερχόμενες υποτροπές, ωστόσο δεν έχει βρεθεί το φάρμακο που θα την καταστήσει ιάσιμη. Οι άνθρωποι ζουν τη ζωή τους άλλοτε συμβιβαζόμενοι και άλλοτε όχι μ' αυτή. Τα ελλείμματα της νόσου κυμαίνονται σε ένα ευρύ φάσμα, καθώς εκτός από τη σωματική αναπηρία, παρουσιάζονται ψυχιατρικές διαταραχές, νευροψυχολογικά και γνωστικά ελλείμματα με άμεσο αντίκτυπο στην ποιότητα της ζωής, στον εργασιακό και στον κοινωνικό τομέα. Προκύπτει λοιπόν η ανάγκη ολιστικής διαχείρισης των συμπτωμάτων καθώς πρόκειται για μακροχρόνια νευροεκφυλιστική νόσο που επηρεάζει μεταξύ άλλων και τις γνωστικές λειτουργίες. Το πεδίο της αποκατάστασης των γνωστικών λειτουργιών αποτελεί ένα εξελισσόμενο τομέα που χρήζει συνεχόμενων και εμπειρικά τεκμηριωμένων μελετών καθώς είναι ένας σχετικά νεοανερχόμενος κλάδος.

Η συγκεκριμένη διπλωματική εργασία αποτελεί μία προσπάθεια ανασκόπησης των πρόσφατων μελετών, με εστίαση σε όσο το δυνατόν εμπειρικά τεκμηριωμένες μελέτες, ώστε αυτές να αποτελέσουν έρεισμα για τη θέσπιση των αρχών της γνωστικής αποκατάστασης σε άτομα με Σκλήρυνση Κατά Πλάκας.

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

**Πλαίσιο:** Η Σκλήρυνση Κατά Πλάκας είναι μία χρόνια, φλεγμονώδης, αυτοάνοση ασθένεια του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος. Μεταξύ των ελλειμμάτων που δημιουργεί είναι και τα γνωστικά ελλείμματα, τα οποία μπορεί να εμφανιστούν με την έναρξη της νόσου, καθιστώντας το άτομο μη λειτουργικό, με άμεσες συνέπειες στην ποιότητα της επαγγελματικής και της κοινωνικής του ζωής.

**Σκοπός:** Η παρούσα διπλωματική εργασία έχει σαν σκοπό την αναζήτηση και καταγραφή των πρόσφατων εμπειρικά τεκμηριωμένων μελετών που αφορούν στην αποκατάσταση των γνωστικών ελλειμμάτων ασθενών με Σκλήρυνση Κατά Πλάκας.

**Μέθοδος:** Η συλλογή των δεδομένων έγινε διαμέσου της ηλεκτρονικής βιβλιοθήκης του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας και τη σύνδεση μέσω απομακρυσμένης επιφάνειας με τη χρήση του εικονικού ιδιωτικού δικτύου VPN. Επίσης, με τη χρήση των μηχανών αναζήτησης της Cochrane Database, της PubMed και της Google Scholar. Συμπεριελήφθησαν ελεγχόμενες, RCT ή οιονεί πειραματικές μελέτες, με πειραματικό σχεδιασμό, ομάδα παρέμβασης και ομάδα ελέγχου, καθώς και παρεμβάσεις γνωστικής αποκατάστασης. Συνολικά ελήφθησαν 18 έρευνες, χρονικά από το 2012 μέχρι και το 2020, οι οποίες πληρούσαν τα κριτήρια της παρούσας διπλωματικής εργασίας.

**Αποτελέσματα:** Μελετήθηκαν τα γνωστικά πεδία της προσοχής, της εργαζόμενης μνήμης, της ταχύτητας επεξεργασίας, της μάθησης και της μνήμης, μετά από παρέμβαση γνωστικής αποκατάστασης. Σύμφωνα με τα ευρήματα, παρατηρήθηκε αποτελεσματικότητα σχεδόν όλων των παρεμβάσεων γνωστικής αποκατάστασης ασθενών με Πολλαπλή Σκλήρυνση. Κυρίαρχη είναι η χρήση ηλεκτρονικών υπολογιστών με ειδικά λογισμικά προγράμματα. Σημαντική επίσης κρίθηκε η συμβολή της μουσικής στην ενίσχυση της μάθησης και της μνήμης.

**Συμπεράσματα:** Η γνωστική αποκατάσταση είναι ένας ανερχόμενος τομέας, με θετική επίδραση στους ασθενείς με Σκλήρυνση Κατά Πλάκας.

**Λέξεις-Κλειδιά:** Σκλήρυνση κατά Πλάκας, εμπειρικά τεκμηριωμένος, γνωστική/ός, αποκατάσταση.

## **ABSTRACT**

**Background:** Multiple Sclerosis is a chronic, inflammatory, autoimmune disease of the central nervous system. In addition to physical symptoms, cognitive deficits often occur, which can appear with the onset of the disease, making the person non-functional with direct consequences on the quality of professional and social life.

**Method:** The data collection was performed with the virtual private network VPN, through the electronic library of the University of Thessaly and the use of search engines of Cochrane Database, PubMed and Google Scholar. Controlled, RCT or quasi-experimental studies, with experimental design, included intervention and control group, with cognitive rehabilitation programme. A total of 18 studies were received, from 2012 to 2020, which met the criteria of this diploma thesis.

**Results:** The cognitive fields of attention, working memory, processing speed, learning and memory after intervention for cognitive rehabilitation were studied. According to the findings, the effectiveness of all cognitive rehabilitation interventions in patients with Multiple Sclerosis was observed. The use of computers with special programs and software is predominant. The contribution of music to the enhancement of learning and memory was considered important.

**Conclusions:** Cognitive rehabilitation is an up-and-coming field, with a positive effect on MS patients.

**Key Words:** Multiple Sclerosis, evidenced-based, cognitive, rehabilitation, remediation.



# ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1 ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ

### Εισαγωγή

#### 1.1 Ορισμός

Το 1868, ο καθηγητής της Νευρολογίας Jean-Martin Charcot, ήταν ο πρώτος που βάσει των παρατηρήσεων του, έκανε λόγο για μια νέα νοσολογική οντότητα την οποία αποκάλεσε «sclerose en plaques»(1). Σήμερα αποκαλείται, Σκλήρυνση Κατά Πλάκας ή Πολλαπλή Σκλήρυνση ή διάχυτη εγκεφαλομυελίτιδα. Είναι μία από τις πιο συχνές διαταραχές του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος, με χρόνια και εξελισσόμενη πορεία και ανήκει στις αυτοάνοσες, φλεγμονώδης και νευροεκφυλιστικές παθήσεις (2). Κατά τη διάρκεια των υποτροπών, εκδηλώνεται ως οξεία εστιακή φλεγμονή που προσβάλλει τη μυελίνη των αξόνων και των νευρικών κυττάρων του εγκεφάλου και του νωτιαίου μυελού. Η καταστροφή της μυελίνης του νευράξονα δημιουργεί τον ουλώδη ιστό -τις αποκαλούμενες σκληρυντικές πλάκες- οι οποίες της προσδίδουν και το όνομά της. Η εκφύλιση της μυελίνης δυσχεραίνει τη μετάδοση των νευρικών ώσεων μεταξύ των νευραξόνων (3).

#### 1.2 Ταξινόμηση

Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (Π.Ο.Υ), ταξινομικά ανήκει στις παθήσεις του νευρικού συστήματος και πιο ειδικά στις απομυελινωτικές παθήσεις του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος G35 – G37 (4). Η ταξινόμηση κατά DSM-5 την κατατάσσει στην κατηγορία των μειζόνων και ηπίων νευρογνωστικών διαταραχών που οφείλονται σε άλλη ιατρική κατάσταση (5).

#### 1.3 Επιδημιολογία

Με βάσει τα δεδομένα που έχουν καταγραφεί από 81 χώρες, εκτιμάται ότι κάθε πέντε λεπτά ένα άτομο κάπου στον πλανήτη διαγιγνώσκεται με Σκλήρυνση Κατά Πλάκας. Σήμερα, ο αριθμός των ατόμων που νοσούν έχει αυξηθεί παγκοσμίως, καθώς εκτιμάται ότι υπάρχουν 2,8 εκατομμύρια άνθρωποι με ΣΚΠ, σε σύγκριση με το 2013 που είχαν καταγραφεί 2,3 εκατομμύρια άτομα. Η αντιστοιχία τους με τον υπόλοιπο πληθυσμό ανέρχεται σε 1 ανά 3.000 άτομα, ενώ στις χώρες με τον υψηλότερο επιπολασμό αντιστοιχεί 1 άτομο ανά 300 (6). Η Σκλήρυνση Κατά Πλάκας δεν επηρεάζει μόνο τους ενήλικες καθώς υπάρχουν τουλάχιστον 30.000 άτομα που ζουν με τη νόσο ηλικίας κάτω των 18 ετών. Για άγνωστο λόγο τα δύο τρίτα του πάσχοντος πληθυσμού

είναι γυναίκες όπως συμβαίνει με τις αυτοάνοσες ασθένειες (2). Υπάρχει δηλαδή δύο με τρεις φορές τουλάχιστον μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης στις γυναίκες (69%) απ' ό τι στους άνδρες (31%) (7). Τα αίτια εικάζεται ότι μπορεί να είναι ποικίλα και αφορούν παράγοντες όπως οι ορμόνες, το διαφορετικό γενετικό υπόβαθρο, ο τρόπος ζωής και η έκθεση σε διάφορους περιβαλλοντικούς παράγοντες (6). Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, το ηλικιακό εύρος έναρξης της νόσου παγκοσμίως κυμαίνεται μεταξύ 25,3 και 31,8 έτη, με μέση ηλικιακή έναρξη τα 29,2 ενώ παρατηρείται μεγαλύτερη διακύμανση από 20-50 έτη σε συγκεκριμένες χώρες (6).

Άτομα με προσβεβλημένο συγγενή πρώτου βαθμού έχουν 2-4% αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης της νόσου σε σχέση με το 0.1% στο γενικό πληθυσμό και στους μονοζυγωτικούς διδύμους που είναι 30-50% (2). Επίσης, τείνει να έχει χαμηλό επιπολασμό εμφάνισης στην παιδική ηλικία, ενώ αυξάνεται ραγδαία μετά την εφηβεία, κορυφώνεται μεταξύ της ηλικίας των 25-35 και κατόπιν ακολουθεί φθίνουσα πορεία (8). Ωστόσο, το 1.5% του συνολικού αριθμού των νοσούντων υπολογίζεται ότι είναι παιδιατρικός πληθυσμός (9). Το προσδόκιμο όριο ζωής κυμαίνεται 5-10 χρόνια λιγότερο από τον υγιή πληθυσμό, ενώ στις γυναίκες εκτιμάται ότι έχει έναρξη 5 χρόνια νωρίτερα απ' ό τι στους άνδρες (10).

Μια διαδεδομένη αντίληψη είναι ότι η συχνότητα εμφάνισης της ΣΚΠ αυξάνεται όσο αυξάνει το γεωγραφικό πλάτος, με μικρές συχνότητες σε περιοχές γύρω από τον ισημερινό, τις τροπικές και τις υποτροπικές περιοχές, με μεγαλύτερες συχνότητες στις εύκρατες (11).

#### ***1.4 Αιτιολογία***

Η αιτιοπαθογένεια της θεωρείται περίπλοκη, καθώς το κύριο αίτιο της νόσου δεν είναι σαφώς καθορισμένο. Μερικοί ειδικοί πιστεύουν ότι η Πολλαπλή Σκλήρυνση αναπτύσσεται σε ένα άτομο με συγκεκριμένη γενετική προδιάθεση η οποία αλληλοεπιδρά με ένα σύνολο περιβαλλοντικών παραγόντων, διαφορετικό για κάθε άτομο (8). Συγκεκριμένα, πρόκειται για ένα πολυπαραγοντικό μοντέλο το οποίο εμπερικλείει την αλληλεπίδραση μεταξύ γενετικών, επιγενετικών, μολυσματικών, διατροφικών, κλιματολογικών ή άλλων περιβαλλοντικών παραγόντων όπως η λοίμωξη από τον ιό Epstein-Barr (EBV), η έκθεση στον ήλιο, το κάπνισμα ή η εφηβική παχυσαρκία (12).

##### ***1.4.1 Γενετικοί παράγοντες, ο ρόλος της κληρονομικότητας***

Για δεκαετίες συγκεκριμένα αλληλόμορφα του HLA αντιγόνου ήταν γνωστό ότι επηρέαζαν τον κίνδυνο εμφάνισης της νόσου. Τα γονίδια στο σύμπλεγμα HLA είναι οι ισχυρότεροι γενετικοί παράγοντες κινδύνου (13), ενώ έχουν αναγνωρισθεί περισσότερα από 200 αλληλόμορφα που αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης της ΣΚΠ (2). Οι γενετικοί παράγοντες φαίνεται ότι μπορούν να

ερμηνεύσουν μόνο το 20% με 30% της κληρονομικότητας της ΣΚΠ, ενώ το υπόλοιπο 70% πιθανώς σχετίζεται με επιγενετικούς παράγοντες και αλληλεπιδράσεις μεταξύ γονιδίων ή μεταξύ γονιδίων και περιβάλλοντος (14). Στους μονοζυγωτικούς διδύμους που έχουν 100% ίδιο γενετικό υλικό υπάρχει η πιθανότητα 30-50% να εμφανίσουν και οι δύο Πολλαπλή Σκλήρυνση (2).

#### **1.4.2 Περιβαλλοντικοί παράγοντες**

Οι γενετικοί παράγοντες εμπλέκονται στην παθογένεια της νόσου χωρίς να είναι το μοναδικό αίτιο. Στην εμφάνιση της νόσου επίσης συντελούν το κλίμα, η διατροφή, ο γεωμαγνητισμός, οι μολύνσεις από περιβαλλοντικούς παράγοντες, η έκθεση στον ήλιο, οι μικροβιακές και ιογενείς λοιμώξεις (10). Επίσης, έχουν διερευνηθεί ως αιτιολογικοί παράγοντες, οι ειδικές συνθήκες εργασίας κάποιων επαγγελματιών, η έκθεση σε τοξίνες (π.χ. εντομοκτόνα) και ο εμβολιασμός (15).

#### **1.4.3 Μετανάστευση**

Η γενετική προδιάθεση ωστόσο δεν είναι αρκετή για να ερμηνεύσει την εμφάνιση της ΣΚΠ σε πληθυσμούς μεταναστών. Υπάρχουν στοιχεία ότι τα άτομα που γεννήθηκαν σε περιοχές υψηλού κινδύνου μπορεί να μεταφέρουν αυτό τον παράγοντα αν μετακομίσουν σε περιοχή με λιγότερο κίνδυνο και το αντίστροφο (11). Αυτό υπονοεί ότι υποθετικά, το άτομο μπορεί να είχε εκτεθεί σε κάποιο ιό κατά την πρώτη ή δεύτερη δεκαετία της ζωής του ή να σχετίζεται με το γεωγραφικό πλάτος στο οποίο γεννήθηκε και μεγάλωσε. Σημαντική κρίνεται η ηλικία μετανάστευσης, με μέσο ηλικιακό ορόσημο την ηλικία των 15 ετών, για άτομα που μετανάστευσαν πριν ή μετά αυτής της ηλικίας και την εμφάνιση της νόσου (16).

Επίσης, θα μπορούσε να αποδοθεί σε κάποιο περιβαλλοντικό παράγοντα όπως την έκθεση στο ηλιακό φως, τα επίπεδα της βιταμίνης D ή κάποιο λοιμώδη παράγοντα με το σκεπτικό ότι άλλες λοιμώξεις ενδημούν στις τροπικές περιοχές και άλλες στις εύκρατες. Σημαντικός κρίνεται και ο ρόλος του γενετικού παράγοντα καθώς υφίσταται διακύμανση εντός του ίδιου έθνους ανεξαρτήτως περιβαλλοντικών παραγόντων (17).

#### **1.4.4 Μολυσματικοί Παράγοντες-Κυρίαρχες απόψεις**

Για την ερμηνεία της αιτιολογίας που αφορά σε μολυσματικούς παράγοντες της ΣΚΠ προτάθηκαν δύο θεωρίες, οι οποίες είναι οι επικρατούσες. Η πρώτη υπόθεση είναι αυτή της «υγιεινής», σύμφωνα με την οποία η επαφή ή η μόλυνση με κάποιους παράγοντες κατά την πρώιμη παιδική ηλικία λειτουργεί προστατευτικά στην εμφάνιση της ΣΚΠ, ενώ η επαφή μ' αυτούς σε ύστερα στάδια της εφηβείας ή της ενηλικίωσης, δεν λειτουργεί προστατευτικά ή συμβάλει στη μετέπειτα εμφάνιση της νόσου. Η δεύτερη υπόθεση είναι του «επιπολασμού» σύμφωνα με την

οποία ένα είδος μολυσματικού παράγοντα υφίσταται σε συγκεκριμένες γεωγραφικές περιοχές στις οποίες και εκδηλώνονται υψηλά ποσοστά της ΣΚΠ (18).

Πολλοί ιοί θεωρήθηκαν υπεύθυνοι για την πρόκληση και την εμφάνιση της νόσου. Ένας λοιμώδης παράγοντας που έχει σχετισθεί ισχυρά με την σκλήρυνση είναι ο ιός Epstein-Barr. Η σύνδεση αυτή προτάθηκε αρχικά για να εξηγήσει τη σχέση ανάμεσα στην επιδημιολογία της λοιμώδους μονοπυρήνωσης και την ηλικία, τη γεωγραφική κατανομή, το κοινωνικοοικονομικό επίπεδο και την εθνικότητα. Στις αναπτυσσόμενες χώρες σχεδόν όλα τα παιδιά έχουν περάσει λοίμωξη από τον ιό, ενώ στις αναπτυγμένες χώρες μπορεί να μη έχουν νοσήσει σε μικρές ηλικίες και να περάσουν τη λοίμωξη στην εφηβεία ως EBV (λοιμώδη μονοπυρήνωση). Η λοιμώδης μονοπυρήνωση είναι συχνή στις δυτικές κοινωνίες, ενώ είναι σπάνια στις αναπτυσσόμενες (19). Τα δεδομένα είναι σύμφωνα με τη θεωρία ότι, η επαφή με λοιμώξεις στην παιδική ηλικία τροποποιεί την ανοσία από TH1 σε TH2 κυττάρων και ως εκ τούτου εμφανίζεται μικρότερος κίνδυνος για την εκδήλωση αυτοάνοσων νοσημάτων (8).

### **1.1.5 Παχυσαρκία**

Πολλές μελέτες έδειξαν συσχέτιση και αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΣΚΠ, με την παχυσαρκία της παιδικής, της εφηβικής ή της νεαρής ενήλικης ζωής και όχι με μεγαλύτερες ηλικίες, χωρίς να υπάρχει συσχέτιση με τον Δείκτη Μάζας Σώματος της τρέχουσας ηλικίας, τόσο στο ανδρικό όσο και στο γυναικείο φύλο (20). Σύμφωνα με ευρήματα άλλης μελέτης, υπάρχει συσχέτιση του Δείκτη Μάζας Σώματος και της παχυσαρκίας ατόμων που έφεραν το αλληλόμορφο HLA με τον παράγοντα κινδύνου εμφάνισης ΣΚΠ. Η ερμηνεία του εικάζεται ότι σχετίζεται με τη μειωμένη φλεγμονώδη αντίδραση που παρατηρείται στα παχύσαρκα άτομα, σε αλληλεπίδραση με το αλληλόμορφο HLA του ανοσοποιητικού συστήματος και μπορεί να προκαλέσουν Πολλαπλή Σκλήρυνση. Συνεπώς, άτομα με γενετική προδιάθεση, θα μπορούσαν να προστατευτούν από την εμφάνιση της ΣΚΠ με την πρόληψη της εφηβικής παχυσαρκίας (21). Τέλος, σύμφωνα με ευρήματα άλλης μελέτης, η συσχέτιση EBV λοίμωξης με παχυσαρκία αύξησε τον κίνδυνο 14 φορές περισσότερο για εμφάνιση της ΣΚΠ (22).

### **1.1.6 Κάπνισμα**

Το κάπνισμα θεωρείται παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση ΣΚΠ και αυξάνεται όσο αυξάνεται η χρήση της ποσότητας του καπνού, ενώ ενοχοποιείται ακόμα και το παθητικό κάπνισμα. Επιπροσθέτως, εκτός από τον αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΣΚΠ λόγω συσχέτισης με το κάπνισμα, σημαντικός είναι και ο κίνδυνος ανάπτυξης αντισωμάτων λόγω του καπνίσματος ικανά να εξουδετερώσουν τους βιολογικούς παράγοντες που λαμβάνονται για τη θεραπεία της (13). Επιπλέον, η έκθεση ατόμων σε περιβάλλοντα καπνού σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο

εμφάνισης ΣΚΠ, σε σύγκριση με άτομα που δεν εκτέθηκαν ποτέ. Ο κίνδυνος φαίνεται ότι αυξάνεται όσο αυξάνεται και η έκθεση στον καπνό (23).

### **1.1.7 Βιταμίνη D**

Η έλλειψη της βιταμίνης D θεωρείται παράγοντας κινδύνου λόγω μιας σειράς αιτιών που δυνητικά μπορεί να συνδράμουν στην εμφάνισή της. Συγκεκριμένα, η συχνότητα της νόσου παρατηρείται ότι αυξάνεται όσο μεγαλώνει το γεωγραφικό πλάτος από τον ισημερινό. Αυτό με την σειρά του συνδέεται αντίστροφα με τη διάρκεια και την ένταση της υπερϊώδους ακτινοβολίας UV και αντίστροφα με τα επίπεδα της βιταμίνης D. Η μετανάστευση από περιοχές υψηλής σε χαμηλής συχνότητας της νόσου ελαττώνει τον κίνδυνο όταν αυτή γίνεται σε παιδική ηλικία και αυτό σχετίζεται πιθανότατα με τα παραπάνω (24). Ωστόσο, διακριτή εξαίρεση στην υπόθεση της έκθεσης στην ακτινοβολία UV παρατηρήθηκε σε περιοχές υψηλού γεωγραφικού πλάτους στις οποίες η χαμηλή συχνότητα της νόσου αποδόθηκε στην κατανάλωση τροφών πλούσιων σε κατανάλωση πολυακόρεστων λιπαρών οξέων Ω3 (25).

Επίσης, φαίνεται ότι υπάρχουν αιτιώδεις συσχετίσεις μεταξύ των χαμηλών συγκεντρώσεων βιταμίνης D και τον αυξημένο Δείκτη Μάζας Σώματος στην παιδική ηλικία, οι οποίοι εντείνουν τον κίνδυνο εμφάνισης της παιδιατρικής ΣΚΠ (26). Μελέτες έδειξαν χαμηλό κίνδυνο εμφάνισης νόσου σε παιδιά των οποίων οι μητέρες πήραν συμπληρώματα με βιταμίνη D κατά την κύηση. Η διόρθωση της ανεπάρκειας της μητρικής βιταμίνης D στην αρχή της εγκυμοσύνης μπορεί να έχει ευεργετική επίδραση στον κίνδυνο ΣΚΠ στους απογόνους (27). Σε μία προοπτική μελέτη η οποία διεξήχθη σε σύνολο 200.000 νοσηλευτριών βρέθηκε ότι η λήψη βιταμίνης D σε δόση πάνω από 400 μονάδες ημερησίως μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης της ΣΚΠ κατά 40% (28). Επιπροσθέτως σύμφωνα με τα αποτελέσματα άλλων δύο προοπτικών μελετών, βρέθηκε ότι ο κίνδυνος είναι μικρότερος κατά 62% στα άτομα με υψηλότερα επίπεδα βιταμίνης D και πολύ μικρότερος στα άτομα με αυξημένα επίπεδα βιταμίνης D ηλικίας μικρότερης των 20 ετών (24). Συνεπώς, η λήψη βιταμίνης D φαίνεται να λειτουργεί προστατευτικά για τον κίνδυνο εμφάνισης ΣΚΠ (28).

### **1.5 Παθογένεια-Παθοφυσιολογία**

Τα τελευταία χρόνια σημαντική είναι η πρόοδος η οποία έχει επιτευχθεί στην κατανόηση των παθογενετικών μηχανισμών της ΣΚΠ, καθώς είναι μια σύνθετη λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος. Ιστορικά, θεωρούνταν μια T-λεμφοκυτταρική διαμεσολαβούμενη νόσος, ωστόσο σήμερα φαίνεται ότι και τα B-λεμφοκύτταρα παίζουν σημαντικό ρόλο. Η παθογένεσή της διαμεσολαβείται από αυτοάνοσους μηχανισμούς χωρίς να είναι ξεκάθαρο αν η φλεγμονή είναι το αρχικό συμβάν ή αν είναι δευτερογενής, οφειλόμενη σε άγνωστο λοιμώδη παράγοντα /πρωτοπαθή εκφύλιση του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος. Η καταστροφή του ιστού στην ΣΚΠ είναι

αποτέλεσμα δυναμικής αλληλεπίδρασης μεταξύ του ανοσοποιητικού συστήματος, της γλοίας (τα ολιγοδενδροκύτταρα που παράγουν μυελίνη και οι πρόδρομοι αυτών μικρογλοία και αστροκύτταρα) και των νευρώνων (2).

Με την ταυτοποίηση του γονιδιώματος πολλών βιολογικών οργανισμών διαπιστώθηκε ότι πολλοί απ' αυτούς διαθέτουν κοινά γονίδια. Ως εκ τούτου, σε κάποιες περιπτώσεις το ανοσοποιητικό μπορεί να μην αναγνωρίζει τον ξένο εισβολέα και να επιτίθεται λανθασμένα κατά του ίδιου του οργανισμού του. Τα T-λεμφοκύτταρα αρχικά και στη συνέχεια τα μακροφάγα και τα μικρογλοία επιτίθενται και καταστρέφουν τη μυελίνη και τους ολιγοδενδρίτες που παράγουν τη μυελίνη. Απόρροια αυτής της διεργασίας είναι η απομυελίνωση των νευραξόνων και η δημιουργία πλακών από αστροκύτταρα, που παρακωλύουν τη διάδοση των πληροφοριών μεταξύ των νευρώνων και καθυστερούν με τη σειρά τους την αγωγιμότητα των νευρικών ερεθισμάτων. Οι βλάβες επιδρούν κυρίως στη λευκή ουσία, μπορεί όμως να εμφανίζονται και στη συμβολή της λευκής με τη φαιά, καθώς επίσης και στη φαιά ουσία, ενώ κάποιες φορές μπορεί εκτός τη μυελίνη να καταστρέφονται και οι νευράξονες (29).

Η παθολογοανατομία της νόσου χαρακτηρίζεται από συρρέουσες απομυελινωτικές βλάβες στην λευκή αλλά και στην φαιά ουσία του εγκεφάλου και του νωτιαίου μυελού που λέγονται πλάκες ή απομυελινωτικές βλάβες και είναι ενδεικτικές της απώλειας του ελύτρου μυελίνης και των ολιγοδενδροκυττάρων. Η απώλεια της μυελίνης (απομυελίνωση) ακολουθείται από την απώλεια της ικανότητας των νευρώνων να μεταφέρουν τα ηλεκτρικά ερεθίσματα από και προς τον εγκέφαλο. Παρόλο που οι άξονες και οι νευρώνες διατηρούνται ως επί το πλείστον στα αρχικά στάδια, η εξέλιξη της νόσου οδηγεί σε προοδευτική απώλεια που σχετίζεται με την αναπηρία του ασθενή και την ατροφία του εγκεφάλου που συνοδεύεται από διεύρυνση των κοιλιών (30). Αυτό προκαλεί ένα μεγάλο εύρος συμπτωμάτων στην όραση, στην κίνηση των άκρων, στην εύκολη κόπωση, στην αισθητικότητα κ.α.

Η απώλεια μυελίνης εμφανίζεται κυρίως στις κινητικές οδούς αλλά και στα αισθητικά νεύρα. Περιοχές στις οποίες εμφανίζονται κυρίως οι βλάβες (εστίες απομυελίνωσης και συσσώρευση πλακών) είναι οι περικοιλιακές και οι μετωποβρεγματικές περιοχές, κυρίως γύρω από τις κοιλίες και το μεσολόβιο, λιγότερο στο οπτικό νεύρο, το εγκεφαλικό στέλεχος, την παρεγκεφαλίδα και στο νωτιαίο μυελό (29).

Ορισμένες μελέτες έχουν υποστηρίξει τη σημαντικότητα του ιπποκάμπου στην ΣΚΠ, καθώς η δομική και η λειτουργική αποσύνδεση του από άλλα εγκεφαλικά δίκτυα και όχι μόνο η εστιακή του βλάβη, μπορεί να ερμηνεύσει μερικώς ελλείμματα όπως η εξασθένηση της μνήμης και η κατάθλιψη (31).

## **1.6 Κλινική εικόνα**

Στην κλινική εικόνα της ΣΚΠ εμπλέκονται νευρολογικά συμπτώματα που ποικίλουν από άτομο σε άτομο και αντικατοπτρίζουν το μέγεθος και τη θέση της βλάβης στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα. Ένα άτομο με ΣΚΠ μπορεί να εμφανίζει οποιοδήποτε νευρολογικό σύμπτωμα, οπτικό, κινητικό, αισθητηριακό ή/και αυτόνομο. Τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν απώλεια ή αλλαγή της αίσθησης όπως μούδιασμα, οξύ ή χρόνια πόνο, αίσθημα κόπωσης, μυϊκή αδυναμία, μυϊκούς σπασμούς ή δυσκολία στην κίνηση, πολύ έντονα αντανακλαστικά, δυσκολία στο συντονισμό και στην ισορροπία, προβλήματα με την ομιλία και την κατάποση, την όραση (νυσταγμό, οπτική νευρίτιδα, διπλή όραση), δυσκολίες στην ουροδόχο κύστη και στο έντερο, δυσκολίες σκέψης και συναισθήματος (κατάθλιψη ή ασταθή διάθεση). Επίσης το σημείο Lhermitte's, η αίσθηση ηλεκτρισμού που διατρέχει την πλάτη με την κάμψη του αυχένα (σκύβοντας το κεφάλι) και το φαινόμενο Uhthoff, η επιδείνωση των συμπτωμάτων λόγω της έκθεσης σε υψηλότερες θερμοκρασίες από τις συνηθισμένες (3). Οι υποτροπές συχνά, ενεργοποιούνται κατά τη διάρκεια της Άνοιξης και του Καλοκαιριού, καθώς και από ιογενείς λοιμώξεις όπως κρυολόγημα, γαστρεντερίτιδα (32).

## **1.7 Νευροψυχιατρικά συμπτώματα**

Από το 1877 ο Charcot με την τεράστια αντιληπτική του ικανότητα έδειξε ότι κάποιοι ασθενείς με ΣΚΠ εκτός από τη σωματική συμπτωματολογία είχαν και διαταραχές που σχετίζονται με τη συμπεριφορά. Σήμερα, αυτές διακρίνονται σε 2 κατηγορίες με μερική αλληλοεπικάλυψη, στις γνωστικές διαταραχές που εμφανίζονται στο 40-60% των ασθενών και στις διαταραχές της διάθεσης, συναισθήματος και συμπεριφοράς (33). Τα νευροψυχιατρικά συμπτώματα είναι κοινά στο 95% των ασθενών, ενώ το ποσοστό 16% αντιπροσωπεύει τους υγιείς. Σε καταγραφή μελέτης των συμπτωμάτων με τη χρήση του NPI, παρατηρήθηκε αυξημένη δυσφορία, ανησυχία, άγχος, ευερεθιστότητα, απάθεια, ευφορία, έλλειψη αναστολών, ψευδαισθήσεις, παθολογική κινητική συμπεριφορά και παραισθήσεις (34).

Οι ψυχιατρικές διαταραχές που είναι συχνές είναι η μείζων κατάθλιψη (σύνδρομο και όχι σύμπτωμα), η κόπωση και οι διαταραχές ύπνου, η διπολική διαταραχή, η ευφορία, το παθολογικό γέλιο και κλάμα, η ψύχωση και οι διαταραχές προσωπικότητας (33).

## **1.8 Μορφές και Κριτήρια της νόσου**

Οι μορφές της νόσου καθορίζονται με βάση το ιστορικό και την πορεία της νόσου προκειμένου να υπάρξει πρόγνωση για το μέλλον. Το 1996 η Διεθνής Εταιρεία για τη σκλήρυνση όρισε την πρώτη διεθνώς αναγνωρισμένη κατάταξη η οποία χρησιμοποιείται μέχρι σήμερα. Σύμφωνα με αυτή διακρίνονται οι εξής κλινικοί υποτύποι:

**Υποτροπιάζουσα-Διαλείπουσα (Relapsing-Remitting).** Η συχνότερη μορφή καθώς εμφανίζεται σε ποσοστό 80% επί του συνόλου. Η πλειοψηφία των περιστατικών ξεκινά με υποτροπές (εξάρσεις), ξεκάθαρα ορισμένες που ακολουθούνται από πλήρεις ύφεσεις. Τα συμπτώματα στα μεσοδιαστήματα βελτιώνονται ή εξαφανίζονται.

**Δευτεροπαθώς Προϊούσα (Secondary Progressive).** Είναι η μορφή στην οποία οδηγείται οι πλειοψηφία των ασθενών με Υποτροπιάζουσα-Διαλείπουσα μορφή. Ξεκινάει με εξάρσεις-υφέσεις και στη συνέχεια παρουσιάζει νευρολογική έκπτωση χωρίς διακριτή περίοδο της ύφεσης.

**Πρωτοπαθώς Προϊούσα (Primary Progressive).** Δεν έχουν ποτέ ύφεση από την έναρξη των συμπτωμάτων. Η έκπτωση είναι συνεχής χωρίς να είναι ευδιάκριτες οι κρίσεις. Τείνει να εμφανίζεται σε άτομα με αργή ηλικιακή έναρξη της νόσου.

**Προϊούσα Υποτροπιάζουσα (Progressive Relapsing).** Σταδιακή εξέλιξη από την έναρξη της νόσου αλλά με ευδιάκριτη την έναρξη της έξαρσης. Βαθμιαία εξέλιξη της νόσου στα διαστήματα μεταξύ των εξάρσεων (35)(10).

Το 85% των ασθενών με ΣΚΠ εμφανίζει αρχικά την Υποτροπιάζουσα-Διαλείπουσα μορφή, ενώ το υπόλοιπο 15% την Προοδευτική μορφή. Η πλειοψηφία των περιπτώσεων με την πάροδο του χρόνου -κατά μέσο όρο τα 19 χρόνια- μετατρέπεται από την αρχική Υποτροπιάζουσα-Διαλείπουσα σε Δευτεροπαθώς Προοδευτική. Οι υποτροπές παραμένουν περίπου στο 40% των περιπτώσεων κατά τη διάρκεια της προοδευτικής φάσης, είτε είναι πρωτοπαθής είτε δευτεροπαθής. Για ένα σημαντικό πληθυσμό ατόμων που νοσούν απαιτείται διάμεσος χρόνος 8, 20 και 30 έτη για την επίτευξη των μη αναστρέψιμων επιπέδων αναπηρίας των DSS 4, 6 και 7, αντίστοιχα (36).

Το 2013, η Διεθνής Εταιρεία αναθεώρησε τα κριτήρια για την κλινική κατάταξη σημειώνοντας αλλαγές που αφορούν στο:

- 1) Διαχωρισμό όλων των μορφών σε ενεργείς και προοδευτικές.
- 2) Αφαίρεση της Προϊούσας Υποτροπιάζουσας μορφής (Progressive Relapsing).
- 3) Εισαγωγή του κλινικά μεμονωμένου επεισοδίου (CIS) και του απεικονιστικά μεμονωμένου επεισοδίου (RIS).

Επίσης, προκειμένου να καταστεί σαφέστερη η περιγραφή της κλινικής εικόνας προστέθηκαν οι όροι της ενεργότητας, της προοδευτικότητας και της επιδείνωσης. Συνεπώς, σύμφωνα με τη νέα ταξινόμηση διαχωρίζεται σε Υποτροπιάζουσα με ή χωρίς ενεργότητα και Προοδευτική (Πρωτοπαθή ή Δευτεροπαθή) με ή χωρίς ενεργότητα (37).

Τα κριτήρια αναθεωρήθηκαν εκ νέου το 2017 στα οποία υπήρξαν αλλαγές από τα κριτήρια του 2010 και προσθήκη νέων για τη διάγνωση της ΣΚΠ. Οι αλλαγές από την προηγούμενη έκδοση αφορούν στην εντόπιση της διασποράς των βλαβών στο χώρο, στις οποίες συμπεριλήφθηκαν και



οι φλοιικές βλάβες, οι ολιγοκλωνικές ζώνες IgG στο ENY αντιπροσωπεύοντας τη διασπορά στον χρόνο, συμπτωματικές ή ασυμπτωματικές βλάβες ανεξάρτητα από το κλινικό σύνδρομο (38).

## 1.9 Διάγνωση

Από την εποχή που ο Jean-Martin Charcot έκανε πρώτη φορά λόγο για την ΣΚΠ, υπήρξαν πολλές αλλαγές που αφορούν στα κριτήρια για τη διάγνωση. Κατά τα τελευταία 65 χρόνια, οι αλλαγές ξεκίνησαν από τα κριτήρια των Allison and Millar (1954), του Schumacher (1965), του Poser (1983), για να φτάσουμε σήμερα στα αναθεωρημένα κριτήρια McDonald (2001, 2005 και 2010) (39).

Πάραυτα, δεν υπάρχει συγκεκριμένο κλινικό χαρακτηριστικό ή εργαστηριακή εξέταση για την διάγνωση της νόσου. Η διάγνωση βασίζεται στο κλινικό ιστορικό, στην κλινική εικόνα, στα νευρολογικά σημεία, στα εργαστηριακά ευρήματα από εξετάσεις όπως: τη μαγνητική τομογραφία (MRI) και την απεικόνιση βλαβών, την εξέταση του ENY, τα προκλητά δυναμικά και το νευροψυχολογικό έλεγχο.

Η μαγνητική τομογραφία (MRI) είναι η πιο σημαντική διαγνωστική και προγνωστική τεχνική για τον εντοπισμό των βλαβών στο ΚΝΣ, στη διαφορική διάγνωση και στον αποκλεισμό άλλων ασθενειών (2). Επίσης, στη διάγνωση συνεισφέρουν η εξέταση εγκεφαλονωτιαίου υγρού (ENY) που διενεργείται κατά τη διαδικασία της διερεύνησης για απομυελινωτικό νόσημα και η παρουσία ολιγοκλωνικών ζωνών IgG (40).

Τα οπτικά, στελεχειαία ή σωματισθητικά προκλητά δυναμικά είναι η καταγραφή της ηλεκτρικής δραστηριότητας σε συγκεκριμένες περιοχές του εγκεφάλου ως αποτέλεσμα ερεθισμών συγκεκριμένων νευρωνικών ομάδων, καθώς και της αγωγιμότητας των νεύρων. Εμφανίζονται καθυστερημένα, κάτι που συνάδει με την καθυστερημένη νευρική ώση λόγω απώλειας της μυελίνης. Επίσης, τα προκλητά δυναμικά, μπορούν να ανιχνεύσουν «σιωπηλές» εστίες που δεν γίνονται αντιληπτές με άλλα διαγνωστικά εργαλεία (41).

Τα οπτικά πεδία μπορεί να βοηθήσουν στην αξιολόγηση της ΣΚΠ λόγω της εμπλοκής της οπτικής οδού, καθώς σε όλους τους ασθενείς με διαγνωσμένη νόσο είναι μη φυσιολογικά, στο 94% με πιθανή ΣΚΠ και στο 81% με ενδεχόμενη Σκλήρυνση Κατά Πλάκας (42).

Εκτός από τα κλινικά συμπτώματα που συμβάλλουν στη διάγνωση της ασθένειας, σημαντική καθίσταται και η χορήγηση της κλίμακας Expanded Disability Status Scale (EDSS). Είναι η κλινική κλίμακα που παραδοσιακά χρησιμοποιείται σε μια τυποποιημένη νευρολογική εξέταση και μετρά κλινικά στοιχεία όπως: την ικανότητα βαδίσματος, τις κινητικές και τις αισθητήριες λειτουργίες, της κύστης και του εντέρου. Η βαθμολόγησή της κυμαίνεται από 0 (φυσιολογική νευρολογική εξέταση) έως 10 (θάνατος λόγω Σκλήρυνσης Κατά Πλάκας) (43). Η κλίμακα MSFC (Multiple Sclerosis Functional Composite) χορηγείται συμπληρωματικά με την EDSS για την

καταγραφή συγκεκριμένων λειτουργιών που αφορούν στο περπάτημα, στην κίνηση των άνω άκρων και στη γνωστική λειτουργία (44).

Ο νευροψυχολογικός έλεγχος συνεπικουρεί στον εντοπισμό της βλάβης και των συνακόλουθων γνωστικών ελλειμμάτων, της διαφορικής διάγνωσης της νόσου, καθώς και, τις αλλαγές στην προσωπικότητα, την κατάθλιψη, την αξιολόγηση των ψυχοκοινωνικών πτυχών και της ποιότητας ζωής (45).

Για να τεθεί η διάγνωση, απαιτείται τουλάχιστον 1 κλινικό επεισόδιο, που ορίζεται είτε σαν «σύμπτωμα αναφερόμενο από τον ασθενή», είτε σαν αντικειμενικό σημείο, τυπικό ενός απομυελινωτικού επεισοδίου του ΚΝΣ, σύγχρονου ή παρελθοντικού, διάρκειας περισσότερο από 24 ώρες, σε απουσία πυρετού ή λοίμωξης, σε συνδυασμό με την παρουσία βλαβών συμβατών με ΣΚΠ (διασπορά σε χώρο και χρόνο). Μια υποτροπή θα πρέπει να επιβεβαιώνεται από τη νευρολογική εξέταση, τα οπτικά προκλητά δυναμικά (VEP) (σε ασθενείς με προηγούμενη οπτική διαταραχή), και τα ευρήματα σε MRI συμβατά με την απομυελίνωση σε περιοχές του ΚΝΣ που σχετίζονται με τα νευρολογικά συμπτώματα. Θα πρέπει να αποκλειστούν άλλες οντότητες οι οποίες προσομοιάζουν με ΣΚΠ και έχουν παρόμοια συμπτώματα (46).

### ***1.10 Συννοσηρότητα***

Η ΣΚΠ λόγω του αυτοάνοσου χαρακτήρα της πολλές φορές εμφανίζεται με άλλες ασθένειες που σχετίζονται με το ανοσοποιητικό σύστημα. Ένα σημαντικό χαρακτηριστικό της είναι το μεγάλο ποσοστό των συσχετίσεων που μοιράζονται με άλλες αυτοάνοσες ασθένειες, όπως ο διαβήτης τύπου 1, η ρευματοειδής αρθρίτιδα, ο συστηματικός ερυθηματώδης λύκος και η νόσος Crohn (14).

### ***1.11 Αντιμετώπιση-Θεραπεία***

Δεν υπάρχει γνωστή θεραπεία για τη ΣΚΠ καθώς οι θεραπείες συμβάλλουν μόνο στη βελτίωση της λειτουργίας μετά από την κρίση και την πρόσληψη άλλων επερχόμενων υποτροπών. Τα φάρμακα έχουν κυρίως παρενέργειες γι' αυτό τα περισσότερα άτομα στρέφονται στη χρήση εναλλακτικών θεραπειών χωρίς όμως να είναι γνωστό το μακροπρόθεσμο αποτέλεσμά τους.

Η έρευνα της ΣΚΠ και της σχέσης της με το ανοσοποιητικό, στρέφεται σε θεραπείες που θα αναπτύξουν την ανοχή του ανοσοποιητικού για την αποτροπή της καταστροφής των κυττάρων της μυελίνης. Υπάρχουν δεδομένα ότι οι αγωγές ελαττώνουν τον αριθμό των βλαβών, τις υποτροπές και το λειτουργικό status. Η χορήγηση κορτικοστεροειδών χρησιμοποιείται για τη μείωση της διάρκειας και της σοβαρότητας των επεισοδίων, με σκοπό την άμεση ανακούφιση από τα συμπτώματα των υποτροπών, χωρίς ωστόσο να εξασφαλίζουν τη μακροπρόθεσμη θεραπεία. Οι ανοσοτροποποιητές χορηγούνται για την πρόληψη, τη συχνότητα και τη σοβαρότητα των

υποτροπών. Άλλες κατηγορίες φαρμάκων που βελτιώνουν το σύμπτωμα, χωρίς όμως να τροποποιούν ή να βελτιώνουν τη νόσο είναι για τη νόσηση, τη σπαστικότητα, τη διάθεση και την κόπωση (47).

Στην Υποτροπιάζουσα-Διαλείπουσα μορφή της ΣΚΠ, η έγκαιρη και επαρκής θεραπεία της φαρμακευτικής αγωγής μπορεί να σταθεροποιήσει ή πιθανώς να βελτιώσει την έκπτωση. Ωστόσο, δεν υπάρχει τεκμηριωμένη θεραπεία με συμπτωματικά φάρμακα, ούτε βέλτιστες μη φαρμακολογικές προσεγγίσεις (48).

Νέες σύγχρονες θεραπείες είναι η κρυοθεραπεία, Whole Body Cryostimulation (WBC), η οποία χρησιμοποιείται σαν βιοαναγέννηση, κυρίως στην αθλητική για ελάττωση της φλεγμονής και του πόνου, σε ινομυαλγία, αθλητικές κακώσεις οστεοαρθρίτιδα και άλλα. Πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι μπορεί να είναι υποσχόμενη θεραπεία σε ασθενείς με αίσθηση κόπωσης. Κάθε συνεδρία κρατάει 2-3 λεπτά και οι θερμοκρασίες κυμαίνονται από  $-60^{\circ}\text{C}$  ως  $-110^{\circ}\text{C}$ . Οι τεχνικές εγκεφαλικής διέγερσης, Brain Stimulation Techniques, χρησιμοποιούνται στην ψυχιατρική και στη νευρολογία. Η Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) και η Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) είναι 2 μη επεμβατικές μέθοδοι, ενώ η Deep Brain Stimulation και η direct Vagus Nerve Stimulation (dVNS) είναι και οι 2 επεμβατικές. Τα εκπαιδευτικά προγράμματα μέσω ηλεκτρονικού υπολογιστή Computer based Training Programs μπορεί να βοηθήσουν στην ενδυνάμωση των ήπιων νοητικών διαταραχών (47).

Η αεροβική άσκηση είναι σημαντική καθώς προλαμβάνει την οστεοπόρωση, τα καρδιαγγειακά προβλήματα και την παχυσαρκία. Κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι, η αεροβική άσκηση δύναται να αυξήσει τον όγκο του ιπποκάμπου λόγω αύξησης ενός νευροτροφικού παράγοντα του BDNF.

Οι σύγχρονες έρευνες προσανατολίζονται στη θεραπευτική χρήση των κανναβινοειδών για την ανακούφιση των συμπτωμάτων της ΣΚΠ. Σύμφωνα με τα μέχρι σήμερα ευρήματα που αφορούν στις επιπτώσεις των φαρμακευτικά εκχυλισμάτων της κάνναβης μετά από βραχύχρονη χρήση, δεν φαίνεται να παρουσιάζεται κάποια σημαντική γνωστική έκπτωση (49).

Η νευροψυχολογική αποκατάσταση αποσκοπεί σε ένα ευρύ φάσμα παρεμβάσεων με στόχο τη βελτίωση της γνωστικής και ψυχοκοινωνικής λειτουργικότητας, έτσι ώστε να εκτελεί τα γνωστικά έργα, να αντιμετωπίζει τη συναισθηματική δυσφορία, να βελτιώνει την αυτοπεποίθηση και την αυτοενημερότητά του (50). Η γνωστική εξάσκηση συμβάλει στην μείωση των ελλειμμάτων προκειμένου να αυξήσει τις επιδόσεις στη μνήμη εργασίας, στην προσοχή, στην άμεση λεκτική μνήμη και στη μακρόχρονη μνήμη (51). Η γνωστική αποκατάσταση είναι ένας αναπτυσσόμενος τομέας ο οποίος παρουσιάζει θετικά αποτελέσματα σύμφωνα με τις μέχρι σήμερα ενδείξεις (48).

Η Γνωστική Συμπεριφορική Ψυχοθεραπεία συμβάλει επίσης στη ρύθμιση του συναισθήματος ώστε να αποφεύγονται οι υποτροπές. Οι σωματικές ασκήσεις, τα εκπαιδευτικά προγράμματα και

οι ψυχοκοινωνικές παρεμβάσεις βοηθούν στην αντιμετώπιση των συμπτωμάτων και την πρόληψη των επερχόμενων υποτροπών.

### **1.12 Πρόγνωση-Πορεία**

Η πορεία των ατόμων με ΣΚΠ παρουσιάζει μεταβλητότητα καθώς υφίσταται η μοναδικότητα του κάθε ανθρώπου. Είναι μια νόσος καλούμενη ως «δακτυλικό αποτύπωμα» καθώς η εκδήλωση, η πορεία, η αντιμετώπιση, η θεραπεία και η ανταπόκριση στην αγωγή είναι διαφορετική σε κάθε άτομο. Δεν υπάρχει ένας συγκεκριμένος βιοδείκτης ο οποίος να μπορεί να προβλέψει την πορεία και την πρόγνωση, αλλά ένα συνδυασμός κλινικών, απεικονιστικών και εργαστηριακών εξετάσεων.

Η πρόγνωση για την εξέλιξη της νόσου εξαρτάται από παράγοντες όπως ο βαθμός της αναπηρίας, ο τύπος της νόσου και τα αρχικά συμπτώματα. Καλύτερη πρόγνωση φαίνεται να έχουν τα άτομα με την Υποτροπιάζουσα-Διαλείπουσα μορφή, τα λίγα επεισόδια από την έναρξη της νόσου, τη νεαρή ηλικία έναρξης, την πλήρη ανάκαμψη μετά από κάθε υποτροπή, τον αριθμό των υποτροπών, τα μεγάλα διαστήματα μεταξύ των υποτροπών, το γυναικείο φύλο, την οπτική νευρίτιδα ή τα αισθητικά συμπτώματα (52).

Επίσης, υπάρχει καλή πρόγνωση στους ενήλικες -κυρίως στις νεαρές γυναίκες- όταν κυρίαρχα είναι τα αισθητικά και οπτικά συμπτώματα και έχουν πλήρη αποκατάσταση. Αντ' αυτού, λιγότερο καλή πρόγνωση παρατηρείται όταν υπάρχουν κινητικά προβλήματα που αφορούν κυρίως την ισορροπία και το συντονισμό, είναι ηλικιωμένοι άνδρες και δεν υπάρχει πλήρης αποκατάσταση μετά από κάθε υποτροπή (41). Ο μέσος όρος ζωής των ασθενών είναι τα 30 έτη από την έναρξη και είναι 5-10 έτη χαμηλότερο από το προσδόκιμο ζωής των υγιών (3). Σχεδόν το 40% των ατόμων με ΣΚΠ φτάνουν στην έβδομη δεκαετία της ζωής τους (53).

Η πορεία της νόσου ανάλογα με τη σοβαρότητα της διακρίνεται σε δύο γενικότερες κατηγορίες:

A. Την καλοήγη μορφή, στην οποία το άτομο συνεχίζει να είναι λειτουργικό για 15 χρόνια μετά την έναρξη της νόσου.

B. Την κακοήγη μορφή, στην οποία η νόσος εξελίσσεται ραγδαία και οδηγεί σε σημαντική αναπηρία ή στο θάνατο (35)(10).

Σύμφωνα με τα νέα δεδομένα ερευνών, η μαγνητική τομογραφία και η παρουσία ολιγοκλωνικών ζωνών μπορεί να είναι τα πλέον χρήσιμα στοιχεία ώστε να μπορούν να προβλέψουν αν ένα μεμονωμένο κλινικό σύνδρομο θα μεταπέσει σε Πολλαπλή Σκλήρυνση και ποια θα είναι τα επίπεδα αναπηρίας κατά τα επόμενα 5-8 έτη (40).

### **1.13 Ποιότητα Ζωής**

Η ποιότητα ζωής είναι ένας παράγοντας ο οποίος επηρεάζεται στους ασθενείς με ΣΚΠ, καθώς εκτός από τα «ορατά» κλινικά συμπτώματα της νόσου υφίστανται και τα μη ιατρικά, τα οποία επηρεάζουν την ποιότητα ζωής τους. Αυτή επηρεάζεται σημαντικά από επιμέρους παράγοντες όπως η εύκολη κόπωση, η απομόνωση, οι σεξουαλικές δυσλειτουργίες, η μειωμένη ικανότητα για εργασία, θέματα σχέσεων -εντός και εκτός της οικογένειας- καθώς και η γνωστική έκπτωση (54).

Σύμφωνα με μελέτη η οποία διεξήχθη, οι ασθενείς φαίνεται να διαφωνούν και να αντιλαμβάνονται διαφορετικά από τους ιατρούς τους παράγοντες που σχετίζονται με την ποιότητα της ζωής τους. Τα ερωτηματολόγια HRQoL (Health Related Quality of Life) είναι μία υποκειμενική εκτίμηση των συνεπειών της νόσου, πέρα από την παρατήρηση της σχέσης μεταξύ υγείας και ποιότητας ζωής (55).

## **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2 ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ ΚΑΙ ΓΝΩΣΤΙΚΗ ΕΚΠΤΩΣΗ**

### **2.1 Ιστορική εξέλιξη**

Οι πρώτες περιγραφές έγιναν το 1877 από τον Charcot, ο οποίος παρατήρησε ότι εκτός από τη σωματική δυσλειτουργία στην Πολλαπλή Σκλήρυνση εμφανιζότανε και μια βαθμιαία νοητική έκπτωση και συναισθηματική διαταραχή. Παρατήρησε ότι οι ασθενείς μαζί με την κλασική τριάδα του νυσταγμού, του τρόμου σκοπού και της αταξικής δυσαρθρίας, είχαν σημαντική εξασθένηση της μνήμης, οι ιδέες τους σχηματίζονταν αργά και οι νοητικές και συναισθηματικές λειτουργίες αμβλύνονταν στο σύνολό τους (48).

Ιστορικά τη δεκαετία του 1920, οι ψυχίατροι χρησιμοποιούσαν συνεντεύξεις για την ανίχνευση της νοητικής κατάστασης των ατόμων με ΣΚΠ, ωστόσο οι εκτιμήσεις της εποχής αποδείχθηκαν αναξιόπιστες. Η επιστημονική γνώση και η κατανόησή της βελτιώθηκε τη δεκαετία του 1950 με την εφαρμογή των τεστ νοημοσύνης και την ανάπτυξη πιο ευαίσθητων και εξειδικευμένων εργαλείων αξιολόγησης (56). Από την πρώτη αναφορά το 1877 από τον Charcot και για περίπου ένα αιώνα, οι κλινικοί πίστευαν ότι σπάνια υπάρχουν νοητικές δυσκολίες στους ασθενείς παρά μόνο σ' αυτούς που φέρουν σοβαρές κινητικές αναπηρίες. Για τον λόγο αυτό ο νευρολόγος Kurtzke το 1970, ο οποίος σχεδίασε την κλίμακα αναπηρίας για την Πολλαπλή Σκλήρυνση, δεν συμπεριέλαβε τη νοητική εξέταση στην κλίμακα, καθώς πίστευε ότι, οι γνωστικές διαταραχές αφορούσαν λιγότερο από το 5% των ασθενών (43).

Η εμφάνιση της νευροψυχολογίας αργότερα, γεφύρωσε το χάσμα μεταξύ της νευρολογίας και της ψυχιατρικής με την ποσοτικοποίηση των γνωστικών ελλειμμάτων και την ανάδειξη της σχέσης τους με ανάλογες εγκεφαλικές βλάβες. Το ενδιαφέρον για τη γνωστική εκτίμηση στη Σκλήρυνση

Κατά Πλάκας αυξήθηκε στη δεκαετία του 1980 και του 1990, καθώς η διεξαγωγή μεγάλων και αξιόπιστων ψυχομετρικών μελετών έδειξε ότι περίπου το 50% των ασθενών επηρεάζονται από τη νόσο και αυτό σχετίζεται ισχυρά με άλλα κλινικά ευρήματα (56). Με τη σταδιακή όμως χρήση πιο εξειδικευμένων νευροψυχολογικών τεστ μέσα σε λιγότερο από 20 έτη, η «Cognitive Function Group of the National Multiple Sclerosis Society» υπολόγισε ότι 54-65% των ασθενών έχουν κάποιου βαθμού νοητική έκπτωση. Τα τελευταία χρόνια πολλές μελέτες έχουν περιγράψει τη γνωστική δυσλειτουργία στους ασθενείς με ΣΚΠ, η οποία συνεισφέρει σημαντικά και στην κατάσταση της αναπηρίας τους (57)(58).

Οι παράγοντες που σχετίζονται με τη γνωστική δυσλειτουργία δεν έχουν διευκρινιστεί πλήρως ακόμα, όμως αρκετά ευρήματα δείχνουν ότι αυτή μπορεί να εμφανιστεί από τα πρώιμα στάδια της νόσου, σαν πρώτο σύμπτωμα (59). Τα κύρια χαρακτηριστικά της γνωστικής εξασθένησης είναι η αργή ταχύτητα επεξεργασίας και η δυσκολία στη νέα μάθηση. Τα ευρήματα αυτά συνάδουν με τις πρώτες κλινικές παρατηρήσεις του Charcot που έγιναν πριν από περίπου 150 χρόνια, ο οποίος χρησιμοποίησε τις ίδιες έννοιες για να περιγράψει τους ασθενείς του (56).

## **2.2 Γνωστική Έκπτωση**

Η νοητική έκπτωση αναγνωρίζεται σαν ένα από τα πιο κοινά συμπτώματα αρκετών διαταραχών του ΚΝΣ συμπεριλαμβανόμενης και της Πολλαπλής Σκλήρυνσης. Σε ποσοστό ως 65% έχουν κάποιου βαθμού νοητικά ελλείμματα σε μνήμη επεισοδίων, προσοχή και ιδίως στην ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών.

Τα γνωστικά ελλείμματα που εμφανίζονται στη σκλήρυνση εξαρτώνται από το κλινικό στάδιο και το φαινότυπο της ασθένειας. Εμφανίζονται σε όλα τα στάδια και σε όλους τους υποτύπους, με κυρίαρχους της Πρωτοπαθούς (ΠΠ) και της Δευτεροπαθούς Προοδευτικής (ΔΠ) και ποικίλουν καθώς η ανάπτυξη των νοητικών διαταραχών δεν είναι προβλέψιμη. Η νοητική έκπτωση είναι συνάρτηση του ιστορικού, του φορτίου των βλαβών και της εντόπισής τους στον εγκέφαλο (47). Τείνουν να εμφανίζονται περίπου σε ποσοστό 40-65% του συνόλου των νοσούντων, μπορεί να είναι εμφανή από το πρώιμα στάδια της νόσου και να εξελίσσονται σταδιακά με την πάροδο του χρόνου (60). Επίσης, ένα ποσοστό της τάξης του 40-70% εκδηλώνουν ήπια έως μέτρια έκπτωση, ενώ η εκδήλωση άνοιας είναι σπάνια και εκτιμάται σε ποσοστό 5% (47).

Επηρεάζουν την καθημερινή λειτουργικότητα, την προσωπική ζωή, καθώς και το συναίσθημα των ατόμων που νοσούν (60). Έχουν δυσμενείς επιπτώσεις στη ζωή των ατόμων και τελικά οδηγούν σε μειωμένη απασχόληση, κοινωνική λειτουργικότητα, σωματική ανεξαρτησία, σεξουαλική δυσλειτουργία, περιορισμό των δραστηριοτήτων της καθημερινής ζωής και χαμηλότερη ποιότητα ζωής (61).

### **2.3 ΣΚΠ και Θεωρία Αποσύνδεσης (Disconnection Theory)**

Ο υποκείμενος μηχανισμός της γνωστικής διαταραχής δεν έχει πλήρως διευκρινιστεί. Η γνωστική εξασθένηση έχει συσχετιστεί με μακρο και μικροσκοπικές αλλαγές στην ανατομία του εγκεφάλου (59).

Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι οι βλάβες της φαιάς αλλά και της λευκής ουσίας συμβάλλουν στη γνωστική δυσλειτουργία (62)(63). Η συσχέτιση μεταξύ πολυεστιακών βλαβών λευκής και φαιάς ουσίας στην παθολογία της γνωστικής δυσλειτουργίας έχει διερευνηθεί κάτω από τη θεωρία της αποσύνδεσης και αφορά κυρίως τα υποφλοιώδη περικοιλιακά συστήματα ινών, τα οποία παρεμποδίζουν την περιφερική ροή των φλοιωδών χολινεργικών οδών. Η γνωστική δυσλειτουργία που σχετίζεται με την ΣΚΠ, προκύπτει από μία σειρά φαινομένων αποσύνδεσης σε συγκεκριμένους τομείς. Έτσι, η αποσύνδεση των κρίσιμων οδών της λευκής ουσίας, θα οδηγήσει σε μειωμένη λειτουργική συνδεσιμότητα μεταξύ φλοιο-φλοιωδών και φλοιο-υποφλοιωδών περιοχών που σχετίζονται με τη γνωστική επεξεργασία, καταλήγοντας σε διαταραχή στο συγκεκριμένο γνωστικό τομέα.

Η γνωστική έκπτωση σχετίζεται με βλάβες τόσο στη λευκή και στη φαιά ουσία όσο και στην εγκεφαλική ατροφία (θαλάμου, βασικών γαγγλίων, ιπποκάμπου). Οι βλάβες στη λευκή ουσία διακόπτουν τις συνδέσεις στα νευρωνικά δίκτυα και ελαττώνουν την ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών, την προσοχή και τη μνήμη εργασίας. Βλάβες στην φαιά ουσία μπορεί να προκαλέσουν αλλαγές στη μνήμη και στη συμπεριφορά (63).

Επίσης, μέσω της Μαγνητικής Τομογραφίας (MRI) παρατηρείται ότι η γνωστική δυσλειτουργία σχετίζεται σημαντικά με τις φλοιϊκές περιοχές, τον εγκεφαλικό όγκο, την ατροφία, και το σημαντικό ρόλο αυτών, ο οποίος φαίνεται ότι λειτουργεί ως προγνωστικός δείκτης πρόβλεψης της περαιτέρω επιδείνωσης στο φυσιολογικό εγκέφαλο (48).

### **2.4 Υπόθεση της Γνωστικής Εφεδρείας (Cognitive Reserve)**

Η «υπόθεση της εφεδρείας» προϋποθέτει ότι κληρονομικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες που προέρχονται από την εμπειρία ζωής (ποσοτικοποιημένοι με όρους πνευματικού εμπλουτισμού, μορφωτικού επιπέδου, λεξιλογίου και επαγγελματικών δραστηριοτήτων), συμβάλλουν από κοινού στην εφεδρεία ενάντια στη γνωστική εξασθένηση που σχετίζεται με τη νόσο. Το γεγονός αυτό υποδεικνύει ότι το γνωστικό απόθεμα λειτουργεί προστατευτικά (48). Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι ο αυξημένος πνευματικός εμπλουτισμός εξασθενεί την αρνητική επίδραση της ΣΚΠ (T2 βλάβες και εγκεφαλική ατροφία) στη γνωστική κατάσταση και κυρίως στις δυσκολίες μνήμης (64).

## **2.5 Επιδρώντες Παράγοντες**

Οι ασθενείς οι οποίοι φαινομενικά δείχνουν υγιείς μπορεί να έχουν γνωστικό έλλειμμα που τις περισσότερες φορές δεν είναι ευδιάκριτο ή δεν μπορεί να διακριθεί αν οφείλεται σε διαταραχή της διάθεσης, της κόπωσης ή είναι συνδυασμός των δύο (54).

Οι κύριοι παράγοντες που μπορεί να επηρεάζουν τη γνωστική έκπτωση είναι οι ψυχιατρικές ασθένειες (π.χ. κατάθλιψη), η ηλικία, η φαρμακευτική αγωγή (π.χ. αντικαταθλιπτικά, βενζοδιαζεπίνες), οι μεταβολικές δυσλειτουργίες (π.χ. σακχαρώδης διαβήτης, ηπατική ανεπάρκεια), η κόπωση και οι συναισθηματικές διαταραχές που προκύπτουν λόγω της ασθένειας, η χρήση ουσιών και η ποιότητα ζωής (47).

Τα ψυχιατρικά συμπτώματα (π.χ. κατάθλιψη) ή η κόπωση, πρέπει να διαχωρίζονται από τις γνωστικές λειτουργίες. Μέχρι και το 90% των ασθενών εμφανίζουν σημαντικά επίπεδα κόπωσης και υποκειμενική έλλειψη ενέργειας, η οποία μπορεί να μειώσει τη γνωστική επίδοση. Η κατάθλιψη επηρεάζει πολλά πεδία της γνωστικής λειτουργίας στη ΣΚΠ, περιλαμβάνοντας τη μνήμη εργασίας, την ταχύτητα επεξεργασίας, τις λειτουργίες της μάθησης και της μνήμης, τον αφηρημένο συλλογισμό και τις εκτελεστικές λειτουργίες (65).

## **2.6 Νευροψυχολογικό προφίλ**

Οι γνωστικές διαταραχές παραδοσιακά περιγράφονται ως ετερογενείς από τη φύση τους, ωστόσο, πρόσφατες μελέτες προτείνουν ένα πιο συγκεκριμένο μοτίβο γνωστικών διαταραχών που σχετίζονται με τη ΣΚΠ (65).

Τα πιο κοινά και συχνά εμφανιζόμενα ελλείμματα εντοπίζονται κυρίως στην ταχύτητα επεξεργασίας, στη σύνθετη προσοχή, στη μνήμη (κυρίως επεισοδίων) και στις εκτελεστικές λειτουργίες (60). Επιπροσθέτως, φαίνεται ότι επηρεάζεται η προοπτική μνήμη ακόμη και σε αρχικά στάδια γεγονός το οποίο έχει άμεσο αντίκτυπο στην καθημερινή λειτουργικότητα και στην αυτονομία, στην επαγγελματική καθώς και στην κοινωνική τους ζωή (66).

Σύμφωνα με εμπειρικά τεκμηριωμένη μελέτη, το 53.7% των ασθενών με πιθανή σκλήρυνση, εμφανίζει λεκτικές δυσκολίες και προσοχής, χωρίς ωστόσο αυτό να σχετίζεται με νευρολογικά συμπτώματα ή απεικονιστικά ευρήματα (67). Ενώ σύμφωνα με τους Kasatkin et al., οι ασθενείς με μειωμένη ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών και μειωμένη λειτουργία προσοχής, έχουν σημαντικά μεγαλύτερο κίνδυνο για επίμονη αναπηρία η οποία εμφανίζεται κατά μέσο όρο 3.5 έτη νωρίτερα σε σχέση με τους ασθενείς χωρίς γνωστική έκπτωση ή με ήπια μορφή (68). Επίσης, οι επιδόσεις στην ταχύτητα επεξεργασίας και στην προσοχή μπορεί να αντιπροσωπεύουν ένα ευαίσθητο δείκτη αναγνώρισης έναρξης γνωστικής δυσλειτουργίας (60).

Ο επιπολασμός της προσβολής των κύριων νοητικών τομέων στην ΠΣ είναι η ταχύτητα



επεξεργασίας πληροφοριών στο 20-50%, η μνήμη στο 33-65%, η προσοχή στο 12-25%, οι εκτελεστικές λειτουργίες στο 17-19% και οι οπτικές αντιληπτικές λειτουργίες πάνω από το 25% (69).

Συμπερασματικά, η ανάγκη σήμερα για διεξοδική νευροψυχολογική εκτίμηση παραμένει εκτός του πεδίου ρουτίνας της νευρολογικής πρακτικής, εντούτοις, παρατηρείται μια αναγέννηση της προσοχής γι' αυτή την περίπλοκη και ενδιαφέρουσα πτυχή της Σκλήρυνσης Κατά Πλάκας.

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3 ΓΝΩΣΤΙΚΑ ΕΛΛΕΙΜΜΑΤΑ

### 3.1 Μνήμη και Μάθηση

Οι μνημονικές δυσκολίες είναι χαρακτηριστικό έλλειμμα στους ασθενείς με ΣΚΠ και έχει αποτελέσει αντικείμενο πολλών μελετών. Η διαταραγμένη μνήμη είναι η πιο συχνή γνωστική διαταραχή στην ΣΚΠ σε ποσοστό 40-65% των ασθενών. Εμφανίζεται σε όλους τους τύπους, ενώ, μπορεί να εμφανίζεται από τα πρώιμα στάδια και να παρουσιάζει προοδευτική εξέλιξη (60).

Οι δυσλειτουργίες της μνήμης που σχετίζονται με την ΣΚΠ συνήθως επηρεάζουν τη μακρόχρονη μνήμη (υπεύθυνη για τη μάθηση και την ανάκληση), καθώς και την εργαζόμενη μνήμη (Rao et al., 1993). Συγκεκριμένα, στη μακρόχρονη μνήμη επηρεάζεται το υποσύστημα της ρητής μνήμης και πιο ειδικά της μνήμης επεισοδίων, ενώ η σημασιολογική και η άδηλη μνήμη είναι συνήθως ακεραίες. Η εργαζόμενη μνήμη (η ικανότητα συγκράτησης και ταυτόχρονης επεξεργασίας περιορισμένου αριθμού πληροφοριών και για σύντομο χρονικό διάστημα) είναι επίσης επηρεασμένη (60).

Σύμφωνα με την παραδοσιακή προσέγγιση, τα ευρήματα αρκετών μελετών για τη Σκλήρυνση Κατά Πλάκας τάσσονται υπέρ των ελλειμμάτων που αφορούν κυρίως στην ανάκτηση των νέων πληροφοριών από τη μακρόχρονη μνήμη. Συγκεκριμένα, αποτέλεσμα μελέτης υποστηρίζει ότι οι ασθενείς με Σκλήρυνση Κατά Πλάκας είχαν φυσιολογικές τιμές στην πρωτογενή (βραχύχρονη) μνήμη και στην αναγνώριση, ενώ εμφάνισαν ελλείμματα στη δευτερογενή (μακρόχρονη) μνήμη και στη λεκτική ευχέρεια. Τα αποτελέσματα υποδηλώνουν ότι η διαταραχή της μνήμης προκύπτει κυρίως από αδυναμία πρόσβασης σε πληροφορίες από τη μακρόχρονη μνήμη, ενώ η ικανότητα κωδικοποίησης και αποθήκευσης παραμένει ανέπαφη (70).

Αντιθέτως, σύμφωνα με ευρήματα άλλης μελέτης, η αξιολόγηση ασθενών στο έργο λεκτικής μάθησης μίας λίστας λέξεων, έδειξε ότι τα άτομα με ΣΚΠ χρειαζότανε περισσότερες φορές για να τη μάθουν σε σχέση με τους υγιείς, ενώ και οι δύο ομάδες επέδειξαν τις ίδιες επιδόσεις στην ανάκληση και στην αναγνώριση (71). Συνεπώς, η ανεπαρκής κωδικοποίηση και η δυσκολία στη

μάθηση των νέων πληροφοριών ευθύνεται για τα ελλείμματα και όχι η εξασθένηση της ανάκτησης από τη μακρόχρονη αποθήκευση (65)(72).

### **3.2 Ταχύτητα Επεξεργασίας Πληροφοριών**

Η διαταραγμένη ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών έχει αναγνωριστεί σα βασικό έλλειμμα στη ΣΚΠ. Εμφανίζει μεγαλύτερη έκπτωση σε σχέση με τη μνήμη επεισοδίων και τη λεκτική ικανότητα, ενώ αποτελεί ισχυρό προγνωστικό δείκτη για την πορεία της γνωστικής έκπτωσης (Bergendal et al., 2007). Πολλοί ερευνητές θεωρούν ότι είναι ο πιο προσβεβλημένος νοητικός τομέας στην Πολλαπλή Σκλήρυνση καθώς τείνει να εμφανίζεται σε ποσοστό 20-50% του συνόλου των ασθενών με ΣΚΠ (69).

Η αποτελεσματικότητα της επεξεργασίας των πληροφοριών αφορά στην ικανότητα διατήρησης και διαχείρισης της πληροφορίας στον εγκέφαλο βραχυπρόθεσμα, στη μνήμη εργασίας, για την επιτέλεση ενός έργου (μάθηση, κατανόηση αιτιολόγηση) και στην ταχύτητα με την οποία κάποιος μπορεί να επεξεργαστεί αυτή την πληροφορία (65).

Τα ελλείμματα στην ταχύτητα επεξεργασίας παρατηρούνται ακόμα και στις πιο βασικές εργασίες στους ασθενείς με ΣΚΠ και σχετίζονται με τη μειωμένη ταχύτητα νευρωνικής αγωγής και δευτερογενώς την απομυελίνωση. Αυτή η επιβράδυνση της επεξεργασίας μπορεί να έχει επίπτωση στην ικανότητα ενός ατόμου ώστε να ολοκληρώσει εργασίες ή να αντιμετωπίσει τις ανάγκες μιας απαιτητικής εργασίας (73). Σύμφωνα με μελέτες, ο θάλαμος είναι μία από τις πιο σημαντικές δομές φαιάς ουσίας που θεωρείται υπεύθυνη για την ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών (74).

### **3.3 Εκτελεστικές Λειτουργίες**

Εκτελεστικές λειτουργίες είναι όλες οι νοητικές ικανότητες που είναι σημαντικές για μία σύνθετη συμπεριφορά και την ικανότητα προσαρμογής σε αλλαγές ή απαιτήσεις του περιβάλλοντος. Διαταραχές εμφανίζονται σε ένα ποσοστό 17-19% ασθενών με ΣΚΠ (69). Η εκτελεστική λειτουργία περιλαμβάνει το σχεδιασμό, την οργάνωση, τον προγραμματισμό, τον έλεγχο, την παρακολούθηση και τη γνωστική αξιολόγηση, την αφαιρετική-συλλογιστική σκέψη, τον ορισμό στόχων, την επίλυση προβλημάτων, την έναρξη της κατάλληλης συμπεριφοράς και την αναστολή της λανθασμένης (60)(75). Είναι λιγότερο συχνή στους ασθενείς με ΣΚΠ σε σχέση με την ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών και τη μνήμη, ενώ εντοπίζεται κυρίως στις στρατηγικές παραγωγής, στην αποκλίνουσα σκέψη, στην επίλυση προβλημάτων και στην αντίληψη (57).

### **3.4 Προσοχή**

Η προσοχή είναι επίσης μία πολύπλοκη γνωστική λειτουργία και αφορά διαφορετικά πεδία όπως η ετοιμότητα, η επαγρύπνηση, η επιλεκτική, η εστιασμένη και η διαιρούμενη προσοχή. Το ποσοστό που εμφανίζει ελλείμματα κυμαίνεται μεταξύ 12-25% των ασθενών, κυρίως σε πολύπλοκες λειτουργίες όπως η επιλεκτική και η διαιρούμενη προσοχή (62). Σύμφωνα με μελέτες, ο θάλαμος είναι η πιο σημαντική δομή φαιάς ουσίας υπεύθυνη για τη λειτουργία της προσοχής (74).

Οι πολύπλοκες πτυχές της προσοχής (π.χ. επιλεκτική, διαιρούμενη και εναλλασσόμενη) είναι πιο συχνά εξασθενημένες, ενώ η απλούστερη μορφή προσοχής είναι γενικά ανέπαφη. Επίσης, οι ασθενείς κατά τη διάρκεια της εξέτασης εμφανίζουν σημαντική έκπτωση στη συντηρούμενη προσοχή -απαραίτητη κατά τη διάρκεια διεξαγωγής μιας μακράς γνωστικής εκτίμησης προκειμένου να διατηρήσουν σταθερές τις επιδόσεις τους- η οποία αποκαλείται «γνωστική κόπωση» (60).

### **3.5 Οπτικές Αντιληπτικές Λειτουργίες**

Αναφέρονται στην αναγνώριση και στην ικανότητα εκτίμησης ενός οπτικού ερεθίσματος ενώ εμφανίζονται στο 25% των ασθενών. Τα ελλείμματα που σχετίζονται μ' αυτόν τον τομέα μπορεί να συνοδεύονται με πρωτοπαθή οπτικά προβλήματα (π.χ. οπτική νευρίτιδα), που μπορεί να προσβάλλει οπτικές λειτουργίες ανώτερης τάξης (69).

### **3.6 Νευροψυχολογικές Δοκιμασίες/ Γνωστικά Τεστ**

Λόγω της υψηλής εμφάνισης νοητικών διαταραχών σε ασθενείς με Πολλαπλή Σκλήρυνση η εκτίμηση και η διάγνωσή τους καθίσταται σημαντική. Στην κλινική πράξη, η χρήση διαγνωστικών εργαλείων όπως το MMSE και η EDSS δεν επαρκούν. Για την σε βάθος αξιολόγηση της γνωστικής έκπτωσης χρησιμοποιούνται πολλαπλά νευροψυχολογικά τεστ ανά γνωστική λειτουργία. Τα διαγνωστικά εργαλεία και οι νευροψυχολογικές συστοιχίες είναι σημαντικές για την αξιολόγηση και την παρακολούθηση των γνωστικών λειτουργιών.

### ***BICAMS***

Το 2012 ειδική επιτροπή πρότεινε τη Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS) σαν ένα εργαλείο για σύντομη γνωστική παρακολούθηση των ασθενών με ΣΚΠ, ειδικά σε κέντρα με περιορισμένους πόρους. Πρόκειται για ένα απλό εργαλείο διάρκειας 15 λεπτών που μπορεί να ενσωματωθεί στην καθημερινή πρακτική (76)(77). Η BICAMS αποτελείται από τρία επιμέρους τεστ:

- Symbol Digit Modalities Test (SDMT) - ταχύτητα επεξεργασίας.

- California Verbal Learning Test -II (CVLT-2) - λεκτική μνήμη.
- Brief Visuospatial Memory Test-Revised (BVM-T-R) - οπτική μνήμη (Benedict et al., 2005).

Το SDMT παρουσιάζει μια σειρά από 9 σύμβολα που το καθένα είναι ζευγαρωμένο με ένα αριθμό. Ο ασθενής πρέπει σε 90 δευτερόλεπτα να ταιριάζει όσο πιο γρήγορα τα ψηφία με τα σύμβολα που τους αντιστοιχούν. Η δοκιμασία ελέγχει την ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών.

Στο δεύτερο τεστ ο εξεταστής διαβάζει 16 λέξεις και ζητά από τους εξεταζόμενους να επαναλάβουν όσες περισσότερες λέξεις μπορούν, ενώ η διαδικασία επαναλαμβάνεται 5 φορές ώστε να μπορεί να εξεταζόμενος να μάθει όσες περισσότερες μπορεί. Το τεστ μετρά τη λεκτική μάθηση και μνήμη, ενώ ελέγχει την ικανότητα μάθησης λίστας με λέξεις μετά από 5 δοκιμές.

Το τρίτο τεστ αξιολογεί την οπτικοχωρική μάθηση και μνήμη. Οι ασθενείς εκτίθενται σε 6 απλά αφαιρετικά σχέδια για 10 δευτερόλεπτα και καλούνται να τα αναπαράγουν με χαρτί και μολύβι όσο πιο πιστά γίνεται έχοντας στη διάθεσή τους 3 προσπάθειες. Κάθε σχέδιο παίρνει βαθμό 0,1,2 ανάλογα με την ακρίβεια (76).

Σήμερα, η επικρατούσα συστοιχία στη χρήση από τους ειδικούς είναι η BICAMS, ωστόσο υπάρχουν και άλλες συστοιχίες για νευροψυχολογική εκτίμηση όπως οι ακόλουθες:

- ✓ Brief Repeatable Neuropsychological Battery of Neuropsychological tests (BRB-N). Είναι ένα ευαίσθητο εργαλείο για τη μέτρηση της γνωστικής έκπτωσης με διάρκεια χορήγησης 20-45 λεπτά (78).
- ✓ Η κλίμακα Minimal Assessment of Cognitive Function In Multiple Sclerosis (MACFIMS), χρησιμοποιείται επίσημα για τη νευροψυχολογική αξιολόγηση της ΠΣ. Είναι πιο χρονοβόρα στη χορήγηση με χρόνο ολοκλήρωσης άνω των 90 λεπτών (79).
- ✓ Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT), είναι ένα εργαλείο αξιολόγησης πολλών λειτουργικών τομέων με προεξάρχουσα την προσοχή (80).
- ✓ Audio Recorded Cognitive Screen (ARCS), για τη ανίχνευση της έκπτωσης σε οποιοδήποτε γνωστικό πεδίο και ιδιαιτέρως της μνήμης και των εκτελεστικών λειτουργιών (81).
- ✓ Symbol Digit Modalities Test (SDMT), ένα εύκολο στη χρήση τεστ για την αξιολόγηση γνωστικών ελλειμμάτων σε νευρολογικές νόσους όπως η Πολλαπλή Σκλήρυνση και ειδικότερα στην αξιολόγηση της ταχύτητας επεξεργασίας (82)(83).
- ✓ Multiple Sclerosis Neuropsychological Questionnaire (MSNQ), είναι ένα σύντομο διαγνωστικό εργαλείο αξιολόγησης της νευροψυχολογικής επάρκειας (84).

### **3.7 Άλλα διαγνωστικά εργαλεία**

Επίσης, η εκτίμηση της λειτουργικότητας εκτιμάται με την κλίμακα Health-Related Quality of Life (HRQoL), την Patient-Reported Outcome Indices for Multiple Sclerosis (PRIMUS), την

Multiple Sclerosis Impact Scale (MSIS-29) και την Multiple Sclerosis International Quality of Life Questionnaire (MUSIQoL)(54). Η Euro QoL EQ-5D είναι ένα ευρέως χρησιμοποιούμενο εργαλείο που αναπτύχθηκε στην Ευρώπη και αξιολογεί τη γενική ποιότητα ζωής (85)(86).

Η Modified Fatigue Impact Scale (MFIS), η τροποποιημένη έκδοση, αναπτύχθηκε για την αξιολόγηση των επιδράσεων της κόπωσης στην ποιότητα ζωής των ατόμων με χρόνιες ασθένειες όπως και η ΣΚΠ. Αποτελείται από 40 δηλώσεις με συνολική βαθμολογία το 60 και αφορούν στη χρονική περίοδο των 4 προηγούμενων εβδομάδων (87) (88).

Εκτός από τις παραδοσιακές μεθόδους αξιολόγησης των γνωστικών λειτουργιών, τα τελευταία χρόνια έχουν αναπτυχθεί ηλεκτρονικές συστοιχίες ευαίσθητες στην ανίχνευση γνωστικής έκπτωσης. Η Central Nervous System Vital Signs (CNS VS) χορηγήθηκε σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα και δευροπαθώς προϊούσα ΣΚΠ και εκτιμήθηκε ότι είναι ευαίσθητη στην ανίχνευση της γνωστικής έκπτωσης και κυρίως στα πεδία που βάζονται κατά κύριο λόγο, στις εκτελεστικές λειτουργίες, στην ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών και στη μνήμη επεισοδίων (89).

## **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4 ΓΝΩΣΤΙΚΗ-ΝΕΥΡΟΨΥΧΟΛΟΓΙΚΗ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ**

Η Barbara Wilson όρισε τη γνωστική αποκατάσταση ως μία «οποιαδήποτε παρέμβαση ή τεχνική η οποία σκοπεύει να καταστήσει ικανό τον πελάτη ή τον ασθενή και τις οικογένειές τους, να ζήσουν, να διαχειριστούν, να παρακάμψουν, να μειώσουν ή να συμβιβάσουν με γνωστικά ελλείμματα που προκαλούνται από τραυματισμό στον εγκέφαλο (90).

### ***4.1 Νευρωνική Πλαστικότητα***

Η νευρωνική πλαστικότητα του εγκεφάλου θεωρείται η βάση της μάθησης τόσο σε ένα άθικτο εγκέφαλο προκειμένου να μάθει νέες γνώσεις και εμπειρίες, όσο και σε ένα κατεστραμμένο εγκέφαλο προκειμένου αυτός να ξαναμάθει μετά από μια επίκτητη βλάβη.

Η γνωστική-νευροψυχολογική αποκατάσταση έχει αναπτυχθεί σε θεωρητικό και πρακτικό επίπεδο, το οποίο θεωρείται ένας εξειδικευμένος τομέας που αφορά σε ερευνητική καθώς και σε κλινική καθημερινή πρακτική. Η ιδέα να υποβληθούν οι ασθενείς με ΣΚΠ και γνωστικά ελλείμματα σε γνωστική αποκατάσταση, βασίστηκε στη γνώση που αποκτήθηκε από άλλες παθολογίες του ΚΝΣ, όπως τα εγκεφαλικά και οι κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις. Η λογική για τη γνωστική αποκατάσταση βασίζεται στη διέγερση των φυσικών φαινομένων αποκατάστασης που λαμβάνουν χώρα στο ΚΝΣ, ως απάντηση σε κάποιου είδους βλάβη, όπως φλεγμονή και απομυελίνωση, το οποίο καλείται κοινώς νευροπλαστικότητα (59).

## 4.2 Αρχές της νευρωνικής πλαστικότητας

Η νευρωνική πλαστικότητα διέπεται από 10 αρχές που είναι οι εξής:

1) Χρησιμοποίησέ το ή απώλεσέ το (Use It or Lose It). Τα νευρωνικά κυκλώματα που παραμένουν αδρανή και δεν συμμετέχουν ενεργά στην εκτέλεση λειτουργιών συνήθως χάνουν τη λειτουργικότητά τους.

2) Χρησιμοποίησέ το και βελτίωσέ το (Use It and Improve It). Η εξάσκηση συγκεκριμένης λειτουργίας του εγκεφάλου μπορεί να οδηγήσει στην ενίσχυση αυτής της λειτουργίας.

3) Εξειδίκευση (Specificity). Συγκεκριμένες μορφές νευρωνικής πλαστικότητας και συμπεριφοράς εξαρτώνται από συγκεκριμένα είδη εμπειρίας.

4) Επανάληψη (Repetition Matters). Η επαγωγή της πλαστικότητας απαιτεί επαρκή επανάληψη.

5) Ένταση (Intensity Matters). Προκειμένου να επέλθει η πλαστικότητα, απαιτείται εντατική εξάσκηση.

6) Χρόνος (Time Matters). Διαφορετικές μορφές πλαστικότητας εμφανίζονται σε διαφορετικές χρονικές στιγμές κατά τη διάρκεια της εξάσκησης.

7) Ανάδειξη (Salience Matters). Η εκπαιδευτική εμπειρία πρέπει να είναι αρκετά εμφανής ώστε να προκαλεί πλαστικότητα.

8) Ηλικία (Age Matters). Η πλαστικότητα που προκαλείται από την εκπαίδευση εμφανίζεται πιο εύκολα στους νεότερους εγκεφάλους.

9) Μεταβίβαση (Transference). Η μεταβίβαση της πλαστικότητας ως απάντηση σε μια εκπαιδευτική εμπειρία μπορεί να ενισχύσει την απόκτηση παρόμοιων συμπεριφορών.

10) Παρεμβολή (Interference). Η πλαστικότητα ως απόκριση σε μια εμπειρία μπορεί να επηρεάσει την απόκτηση άλλων συμπεριφορών (91).

## 4.3 Νέα Επιστημονικά Δεδομένα

Στην αλλαγή ως προς τη χρησιμότητα και την ωφέλεια της γνωστικής αποκατάστασης συνετέλεσαν οι ποικίλες αλλαγές στον επιστημονικό χώρο. Η αλλαγή της πεποίθησης η οποία μέχρι πρότινος υποστήριζε ότι ο ανθρώπινος εγκέφαλος είναι στατικός και δεν επιδέχεται βελτίωσης άλλαξε, καθώς σήμερα είναι αποδεκτό ότι υφίσταται η νευροπλαστικότητα του εγκεφάλου ακόμα και στον ώριμο ηλικιωμένο εγκέφαλο. Στην προσέγγιση αυτή συνετέλεσε και ο νόμος του Hebb, σύμφωνα με τον οποίο η προοπτική της τροποποίησης της συναπτικής μεταβίβασης και της συναπτογένεσης απέρχεται ως αποτέλεσμα μάθησης. Επίσης, η δυνατότητα αντικατάστασης των νευρώνων που υπέστησαν φθορά στον ενήλικο εγκέφαλο, συμβάλει στην αλλαγή της κυτταροαρχιτεκτονικής δομής της οδοντωτής έλικας η οποία με τη σειρά της συμβάλει στην απόκτηση και επεξεργασία των πληροφοριών. Επιπλέον, η προσπάθεια της επιστήμης

σήμερα μεταφοράς από τα θηλαστικά στους ανθρώπους, του μοντέλου αποκατάστασης ενός κατεστραμμένου συστήματος δια μέσω του περιορισμού μίας άλλης ανταγωνιστικής λειτουργίας και της αναδιάταξης στην οργάνωση του φλοιού. Το όφελος αυτού, όσον αφορά στην νευροψυχολογική αποκατάσταση, είναι η πιθανότητα της λειτουργικής αποκατάστασης ενός κατεστραμμένου συστήματος διαμέσου της καταστολής αντισταθμιστικών στρατηγικών (92).

#### **4.4 Νευροψυχολογική Αξιολόγηση πριν την Αποκατάσταση**

Το νόημα της νευροψυχολογικής αξιολόγησης θεωρείται μείζονος σημασίας πριν τη γνωστική αποκατάσταση. Μέσω αυτής, παρέχεται η δυνατότητα αξιολόγησης όλων των επιμέρους γνωστικών πεδίων προκειμένου να καταστεί περισσότερο σαφής η εκτίμηση των ελλειμμάτων. Αυτό με τη σειρά του εξυπηρετεί τον εντοπισμό στο ίδιο άτομο τόσο των αδυναμιών όσο και των διατηρημένων λειτουργιών οι οποίες θα αποτελέσουν τη βάση της γνωστικής αποκατάστασης. Επιπροσθέτως, θα αποτελέσει τη γραμμή βάσης ως μέτρο σύγκρισης για την αξιολόγηση μετά τη γνωστική παρέμβαση και της εκτίμησης ωφελειών απ' αυτή (50).

#### **4.5 Νευροψυχολογική Αποκατάσταση**

Η νευροψυχολογική αποκατάσταση είναι ένα σύνολο παρεμβάσεων που στοχεύει στην βελτίωση των γνωστικών, συναισθηματικών και συμπεριφορικών διαταραχών που προκύπτουν ως αποτέλεσμα εγκεφαλικής βλάβης ή άλλης αιτιολογίας. Ο απώτερος στόχος των παρεμβάσεων είναι η αυτοενημερότητα, η γνωστική και ψυχοκοινωνική αποκατάσταση, η βελτίωση της ποιότητας ζωής και η αποκατάσταση της λειτουργικότητας του ατόμου.

Συνίσταται σε:

**-Γνωστική αποκατάσταση:** Είναι η διαδικασία βελτίωσης ή περιορισμού των προβλημάτων που προκύπτουν σε γνωστικές λειτουργίες όπως προσοχή, μνήμη, ταχύτητα επεξεργασίας, εκτελεστικές και οπτικοχωρικές λειτουργίες μετά από μία εγκεφαλική διαταραχή. Οι στόχοι της γνωστικής αποκατάστασης είναι η ενδυνάμωση των ικανοτήτων ενός ατόμου ως προς το να επεξεργάζεται και να ερμηνεύει πληροφορίες, καθώς και η βελτίωση των ικανοτήτων του προκειμένου να λειτουργεί σε όλες τις πτυχές της οικογενειακής και της κοινωνικής ζωής. Η γνωστική άσκηση εστιάζει στη διατήρηση ή βελτίωση των εν δυνάμει δεξιοτήτων που απομένουν στον κάθε ασθενή.

**-Ψυχοεκπαίδευση:** Αύξηση των γνώσεων του ασθενή και της οικογένειας για την ασθένεια, την πρόγνωση, τη συμπτωματολογία, την προαγωγή της αυτοενημερότητας ως προς την αντιμετώπιση και τις προσδοκίες τους για το μέλλον.

**-Ψυχοθεραπεία:** Ατομική ή/και οικογενειακή, για την διαχείριση των συμπεριφορικών και των συναισθηματικών δυσκολιών που προκύπτουν ως αποτέλεσμα των εγκεφαλικών βλαβών. Αποσκοπεί στην προαγωγή της προσαρμοστικότητας και της αφομοίωσης της νέας κατάστασης.

**-Δεξιότητες ανεξάρτητης διαβίωσης:** Να μπορεί το άτομο να είναι λειτουργικό και αυτόνομο στην καθημερινότητά του εντός και εκτός σπιτιού (π.χ. να πληρώνει τους λογαριασμούς του, να φροντίζει την υγεία του κ.α.).

**-Εμπλοκή της οικογένειας:** Των φροντιστών με σκοπό την ψυχολογική αποκατάσταση των ασθενών αλλά και των ίδιων των φροντιστών. Επιπλέον, η εμπλοκή με σκοπό την εφαρμογή του προγράμματος αποκατάστασης στο μέλος της οικογένειας που αντιμετωπίζει πρόβλημα.

**-Εργασιακή αποκατάσταση:** Συμμετοχή των ασθενών σε προγράμματα επαγγελματικής αποκατάστασης με στόχο την εργασιακή ενσωμάτωση τους με ελεγχόμενη ή υποβοηθούμενη φροντίδα (90).

#### **4.6 Στάδια Αποκατάστασης**

Η αποκατάσταση του ατόμου πρέπει να γίνεται μέσα από μια ολιστική προσέγγιση διότι η ανθρώπινη ύπαρξη αποτελεί μία ολότητα από επιμέρους χαρακτηριστικά. Συνεπώς, πρέπει να ακολουθείται μία δομημένη και καλά σχεδιασμένη σειρά βημάτων που περιλαμβάνει τα ακόλουθα στάδια:

Η πρώτη φάση της γνωστικής αποκατάστασης περιλαμβάνει την αξιολόγηση του ατόμου και το σχεδιασμό της θεραπείας. Στην αξιολόγηση, γίνεται ο νευροψυχολογικός έλεγχος προκειμένου να εντοπιστούν τα ελλείμματα αλλά και οι δυνατότητές του. Ο έλεγχος οφείλει να καλύπτει ένα ευρύ φάσμα μετρήσεων. Συγκεκριμένα, εκτός από τον επισταμένο γνωστικό έλεγχο, ενδελεχής έλεγχος πρέπει να αφορά στη συναισθηματική λειτουργία, στη λειτουργική συμπεριφορά, στο περιβάλλον αλλά και στη συλλογή στοιχείων από συνεντεύξεις των οικείων. Το θεραπευτικό πλάνο που ακολουθεί αρχικά στοχεύει στην ταυτοποίηση των χαρακτηριστικών του ατόμου με την αξιολόγηση που προηγήθηκε. Στη συνέχεια ακολουθεί η φάση που πρέπει να καταστεί σαφές ποιος θα είναι ο στόχος της θεραπείας και των λειτουργιών στις οποίες θα γίνει η παρέμβαση. Πρέπει να οριστεί ποια θα είναι τα επιδιωκόμενα αποτελέσματα, τα έργα που θα χρησιμοποιηθούν, ο βαθμός δυσκολίας τους, η χρονική διάρκεια του στόχου, αν θα είναι βραχυπρόθεσμος (π.χ. να έρθει στη συνεδρία) ή μακροπρόθεσμος (π.χ. να γυρίσει πίσω στην εργασία του).

Η δεύτερη φάση περιλαμβάνει την κατάκτηση, την εφαρμογή και την προσαρμογή. Στην κατάκτηση, πρέπει να εξηγηθεί η διαδικασία που θα ακολουθηθεί. Παράλληλα το άτομο πρέπει να αποκτήσει επίγνωση της κατάστασής του, να κατανοήσει τα οφέλη και τα προβλήματα της διαδικασίας, καθώς και τα μέσα που θα χρησιμοποιηθούν.



Στο στάδιο της εφαρμογής, παρέχονται ευκαιρίες για πρακτική εφαρμογή με χρήση συνθηματικών βοηθητικών νύξεων (cues) προς κατανόηση και προαγωγή της εσωτερίκευσης όλων όσων κατακτήθηκαν με την πρακτική άσκηση. Μέσα από την επανάληψη αυξάνεται η πιθανότητα αφομοίωσης των νέων γνώσεων, καθώς επίσης και με την αντικατάσταση των εξωτερικών συνθηματικών βοηθημάτων (π.χ. νεύματα κεφαλής) με εσωτερικά.

Τέλος, στο στάδιο της προσαρμογής, ο στόχος είναι η υιοθέτηση των δεξιοτήτων που κατακτήθηκαν στο προηγούμενο στάδιο να γενικευτούν στην καθημερινή λειτουργικότητα του περιβάλλοντος του (90).

#### **4.7 Μορφές αποκατάστασης**

##### **4.7.1 Αντιστάθμιση (compensation)**

Αντισταθμιστική αποκατάσταση (compensatory rehabilitation), βοηθά τον ασθενή να αναπτύξει αντισταθμιστικούς μηχανισμούς για βλάβες που είναι μόνιμες. Δηλαδή να εκτελεί τα έργα χωρίς το γνωστικό του απόθεμα αλλά με βάση εξωτερικά βοηθήματα που υποκαθιστούν αυτή τη συγκεκριμένη γνωστική λειτουργία. Η γνωστική αντισταθμιση περιλαμβάνει χρήση π.χ. της νοερής απεικόνισης για την ενίσχυση της λεκτικής μνήμης, την ενίσχυση της μάθησης μέσω τεχνικών όπως η μάθηση χωρίς λάθη, η χρήση εξωτερικών βοηθημάτων -παραδείγματος χάριν με τη χρήση ημερολογίου- και τις προσαρμοστικές αλλαγές του περιβάλλοντος ώστε να μειωθούν οι γνωστικές απαιτήσεις.

##### **4.7.2 Επανόρθωση (restitution)**

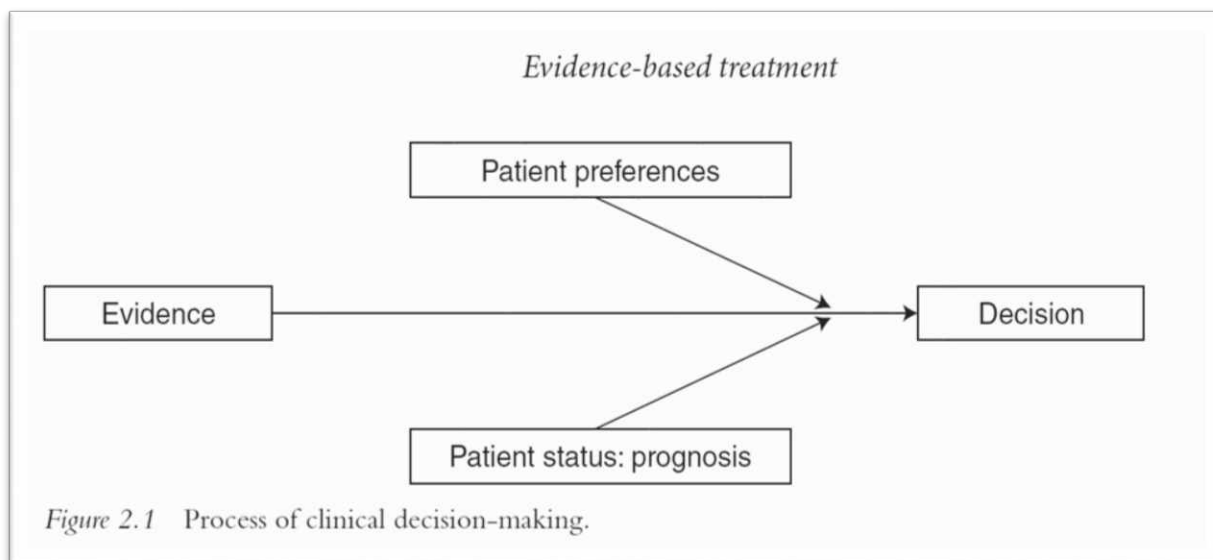
Επανορθωτική αποκατάσταση (restorative rehabilitation), η κατά το δυνατόν, πλήρης αποκατάσταση ή ενδυνάμωση των εγκεφαλικών λειτουργιών που έχουν υποστεί βλάβες, διαμέσου της επανεκπαίδευσης και της επανάληψης προηγούμενων μαθημένων δεξιοτήτων αλλά και της αξιοποίησης των ήδη υπάρχουσών ικανοτήτων. Βοηθά επίσης στην αντιμετώπιση συγκεκριμένων δεξιοτήτων που χάθηκαν (93).

## **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5 ΕΜΠΕΙΡΙΚΑ ΤΕΚΜΗΡΙΩΜΕΝΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ**

Η σύγχρονη προσέγγιση που αφορά στην αποκατάσταση, στη θεραπεία και στην έρευνα, έχει αναδείξει κενά που αφορούν στις εμπειρικά τεκμηριωμένες μελέτες και στην ανάγκη ορισμού ειδικών κριτηρίων και παραμέτρων. Συνεπώς, γίνεται προσπάθεια ορισμού προτάσεων προκειμένου να εδραιωθούν οι παράμετροι οι οποίοι θα συνδράμουν στην εφαρμογή, στην

καλύτερη προσέγγιση της κλινικής πρακτικής, στη θεραπεία και στην παραγωγή ερευνητικών δεδομένων.

### 5.1 Ορισμός



(Ανατύπωση από: Neuropsychological Rehabilitation Wilson, Barbar A A Winegardner, Jill Van Heugten, Caroline M Ar, Tam Ownsworth, A). (90)

Η εμπειρικά τεκμηριωμένη θεραπεία είναι μια ολιστική προσέγγιση της φροντίδας του ασθενή, η οποία έχει γνώμονα τη συνεκτίμηση των κλινικών ερευνητικών δεδομένων, με τις προτιμήσεις και την παθοφυσιολογία του ασθενή προκειμένου να ληφθούν οποιεσδήποτε κλινικές αποφάσεις. Αν και η εμπειρικά τεκμηριωμένη προσέγγιση χρησιμοποιήθηκε αρχικά στην ιατρική, σήμερα έχει εφαρμογή και στη νευροψυχολογική αποκατάσταση κατά την οποία λαμβάνονται κλινικές αποφάσεις για την αποκατάσταση, στην οποία επίκεντρο είναι το άτομο και η ασθένεια του μέσω ερευνητικών δεδομένων (90).

### 5.2 Τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη randomized controlled trial (RCT)

Η αποτελεσματικότητα των τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων δοκιμών δίνει τη δυνατότητα ενός πιο ολοκληρωμένου σχεδιασμού μελέτης. Αρχικά, χρησιμοποιήθηκε για τη δοκιμαστική χρήση φαρμάκων, ωστόσο η χρήση της επεκτάθηκε και σε μη φαρμακολογικές μελέτες όπως είναι αυτή της νευροψυχολογικής αποκατάστασης. Οι μεταanalύσεις και η συστηματικές ανασκοπήσεις από τις οποίες εξάγονται κατευθυντήριες γραμμές και συστάσεις, βασίζονται κατά κύριο λόγο σε τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές (90).

### 5.3 Κριτήρια

Οι μελέτες διαχωρίζονται στην κατηγορία I, που είναι η καλά σχεδιασμένη, προοπτική, τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη παρέμβαση ή η καλά σχεδιασμένη, προοπτική, οιονεί τυχαιοποιημένη μελέτη σε θεραπευτικές συνθήκες (εναλλακτικές συνθήκες). Στην κατηγορία II, που είναι η προοπτική, μη τυχαιοποιημένη μελέτη κοορτής ή η αναδρομική μη τυχαιοποιημένη μελέτη περίπτωσης ή οι κλινικές δοκιμές με ομάδες ελέγχου που επιτρέπουν σύγκριση μεταξύ των ομάδων, των θεραπευτικών συνθηκών με άλλες ελεγχόμενες μελέτες σε αντιπροσωπευτικό πληθυσμό. Η κατηγορία III, αναφέρεται σε κλινικές δοκιμές χωρίς ομάδες ελέγχου ή σε μία ή περισσότερες μελέτες περίπτωσης που χρησιμοποιούν τις κατάλληλες μεθόδους για ένα θέμα. Και η κατηγορία IV, με δεδομένα από μη ελεγχόμενες μελέτες, αναφορές περιστατικών ή γνώμες ειδικών (94) (50).

Σύμφωνα με τους Cicerone et al., προκύπτουν 3 είδη κατευθυντήριων προτάσεων:

Πρότυπα πρακτικής: βασίζεται σε τουλάχιστον 1 καλά σχεδιασμένη μελέτη της κατηγορίας I, με κατάλληλο και επαρκές δείγμα ή αδιάσειστα στοιχεία της κατηγορίας II τα οποία αντιμετωπίζουν άμεσα την αποτελεσματικότητα της συγκεκριμένης θεραπείας τα οποία τίθεται υπό διερεύνηση, παρέχοντας αποδεικτικά στοιχεία που να υποστηρίζουν την πρόταση και το κατά πόσο η θεραπεία αυτή μπορεί να θεωρείται εξειδικευμένη για άτομα με επίκτητες νευρογνωστικές διαταραχές και αναπηρία.

Οδηγίες πρακτικής: βασίζονται σε καλά σχεδιασμένες μελέτες της κατηγορίας II, με επαρκή δείγματα, που αντιμετωπίζουν άμεσα την αποτελεσματικότητα της θεραπείας που τίθεται υπό διερεύνηση, παρέχοντας αποδεικτικά στοιχεία που να υποστηρίζουν την πρόταση και πόσο η θεραπεία αυτή μπορεί να θεωρείται εξειδικευμένη για άτομα με επίκτητες νευρογνωστικές διαταραχές και αναπηρία.

Επιλογές πρακτικής: βασίζονται σε μελέτες της κατηγορίας II και III, με πρόσθετους λόγους να υποστηρίξουν μια πρόταση ως προς το αν είναι η θεραπεία ειδική για τα άτομα με επίκτητη νευρογνωστική διαταραχή και αναπηρία, αλλά με ασαφή κλινική βεβαιότητα (95).

### 5.4 Γνωστική αποκατάσταση

Η γνωστική αποκατάσταση είναι συστηματική παρέμβαση, προσανατολισμένη στις παροχές υπηρεσιών θεραπείας, οι οποίες βασίζονται στην ορθή και πλήρη αξιολόγηση και στην κατανόηση της σχέσης του εγκεφάλου με τη συμπεριφορά του ασθενή. Οι παρεμβάσεις που χρησιμοποιούνται είναι ποικίλες και μπορεί να αφορούν στην ενίσχυση, στην ενδυνάμωση, στην επαναδημιουργία προηγούμενων μαθημένων συμπεριφορών και τη δημιουργία νέων. Εφαρμόζονται με τη χρήση αντισταθμιστικών μηχανισμών -εσωτερικών και εξωτερικών βοηθημάτων- και την παροχή

βοήθειας σε άτομα που αδυνατούν να αποδεχθούν τη γνωστική τους δυσκολία ώστε να έχουν ένα καλύτερο επίπεδο λειτουργικότητας και ποιότητας ζωής (96).

## **ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

### ***Σκοπός της εργασίας***

Η ΣΚΠ είναι φλεγμονώδης και εκφυλιστική νόσος του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος η οποία πλήττει κυρίως νεαρά ή μέσης ηλικίας άτομα. Λόγω της πρόωρης έναρξης και της μακροχρόνιας πορείας της νόσου δημιουργεί πολλαπλά προβλήματα στους ασθενείς όπως σωματικά, γνωστικά, ψυχολογικά, κοινωνικά, τα οποία χρήζουν αντιμετώπισης. Η πολυπαραγοντική εκδήλωση της νόσου έχει επίδραση στη συνολική εκδήλωση της ασθένειας, στην καθημερινή λειτουργικότητα, στην ανεξαρτησία που σχετίζεται με την σωματική ικανότητα και την ποιότητα ζωής, στην προσωπική ζωή, στην εργασία καθώς και στο συναίσθημα των ατόμων που νοσούν. Επιπροσθέτως, η μοναδικότητα της εκδήλωσης των συμπτωμάτων σε κάθε άτομο και η προοδευτικότητά της καθιστούν πρόκληση την πρόταση μεθόδων αποκατάστασης για τα σωματικά, ψυχολογικά και γνωστικά ελλείμματα.

Η γνωστική έκπτωση που σε πολλές περιπτώσεις μπορεί να εμφανίζεται πριν ακόμη εκδηλωθούν τα σωματικά συμπτώματα, επιφέρει στους ασθενείς δυσκολίες στους επιμέρους τομείς της ταχύτητας επεξεργασίας των πληροφοριών, της μνήμης, των εκτελεστικών λειτουργιών κ.α. τα οποία χρήζουν αντιμετώπισης και αποκατάστασης.

Η αποκατάσταση ορίζεται γενικά ως μία ενεργή διαδικασία εκπαίδευσης και ενεργοποίησης που εστιάζει στη σωστή διαχείριση της αναπηρίας και την όσο το δυνατόν πλήρη ανάρρωση και ανάκαμψη. Δεδομένου ότι στην Σκλήρυνση Κατά Πλάκας δεν υπάρχει απόλυτη ανάκαμψη, ο στόχοι που τίθενται αφορούν στη βελτίωση των σωματικών, νοητικών και κοινωνικών δυνατοτήτων των ασθενών ή την προσαρμογή τους στο περιβάλλον.

Σκοπός της παρούσας ανασκόπησης είναι η αναζήτηση και η διερεύνηση της τρέχουσας βιβλιογραφίας και η παρουσίαση με όσο το δυνατό ολοκληρωμένο τρόπο των γνωστικών ελλειμμάτων. Η προσπάθεια θα εστιαστεί κυρίως στην καταγραφή πρόσφατων, εμπειρικά τεκμηριωμένων μελετών για την γνωστική αποκατάσταση, ασθενών με Πολλαπλή Σκλήρυνση σε σύγκριση με ομάδες ελέγχου.

Η καταγραφή των σχετικών μελετών θα συνδράμει στην αποτίμηση της αποτελεσματικότητας και της ωφέλειας της γνωστικής αποκατάστασης σ' αυτή την ομάδα ασθενών.

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6 ΜΕΘΟΔΟΣ-ΣΥΖΗΤΗΣΗ

### 6.1 Διαδικασία

Για την παρούσα εργασία έγινε προσπάθεια τήρησης του πρωτοκόλλου βιβλιογραφικής ανασκόπησης σχετικά με τη νευροψυχολογική-γνωστική αποκατάσταση, σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες όπως αυτές έχουν οριστεί στην ανασκόπηση των Payser et al., των Cicerone et al. και των Cochrane Collaboration (97) (96) (98) (99).

Η αναζήτηση της βιβλιογραφίας έγινε μέσω των μηχανών αναζήτησης της Cochrane Database, της PubMed και της Google Scholar. Επίσης, σε άρθρα τα οποία δεν υπήρχε πρόσβαση η προσέγγιση έγινε διαμέσου σύνδεσης VPN με την ηλεκτρονική βιβλιοθήκη του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας. Οι μελέτες που καταγράφηκαν κυμαίνονται σε χρονικό εύρος από το 2012 μέχρι και το 2020.

Λέξεις κλειδιά που χρησιμοποιήθηκαν είναι: evidenced-based, attention, awareness, cognition, cognitive, communication, executive function, language, learning, memory, perception, problem solving, rehabilitation, remediation, working memory.

Από το δείγμα εξαιρέθηκαν μελέτες που δεν έχουν εμπειρικά τεκμηριωμένα αποτελέσματα, αναφέρονταν σε παιδιατρικό δείγμα, άρθρα που δεν είχαν νευροψυχολογική/γνωστική παρέμβαση, θεωρητικά άρθρα, μελέτες περίπτωσης, φαρμακολογικές παρεμβάσεις και μελέτες των οποίων το δείγμα αποτελούνταν από ασθενείς με άλλη νευρολογική νόσο.

Ως κριτήρια ελήφθησαν οι ελεγχόμενες RCT ή Οιονεί πειραματικές μελέτες, με σχεδιασμό, ομάδα παρέμβασης και ομάδα ελέγχου. Επίσης, συμπεριελήφθησαν έρευνες στις οποίες η παρέμβαση αφορούσε στη νευροψυχολογική αποκατάσταση των ασθενών, μέρος της οποίας αποτελεί και η γνωστική αποκατάσταση.

Το είδος των παρεμβάσεων αφορούσε κατά κύριο λόγο στη χρήση ειδικών λογισμικών για αποκατάσταση νευρολογικών ασθενών με Πολλαπλή Σκλήρυνση μέσω ηλεκτρονικού υπολογιστή. Ωστόσο, συμπεριελήφθησαν και άλλα είδη παρεμβάσεων που έκαναν χρήση άλλων γνωστικών και/ή αντισταθμιστικών στρατηγικών, τεχνικής τροποποίησης ιστορίας, με χαρτί και μολύβι, με την χρήση μουσικής και/ή σε συνδυασμό με διάφορες απεικονιστικές μεθόδους.

Από την αναζήτηση που πραγματοποιήθηκε συνολικά επιλέχθηκαν προς περαιτέρω μελέτη συνολικά 18 άρθρα που πληρούσαν τα κριτήρια του σκοπού της παρούσας διπλωματικής εργασίας.

### 6.2 Συμμετέχοντες

Συνολικά έλαβαν μέρος 1.536 άτομα, εκ των οποίων, 808 εντάχθηκαν στις πειραματικές ομάδες, 708 στις ομάδες ελέγχου και 20 στις ομάδες placebo. Οι συμμετέχοντες ήταν όλοι

ενήλικες, ηλικίας 18 ετών και άνω, οι οποίοι διαγνώστηκαν με κάποιας μορφής Πολλαπλή Σκλήρυνση. Όλοι εκτιμήθηκαν νευροψυχολογικά και γνωστικά με νευροψυχολογικές/γνωστικές συστοιχίες και αυτοσυμπληρούμενα ερωτηματολόγια πριν την παρέμβαση, μετά και σε follow up αξιολόγηση.

### **6.3 Είδη Παρεμβάσεων**

#### **6.3.1 Μνήμη**

Σε μονά τυφλή τυχαιοποιημένη μελέτη, ένα συνολικό δείγμα 60 σκληρυντικών ασθενών, εξισωμένο ως προς τα χαρακτηριστικά τους, τοποθετήθηκαν σε 3 ομάδες προκειμένου να οριστεί η αποτελεσματικότητα της γνωστικής αποκατάστασης στη μνημονική λειτουργία της καθημερινής ζωής. Η πειραματική ομάδα αποτελείτο από 20 άτομα, η ομάδα ελέγχου από 20 και η ομάδα placebo αντίστοιχα από άλλα 20 άτομα. Χορηγήθηκαν οι κλίμακες EDSS, MSNQ Screening test, BRBN tests και η General Health Questionnaire (GHQ 28). Η μνήμη τους αξιολογήθηκε στη γραμμή βάσης, μετά την παρέμβαση και σε follow up μετά από 5 εβδομάδες. Η παρέμβαση γινότανε 1 ώρα τη βδομάδα, για 8 συνεχόμενες βδομάδες. Η πειραματική ομάδα έλαβε πρόγραμμα γνωστικής αποκατάστασης με εκπαίδευση σε στρατηγικές αντιστάθμισης, χρήση σε εξωτερικά και εσωτερικά βοηθήματα μνήμης και μάθησης χωρίς λάθη. Η ομάδα placebo έλαβε τεχνικές χαλάρωσης, ενώ η ομάδα ελέγχου δεν έλαβε καμία παρέμβαση. Τα αποτελέσματα υποδεικνύουν ότι τα προγράμματα αποκατάστασης έχουν θετική επίδραση στη μνήμη των ατόμων της πειραματικής ομάδας, χωρίς ωστόσο να διατηρείται η βελτίωση αυτή μετά από την πάροδο των 5 εβδομάδων (100).

Προσπάθεια διερεύνησης έγινε με τη χρήση της modified Story Memory Technique (mSMT) και τη διδαχή του πλαισίου και της νοερής απεικόνισης, με σκοπό να ενισχυθεί η μάθηση και η μνημονική ικανότητα ασθενών με Πολλαπλή Σκλήρυνση. Σε τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή μελέτη, class I, 86 ασθενείς με ΣΚΠ, εκ των οποίων οι 41 τοποθετήθηκαν στην ομάδα παρέμβασης και οι 45 στην ομάδα ελέγχου. Όλοι οι συμμετέχοντες αξιολογήθηκαν νευροψυχολογικά πριν την παρέμβαση για την εκτίμηση της μνήμης τους, αμέσως μετά την παρέμβαση και σε follow με την πάροδο 6 μηνών. Η παρέμβαση με την τεχνική της τροποποιημένης ιστορίας, έγινε 2 φορές τη εβδομάδα, είχε διάρκεια 45-60 λεπτά, για 5 εβδομάδες ενώ η ομάδα placebo δεν έλαβε καμία παρέμβαση. Τα ευρήματα δείχνουν ότι το mSMT είναι αποτελεσματικό για τη βελτίωση της μάθησης και της μνήμης στο συγκεκριμένο πληθυσμό με διάρκεια άνω των 6 μηνών (101).

Σε πρόσφατη τυχαιοποιημένη μελέτη έλαβαν μέρος 47 ασθενείς με υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα ΣΚΠ. Κατανεμήθηκαν στην ομάδα παρέμβασης, η οποία αποτελούνταν από 23

ασθενείς και στην ομάδα ελέγχου 24. Όλοι οι ασθενείς αξιολογήθηκαν με τη σύντομη μορφή BICAMS, το Stroop test, το TMT A&B και το BDI. Η παρέμβαση στην πειραματική ομάδα για τη γνωστική αποκατάσταση διήρκησε 6 εβδομάδες, με 2 συνεδρίες των 40 λεπτών ανά εβδομάδα και με τη χρήση της διαδικτυακής πλατφόρμας BrainHQ. Παρατηρήθηκε σημαντική βελτίωση στην ομάδα παρέμβασης στη λεκτική και μη λεκτική μνήμη επεισοδίων, με μικρότερη βελτίωση στην ταχύτητα ανάγνωσης, στην επιλεκτική προσοχή, στην αναστολή απόκρισης και στην οπτική προσοχή. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, μπορεί να υπάρξει βελτίωση έστω και για σύντομο χρονικό διάστημα στους συγκεκριμένους ασθενείς (102).

Διερευνήθηκε, η επίδραση της μουσικής στον εγκέφαλο και αν δύναται να ενισχύσει τις γνωστικές λειτουργίες και ειδικότερα τη λεκτική μάθηση και τη μνήμη. Η μελέτη ήταν τυφλή της class I, που με τυχαίοποιημένο τρόπο οι 54 συμμετέχοντες με υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα ΣΚΠ, τοποθετήθηκαν σε 2 ομάδες να ακούν το Rey's Auditory Verbal Learning Test, η μία μέσω ομιλίας και η άλλη μέσω τραγουδιού, με ταυτόχρονη EEG καταγραφή. Τα ευρήματα δείχνουν ότι υπάρχει ισχυρότερη ενεργοποίηση των προμετωπιαίων δικτύων κατά τη διάρκεια της μάθησης, καθώς και ότι, τα μουσικά ερεθίσματα ενισχύουν τη βαθύτερη κωδικοποίηση κατά τη διάρκεια της λεκτικής μάθησης (103).

Σε τυχαίοποιημένη μονά τυφλή μελέτη 30 ασθενείς με ΣΚΠ χωρίστηκαν σε 2 ομάδες, την ομάδα ελέγχου η οποία υπεβλήθη σε συμβατική γνωστική αποκατάσταση, 6 φορές την εβδομάδα για 8 εβδομάδες και την πειραματική ομάδα, η οποία υπεβλήθη επίσης σε συμβατική γνωστική αποκατάσταση 3 φορές τη εβδομάδα και επιπλέον άλλες 3 φορές τη εβδομάδα, για 8 εβδομάδες με τη νευρολογική μουσικοθεραπεία. Η συνεδρίες είχαν διάρκεια 60' και όλοι οι συμμετέχοντες υποβλήθηκαν στο ίδιο ποσό θεραπείας. Σκοπός, ήταν η διερεύνηση της επίδρασης της νευρολογικής μουσικοθεραπείας στη διάθεση, στα κίνητρα, στη συναισθηματική και στη γνωστική κατάστασή τους. Όλοι οι συμμετέχοντες αξιολογήθηκαν πριν την παρέμβαση και αμέσως μετά από κάθε παρέμβαση. Η νευροψυχολογική συστοιχία περιελάμβανε την BRB-N για τη εκτίμηση των γνωστικών ικανοτήτων, την MSQoL-54 για την εκτίμηση της καθημερινής λειτουργικότητάς τους, τη BDI για την διάθεση, την EAQ για τη συναισθηματική ενημερότητα. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, ωφελήθηκαν και οι δύο ομάδες από τη συμβατική γνωστική αποκατάσταση, ωστόσο, η πειραματική ομάδα είχε καλύτερα αποτελέσματα στη γνωστική λειτουργία που αφορούν στην επιλεκτική μακρόχρονη αποθήκευση, στην ανάκληση και στην καθυστερημένη ανάκληση. Επίσης, είχε καλύτερα αποτελέσματα στο συναίσθημα, στο κίνητρο, στη διάθεση και στην ποιότητα ζωής (104).

### **6.3.2 Μνήμη - Προσοχή**

Οι Lincoln et al., προσπάθησαν μέσα από τη μελέτη που διεξήγαγαν να ερευνήσουν την αποτελεσματικότητα της γνωστικής αποκατάστασης στην προσοχή και στα μνημονικά ελλείμματα (CRAMMS) ατόμων με ΣΚΠ. Αφορά σε μία τυφλή, τυχαιοποιημένη έρευνα παρατήρησης, η οποία διεξήχθη στην κοινότητα, σε 5 πόλεις της Αγγλίας και σε αντίστοιχες δομές υγείας. Το συνολικό δείγμα ήταν 449 συμμετέχοντες, ηλικίας 18-69 ετών, με διάγνωση υποτροπιάζουσας-διαλείπουσας ή προοδευτικής ΣΚΠ. Με τυχαιοποιημένο τρόπο κατανεμήθηκαν στην ομάδα παρέμβασης 245 ασθενείς που έλαβαν τη θεραπεία και 204 την ομάδα ελέγχου που δέχθηκε τη συνήθη φροντίδα. Αρχικά, έγινε αδρή αξιολόγηση προκειμένου να ελεγχθεί αν πληρούνται τα κριτήρια συμμετοχής, με τη χρήση της Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests Multiple Sclerosis, της Neuropsychological Screening Questionnaire και της Guy's Neurological Disability Scale. Κατόπιν, όσοι επιλέχθηκαν συμπλήρωσαν την Multiple Sclerosis Impact Scale 13, version 2 για την αξιολόγηση της επίδρασης της νόσου στην καθημερινή λειτουργικότητα, την General Health Questionnaire 30 για την ανίχνευση της ψυχολογικής δυσφορίας, την Everyday Memory Questionnaire για τα γνωστικά ελλείμματα στην καθημερινή ζωή και την Fatigue Severity Scale. Στη συνέχεια χορηγήθηκαν το Doors and People για τη μνήμη, το TMT A&B και το EQ-5D-5L. Η γνωστική αποκατάσταση παρέχονταν εβδομαδιαίως, για 10 συνεδρίες και περιελάμβανε στρατηγικές αποκατάστασης της προσοχής, της μνήμης και στρατηγικές βελτίωσης της κωδικοποίησης και της ανάκλησης. Επίσης, έγινε χρήση στρατηγικών αντιστάθμισης όπως εσωτερικές μνημονικές και εξωτερικές συσκευές. Οι συμμετέχοντες αξιολογήθηκαν 6 μήνες μετά την παρέμβαση και μετά από 12 μήνες σε follow up. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, δε παρατηρήθηκαν διαφορές στις γνωστικές ικανότητες, στην κόπωση ή στην απασχόληση. Το συγκεκριμένο πρόγραμμα αποκατάστασης δεν είχε μακροπρόθεσμα οφέλη σχετικά με τον αντίκτυπο της σκλήρυνσης στην ποιότητα ζωής, αλλά υπήρχαν κάποιες ενδείξεις επίδρασης στα καθημερινά προβλήματα μνήμης και στη διάθεση (105).

### **6.3.3 Προσοχή**

Οι Amato et al., προσπάθησαν μέσα από τη μελέτη που διεξήγαγαν να διερευνήσουν την αποτελεσματικότητα της χρήσης προγράμματος σε ηλεκτρονικό υπολογιστή από το σπίτι για την εκπαίδευση της προσοχής, ατόμων με ΣΚΠ. Πρόκειται για ελεγχόμενη διπλά τυφλή τυχαιοποιημένη μελέτη, της class I. Σ' αυτή έλαβαν μέρος 88 ασθενείς με υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα ΣΚΠ, οι οποίοι απέτυχαν σε περισσότερα από 2 τεστ προσοχής μιας εκτενούς νευροψυχολογικής συστοιχίας. Με τυχαίο τρόπο οι 55 εντάχθηκαν στην πειραματική ομάδα που δέχθηκε την ειδική ηλεκτρονική εκπαίδευση και οι 33 στην ομάδα με τη μη ειδική εκπαίδευση. Η παρέμβαση αποτελούνταν από συνεδρίες 1 ώρας, 2 φορές τη εβδομάδα, για 3 μήνες.



Χορηγήθηκαν οι νευροψυχολογικές δοκιμασίες της Rao's Brief Repeatable Battery (BRB), του Trail Making Test (TMT-A&B) του οπτικού ελέγχου για την ανίχνευση της επιλεκτικής προσοχής. Επιπλέον, χορηγήθηκαν η Montgomery and Asberg Depression Rating Scale (MADRS), η Fatigue Severity Scale (FSS), η Environmental Status Scale (ESS) και η Visual Analog Scale (VAS). Η εκτίμηση επαναλήφθηκε αμέσως μετά την παρέμβαση και μετά από 3 μήνες. Τα αποτελέσματα της έρευνας έδειξαν ότι η ομάδα παρέμβασης, η οποία εκπαιδεύτηκε στους επιμέρους τομείς της προσοχής ήταν σε θέση να βελτιώσει, αν και περιορισμένα, την επίδοσή της στο PASAT και στο SDMT (106).

Στη μελέτη των Cerasa et al., σκοπός ήταν η εκπαίδευση της προσοχής μέσω του προγράμματος RehaCom, ασθενών με ΣΚΠ και αντίστοιχα ελλείμματα στην προσοχή με ταυτόχρονη καταγραφή μέσω fMRI απεικόνισης. Πρόκειται για τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη μελέτη, της class I. Η πειραματική ομάδα αποτελούνταν από 12 ασθενείς και η ομάδα ελέγχου από 11. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, η εντατική γνωστική αποκατάσταση έχει επίδραση στη νευρωνική πλαστικότητα και βελτιώνει κάποια γνωστικά ελλείμματα (107).

#### **6.3.4 Προσοχή –Εργαζόμενη μνήμη**

Σε άλλη μελέτη έγινε προσπάθεια να οριστεί η επίδραση της νευροψυχολογικής αποκατάστασης στη γνωστική επίδοση ασθενών με ΣΚΠ. Πρόκειται για μια τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη μελέτη, της class I, στην οποία έλαβαν μέρος ασθενείς από την κοινότητα και διάφορα ερευνητικά κέντρα της Φιλανδίας. Ο συνολικός αριθμός των συμμετεχόντων ήταν 102 διαγνωσμένοι με υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα ΣΚΠ με υποκειμενικά και αντικειμενικά ελλείμματα προσοχής. Απ' αυτούς, με τυχαιοποιημένο τρόπο, οι 60 εντάχθηκαν στην ομάδα παρέμβασης και οι 42 στην ομάδα ελέγχου. Πραγματοποιήθηκε νευροψυχολογική αξιολόγηση και στις 2 ομάδες, στη γραμμική βάση, 3 μήνες μετά την παρέμβαση και σε follow up μετά από 6 μήνες. Τέθηκαν 3 στόχοι επίτευξης σχετικά με την προσοχή. Η πειραματική ομάδα έλαβε αποκατάσταση η οποία περιελάμβανε την εκπαίδευση της προσοχής και της εργαζόμενης μνήμης μέσω προγράμματος ηλεκτρονικού υπολογιστή. Επιπλέον, έλαβε εκπαίδευση στην ψυχοεκπαίδευση, σε στρατηγικές μάθησης και ψυχολογικής υποστήριξης, για συνεδρίες διάρκειας 60 λεπτών και για 13 συνεχόμενες εβδομάδες, ενώ η ομάδα ελέγχου δεν έλαβε καμία θεραπεία. Σύμφωνα με τα ευρήματα της παρούσας, η νευροψυχολογική αποκατάσταση φαίνεται ότι δε βελτιώνει τη γνωστική επίδοση αλλά την αντίληψη των ελλειμμάτων μεταξύ των δύο ομάδων, σε χρονική στιγμή αμέσως μετά και 6 μήνες από την παρέμβαση (108).

### **6.3.5 Ταχύτητα Επεξεργασίας**

Στη διπλά τυφλή, ελεγχόμενη και τυχαιοποιημένη μελέτη της class II, οι Hancock et al., μελέτησαν την επίδραση της γνωστικής αποκατάστασης, με τη χρήση ηλεκτρονικού υπολογιστή και τη βελτίωση στην ταχύτητα επεξεργασίας και στην εργαζόμενη μνήμη. Οι συμμετέχοντες με τυχαίο τρόπο εντάχθηκαν οι 15 στην ομάδα που δέχθηκε τη θεραπεία και οι 15 σε «δίκην» θεραπεία για διάρκεια 6 εβδομάδων. Η ομάδα παρέμβασης εμφάνισε βελτίωση στην ταχύτητα επεξεργασίας και στην προσοχή (109).

### **6.3.6 Πολλαπλά Γνωστικά Πεδία**

Ο στόχος της έρευνας των Brissart et al., ήταν η αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της γνωστικής αποκατάστασης στους ασθενείς με ΣΚΠ με τη χρήση του προγράμματος ProCogSEP. Η μελέτη ήταν διπλά τυφλή, τυχαιοποιημένη και το δείγμα ελήφθη από 4 πανεπιστημιακά κέντρα της Γαλλίας. Το σύνολο των συμμετεχόντων ήταν 128 ασθενείς με ΣΚΠ και με ήπια έως σοβαρή γνωστική δυσλειτουργία, ηλικίας 18-60 3ετών. Με τυχαιοποιημένο τρόπο, οι 64 εντάχθηκαν στο πρόγραμμα αποκατάστασης με τη χρήση του ProCogSEP και οι υπόλοιποι 64 στην ομάδα ελέγχου. Όλοι οι συμμετέχοντες υπεβλήθησαν σε πλήρη νευροψυχολογικό έλεγχο πριν και μετά την παρέμβαση. Οι συνεδρίες ήταν συνολικά 13, ομαδικές 3-5 ατόμων, για χρονική περίοδο διάρκειας άνω των 6 μηνών, περιείχε ψυχοεκπαιδευτικές συμβουλές και γνωστικές ασκήσεις. Η ομάδα που δέχθηκε την παρέμβαση μέσω του ProCogSEP επέδειξε βελτίωση στη λεκτική μάθηση και στην εργαζόμενη μνήμη, ενώ δεν παρατηρήθηκε καμία διαφορά μεταξύ των ομάδων που αφορά σε αλλαγές στην ποιότητα της ζωής τους (110).

Σε άλλη τυχαιοποιημένη, μονά τυφλή έρευνα, της class I, έγινε προσπάθεια διερεύνησης της αποτελεσματικότητας της παρέμβασης με τη χρήση Ηλεκτρονικού Υπολογιστή στην αποκατάσταση της μνήμης, της προσοχής και της επίλυσης προβλημάτων ασθενών με ΣΚΠ (Memory, Attention, and Problem Solving Skills for Persons with Multiple Sclerosis MAPSS-MS). Το συνολικό δείγμα της έρευνας αποτελούνταν από 61 άτομα, εκ των οποίων τα 34 αποτέλεσαν την ομάδα που δέχθηκε την παρέμβαση και τα 27 την ομάδα ελέγχου, η οποία δε δέχθηκε καμία παρέμβαση. Όλοι οι συμμετέχοντες εκτιμήθηκαν γνωστικά με τη σύντομη συστοιχία (MACFIMS) και την παράλληλη χορήγηση εργαλείων αυτοαναφοράς (όπως της αυτό-αποτελεσματικότητας για τον έλεγχο της ΣΚΠ και της επάρκειας στην καθημερινή λειτουργικότητα). Η αξιολόγηση πραγματοποιήθηκε στη γραμμική βάση, μετά από 2 μήνες και 5 μήνες. Η παρέμβαση συνίστατο στα επιμέρους χαρακτηριστικά: στη χρήση γνωστικών αντισταθμιστικών στρατηγικών αποτελεσματικότητας και στη χρήση του προγράμματος MAPSS-MS από τον υπολογιστή για τη γνωστική αποκατάσταση. Το πρόγραμμα παρέμβασης ήταν διάρκειας 8 εβδομάδων, διάρκειας τουλάχιστον 45 λεπτών, 4 φορές ανά εβδομάδα στο σπίτι

τους, Σύμφωνα με τα ευρήματα της έρευνας η χρήση του MAPSS-MS στα άτομα με ΣΚΠ βοηθά να αναπτύξουν αντισταθμιστικές στρατηγικές προκειμένου να διαχειριστούν τα γνωστικά τους ελλείμματα (111)

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η διερεύνηση της αποτελεσματικότητας της γνωστικής αποκατάστασης στη γνωστική και εκτελεστική διαχείριση, στην ψυχολογία και στις πτυχές που σχετίζονται με την ποιότητα της ζωής στους σκληρυντικούς ασθενείς. Είναι μια τυχαίοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη, της class II, σε συνολικά 120 συμμετέχοντες, οι οποίοι τυχαίοποιημένα τοποθετήθηκαν 60 στην πειραματική και 60 στην ομάδα ελέγχου. Και οι δύο ομάδες αξιολογήθηκαν νευροψυχολογικά και πήραν μέρος σε πολυεπιστημονική αποκατάσταση για τη ΣΚΠ διάρκειας 4 εβδομάδων. Η πειραματική ομάδα έλαβε επιπλέον ομαδικές και ατομικές συνεδρίες γνωστικής αποκατάστασης με σκοπό τη θέσπιση κλίμακας επίτευξης στόχων για την αντιμετώπιση των γνωστικών προκλήσεων. Επιπλέον, 2 φορές την εβδομάδα για 3 μήνες δεχόταν τηλεφωνικές συνεδρίες για την επίτευξη των ατομικών στόχων τους. Τα αποτελέσματα υποδεικνύουν ότι η πολυεπίπεδη γνωστική αποκατάσταση μπορεί να βελτιώσει την ψυχολογική ευζωία και πτυχές της ποιότητας ζωής τους (112).

Οι Messinis et al., μελέτησαν την αποτελεσματικότητα της γνωστικής αποκατάστασης σε σκληρυντικούς ασθενείς με υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα μορφή μέσω ηλεκτρονικού υπολογιστή, σε παρέμβαση διάρκειας 10 εβδομάδων, 2 φορές ανά εβδομάδα, για περίπου 1 ώρα. Πρόκειται για μια τυχαίοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη, με συμμετοχή ασθενών από διάφορες δομές υγείας και συλλόγους ατόμων με ΣΚΠ ανά την Ελλάδα. Το συνολικό δείγμα αποτελούνταν από 58 συμμετέχοντες με υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα σκλήρυνση και ήπια έως σοβαρά αναφερόμενα προβλήματα. Με τυχαίο τρόπο τοποθετήθηκαν οι 32 στην ομάδα παρέμβασης και οι 26 ασθενείς στην ομάδα ελέγχου. Η αποκατάσταση υλοποιήθηκε με τη χρήση του λογισμικού Γνωστικής Αποκατάστασης RehaCom, με έμφαση στη μνήμη επεισοδίων, στην ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών, στην προσοχή και στις εκτελεστικές λειτουργίες. Όλοι οι ασθενείς μετά την αρχική αξιολόγηση, εξετάστηκαν και με την ηλεκτρονική νευρογνωστική κλίμακα αξιολόγησης CNSVS και την Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence WASI. Επιπροσθέτως, χορηγήθηκε πριν την παρέμβαση πλήρης νευροψυχολογική συστοιχία, ομοίως και μετά την παρέμβαση, καθώς και σε follow up μετά από 6 μήνες. Η ομάδα παρέμβασης βελτιώθηκε σημαντικά στη λεκτική και στην οπτικοχωρική μνήμη επεισοδίων, στην ταχύτητα επεξεργασίας, στην προσοχή και στις εκτελεστικές λειτουργίες. Η βελτίωση διατηρήθηκε και στην επανεξέταση που ακολούθησε μετά από 6 μήνες (113).

Σε τυχαίοποιημένη, μη τυφλή έρευνα που διεξήχθη στην Ισπανία, έγινε προσπάθεια να καθοριστεί η ύπαρξη αποτελεσματικότητας του προγράμματος REHACOP στη γνωστική βελτίωση ασθενών με ΣΚΠ. Από τους 42 ασθενείς, με τυχαίο τρόπο, οι 21 κατανεμήθηκαν στην

ομάδα που δέχθηκε θεραπεία μέσω του προγράμματος και οι 21 στην ομάδα ελέγχου. Οι ασθενείς αξιολογήθηκαν νευροψυχολογικά πριν την παρέμβαση και 3 μήνες μετά απ' αυτή. Το REHACOP βασίζεται στις αρχές της επανόρθωσης, αντιστάθμισης και βελτίωσης, με τη χρήση 300 έργων με χαρτί και μολύβι και στοχεύει στη βελτίωση της προσοχής, της μάθησης και της μνήμης, της γλώσσας, των εκτελεστικών λειτουργιών, της ταχύτητας επεξεργασίας και της κοινωνικής νόησης. Σημαντικά εμφανίζονται τα αποτελέσματα, καθώς η ομάδα παρέμβασης επέδειξε σημαντική βελτίωση σε ποικίλους γνωστικούς τομείς (114).

Στη διπλά τυφλή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη μελέτη των Davarani et al., έγινε προσπάθεια βελτίωσης των γνωστικών λειτουργιών της προσοχής, του ελέγχου απόκρισης, της ταχύτητας επεξεργασίας, της μνήμης εργασίας, των οπτικοχωρικών δεξιοτήτων, των λεκτικών και μη λεκτικών εκτελεστικών λειτουργιών, με τη χρήση του λογισμικού RehaCom μέσω ηλεκτρονικού υπολογιστή. Το δείγμα αποτελούνταν από 60 ασθενείς με ΣΚΠ, οι οποίοι με τυχαιοποιημένο τρόπο χωρίστηκαν σε ομάδα παρέμβασης 30 ατόμων και ομάδα ελέγχου επίσης 30 ατόμων. Και οι δύο ομάδες αξιολογήθηκαν γνωστικά με τη χρήση των Integrated Auditory Visual-2 (IVA-2) για την προσοχή και τον έλεγχο της απόκρισης, το Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT) για τη μνήμη εργασίας, το Symbol Digit Modalities Test (SDMT) για την ταχύτητα επεξεργασίας, το Judgment of Line Orientation (JLO) για τις οπτικοχωρικές ικανότητες και το Delis-Kaplan Executive Function System (D-KEFS) για την εκτίμηση των λεκτικών και μη λεκτικών εκτελεστικών λειτουργιών. Η ομάδα ελέγχου δε δέχτηκε καμία παρέμβαση, αντ' αυτού η ομάδα παρέμβασης δέχθηκε τη θεραπευτική παρέμβαση με τη χρήση του RehaCom για 5 εβδομάδες, σε 2 συνεδρίες των 60 λεπτών ανά εβδομάδα. Όλοι οι ασθενείς εκτιμήθηκαν γνωστικά σε 5 εβδομάδες αμέσως μετά την παρέμβαση και σε 10 εβδομάδες σε follow up. Τα αποτελέσματα της παρέμβασης με τη θεραπευτική χρήση του RehaCom φαίνεται ότι βελτιώνουν σημαντικά τις γνωστικές δυσλειτουργίες των ασθενών με ΣΚΠ, αποτέλεσμα το οποίο παραμένει και μετά την πάροδο των 10 εβδομάδων (115).

Σε διεξαγωγή μελέτης αποκλειστικά σε ασθενείς με δευτεροπαθώς προϊούσα ΣΚΠ, ο σκοπός ήταν η διερεύνηση της δυνατότητας γνωστικής αποκατάστασης με τη χρήση του λογισμικού RehaCom. Πρόκειται για τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη, οιονεί μελέτη που διεξήχθη σε νευρολογικές κλινικές διαφορετικών περιοχών. Το συνολικό δείγμα αποτελούνταν από 36 ασθενείς με δευτεροπαθώς προϊούσα ΣΚΠ οι οποίοι τυχαιοποιημένα κατανεμήθηκαν οι 19 στην ομάδα παρέμβασης και οι 17 στην ομάδα ελέγχου. Όλοι οι ασθενείς αξιολογήθηκαν αρχικά με την CNSVS, την Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence WASI, την Cognitive Reserve Index questionnaire (CRIq). Επιπροσθέτως, χορηγήθηκαν πριν την παρέμβαση η Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS) συστοιχία, η (BDI-FS), η (MFIS), η (EuroQol EQ-5D) και η (VAS). Η ομάδα της παρέμβασης, ακολούθησε 24 εξατομικευμένες

θεραπευτικές συνεδρίες 45 λεπτών, για περίπου 8 εβδομάδες με τη χορήγηση του RehaCom από το σπίτι με τη βοήθεια του φροντιστή τους, ενώ η ομάδα ελέγχου έλαβε τις συνήθεις θεραπείες. Σύμφωνα, με τα αποτελέσματα της παρέμβασης, παρατηρήθηκε βελτίωση στη λεκτική μάθηση, στην οπτικοχωρική μνήμη και στην ταχύτητα επεξεργασίας στην ομάδα παρέμβασης σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Βελτίωση υπέρ της ομάδας παρέμβασης παρατηρήθηκε στα σωματικά και ψυχοκοινωνικά, στην κατάθλιψη και στην ποιότητα ζωής (116).

#### **6.4 Συζήτηση**

Παρόλο που μέχρι σήμερα τα ευρήματα σχετικά με την αποτελεσματικότητα της γνωστικής αποκατάστασης είναι αντικρουόμενα, ωστόσο, υπάρχουν ενθαρρυντικές μελέτες που τεκμηριώνουν την αποτελεσματικότητα των σύγχρονων μελετών.

Στην παρούσα βιβλιογραφική ανασκόπηση, παρατέθηκαν συνολικά 18 έρευνες προς μελέτη. Οι 5 από αυτές αφορούσαν αποκλειστικά την αποκατάσταση της μνήμης, ήταν όλες τυχαιοποιημένες, με πειραματική και ομάδα ελέγχου, εκ των οποίων οι 3 ήταν μονά τυφλές, 1 διπλά τυφλή και 1 διερευνητική. Το πρόγραμμα της γνωστικής αποκατάστασης περιελάμβανε εκπαίδευση στη χρήση γνωστικών στρατηγικών αντιστάθμισης, ειδικό λογισμικό ηλεκτρονικής εκπαίδευσης, μουσικοθεραπεία και τροποποίηση ιστορίας. Στις 3 από τις 4 μελέτες, τα αποτελέσματα διατηρήθηκαν και μετά την παρέμβαση, ενώ στην παρέμβαση με τη μουσικοθεραπεία, εκτός από τη γνωστική βελτίωση υπήρξε βελτίωση και στο συναίσθημα, στο κίνητρο, στη διάθεση και στην ποιότητα ζωής. Επιπροσθέτως, αναδείχθηκε η αποτελεσματικότητα της μουσικής στη μάθηση και στη μνημονική λειτουργία, γεγονός το οποίο επιβεβαιώνεται ερευνητικά και με την παράλληλη καταγραφή ηλεκτροεγκεφαλογραφήματος (EEG). Τα ευρήματα αυτά, συνάδουν με τα ευρήματα της μελέτης των Haslam et al., που τονίζουν την ιδιαίτερη συμβολή της φύσης του τραγουδιού στη διευκόλυνση της μνήμης σε άτομα με μνημονικά προβλήματα. Λόγω της ακρίβειας που παρατηρείται στις μνημονικές επιδόσεις με τη χρήση της μουσικής, προτείνεται ως εναλλακτική προσέγγιση στην αποκατάσταση (117). Η βελτίωση στη λεκτική και μη λεκτική μνήμη επεισοδίων στους ασθενείς με Πολλαπλή Σκλήρυνση που συνάγεται από τα προαναφερθέντα, συνάδει με τα ευρήματα της συστηματικής ανασκόπησης από την Cochrane που αφορά στη γνωστική αποκατάσταση της μνήμης (99).

Στο πεδίο της έρευνας που αφορά στην αποκατάσταση ταυτοχρόνως της μνήμης και της προσοχής, αξιολογήθηκαν 2 μελέτες. Πρόκειται για 2 τυχαιοποιημένες μελέτες, με πειραματικές και ομάδες ελέγχου, η πρώτη με μεγάλο δείγμα, ενώ η δεύτερη μία διπλά τυφλή μελέτη, της class I. Οι παρεμβάσεις αφορούσαν στην αποκατάσταση της προσοχής και της μνήμης, είτε με την εκμάθηση στρατηγικών, είτε με την ενίσχυση της αποτελεσματικότητας με αντισταθμιστικές τεχνικές ή εναλλακτικά με τη χρήση προγράμματος ηλεκτρονικού υπολογιστή. Ωστόσο, τα

αποτελέσματα ήταν διττά καθώς όπως αποδείχθηκε η εκπαίδευση στη χρήση στρατηγικών από μόνη της δεν επέδειξε τα αναμενόμενα αποτελέσματα, αντ' αυτού η παρέμβαση με την ενίσχυση της αποτελεσματικότητας και τη χρήση ηλεκτρονικού υπολογιστή είχε σημαντικά οφέλη, τα οποία είχαν διάρκεια με την πάροδο του χρόνου.

Στην αξιολόγηση αμιγώς της προσοχής, μελετήθηκαν 2 έρευνες που αφορούν σε αυτή τη γνωστική ικανότητα. Αφορούν σε διπλά τυφλές, τυχαιοποιημένες μελέτες, με πειραματική ομάδα και ομάδα ελέγχου, της class I. Η αποκατάσταση έγινε μέσω ηλεκτρονικού υπολογιστή και ειδικής εκπαίδευσης και η άλλη με τη χρήση του λογισμικού γνωστικής αποκατάστασης RehaCom με ταυτόχρονη καταγραφή λειτουργικής Μαγνητικής Τομογραφίας fMRI. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η εντατική εξάσκηση μπορεί να βελτιώσει την αποτελεσματικότητα σε έργα προσοχής, εύρημα το οποίο υποστηρίζεται και από την αύξηση της νευροπλαστικότητας που παρατηρείται σε εγκεφαλικές δομές. Τα παρόντα, συνάδουν με τη μεταανάλυση των Stoodley et al., η οποία ανέδειξε την παρουσία λειτουργικής αναδιοργάνωσης σε συγκεκριμένες εγκεφαλικές περιοχές και νευρωνικά δίκτυα, τα οποία ενεργοποιούνται ξεχωριστά σε κάθε γνωστική λειτουργία (118). Σύμφωνα με τα προαναφερθέντα είναι και τα αποτελέσματα μελετών με MRI, στα οποία παρατίθενται δεδομένα αντισταθμιστικής επαναδιοργάνωσης και προσαρμοστικών αλλαγών των νευρωνικών δικτύων (48).

Σε τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη μελέτη, της class I, που σκοπός της ήταν η ενίσχυση της προσοχής και της εργαζόμενης μνήμης, μέσω ολιστικής νευροψυχολογικής αποκατάστασης αποδείχθηκε ότι αυτή δε βελτιώνει τη γνωστική επίδοση αλλά την αντίληψη των ελλειμμάτων. Ενώ, σε 1 διπλά τυφλή, ελεγχόμενη και τυχαιοποιημένη μελέτη, της class II, για την ενίσχυση της προσοχής και της ταχύτητας επεξεργασίας μέσω ηλεκτρονικού υπολογιστή, η ομάδα παρέμβασης είχε καλύτερη επίδοση από την ομάδα ελέγχου.

Συνολικά 7 έρευνες, όλες τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες, με ομάδες παρέμβασης και ομάδες ελέγχου, εκ' των οποίων οι 2 ανήκουν στην class I, 2 είναι διπλά τυφλές, 1 μονά τυφλή, 1 μη τυφλή και 1 μη καθορισμένη, αποτελούν μία συστάδα μελετών με πολυεπίπεδα και ποικίλα αποτελέσματα. Συγκεκριμένα, στις 5 από τις 7 μελέτες το κύριο μέσω αποκατάστασης ήταν ο ηλεκτρονικός υπολογιστής με τη χρήση ειδικών λογισμικών προγραμμάτων γνωστικής αποκατάστασης. Η μία εκτός από την εκπαίδευση με τη χρήση ηλεκτρονικού υπολογιστή παρείχε στην ομάδα παρέμβασης και γνωστικές αντισταθμιστικές στρατηγικές. Αποκατάσταση με τη χρήση της μεθόδου «χαρτί-μολύβι» έκανε μία απ' αυτές, ενώ μία δεύτερη παρείχε εκτός από την πολυεπιστημονική αποκατάσταση, επιπλέον ομαδικές και ατομικές συνεδρίες για τη θέσπιση στόχων προς επίτευξη, καθώς και τηλεφωνικές συνεδρίες 2 φορές τη βδομάδα για 3 μήνες.

Σύμφωνα με τα αθροιστικά αποτελέσματα της γνωστικής παρέμβασης, βελτίωση παρατηρήθηκε σε ποικίλους τομείς και στις 7 υπό μελέτη έρευνες. Ειδικότερα, η χρήση του

RehaCom που έγινε στις 3 από τις 7, βελτίωσε τις λειτουργίες της προσοχής, της ταχύτητας επεξεργασίας, της λεκτικής μάθησης και της οπτικοχωρικής ικανότητας, αποτελέσματα τα οποία διατηρήθηκαν και μετά το πέρας της παρέμβασης. Στην έρευνα που η αποκατάσταση έγινε με τη χρήση του ProCogSEP, κατέδειξε ότι τα άτομα που δέχθηκαν την παρέμβαση εμφάνισαν βελτίωση στη λεκτική μάθηση και στην εργαζόμενη μνήμη. Ωστόσο, δεν υπήρξε βελτίωση μεταξύ της πειραματικής ομάδας που έκανε αποκατάσταση με τη χρήση ηλεκτρονικού υπολογιστή και της ομάδας ελέγχου που δέχθηκε ψυχοεκπαιδευτικές συμβουλές και γνωστικές ασκήσεις, που αφορούν σε αλλαγές της ποιότητας ζωής τους. Η χρήση γνωστικών αντισταθμιστικών στρατηγικών συνδυαστικά με το πρόγραμμα MAPSS-MS από τον υπολογιστή, στο δείγμα που εξετάστηκε, επέδειξε αποτελεσματικότητα στην ανάπτυξη αντισταθμιστικών στρατηγικών προκειμένου αυτοί να διαχειριστούν τα γνωστικά τους ελλείμματα. Τέλος, η αποκατάσταση με το μη ηλεκτρονικό πρόγραμμα REHACOP, το οποίο κάνει χρήση γνωστικής αποκατάστασης με τον κλασσικό τρόπο αποκατάστασης (χαρτί-μολύβι), εμφάνισε βελτίωση στην ταχύτητα επεξεργασίας, στην εργαζόμενη μνήμη, στις εκτελεστικές λειτουργίες και στη λεκτική μνήμη.

Η αποτελεσματικότητα της γνωστικής αποκατάστασης έχει προσελκύσει το ενδιαφέρον των μελετητών και σε συνδυασμό με την ταυτόχρονη μελέτη του φαινομένου με τεχνικές νευροαπεικόνισης. Η χρήση της λειτουργικής μαγνητικής τομογραφίας (fMRI) σε κατάσταση ηρεμίας και κατά την εκτέλεση γνωστικών έργων επιβεβαιώνει τη νευροπλαστικότητα και τη δυνατότητα αλλαγών των εγκεφάλων ασθενών με ΣΚΠ (119). Ειδικότερα, οι Mattioli et al., με τη χρήση του fMRI παρατήρησαν αλλαγή στη λειτουργία του οπίσθιου φλοιού του προσαγωγείου, του ραχιαίου προμετωπιαίου φλοιού και του προσφηνοειδούς λοβίου (120). Επιπροσθέτως, η δραστηριότητα του εγκεφάλου στην παρεγκεφαλίδα ασθενών με ΣΚΠ και γνωστικά ελλείμματα, αυξήθηκε με πρόγραμμα γνωστικής αποκατάστασης (121).

Εμφανές καθίσταται από την προηγούμενη παράθεση των μελετών, η σημαντική θέση της τεχνολογίας στη γνωστική αποκατάσταση της ΣΚΠ σήμερα. Οι ομάδες των Mäntynen, Vilou, Stuijbergen, εκτός από τη χρήση αντισταθμιστικών τεχνικών δέχθηκαν και παρέμβαση μέσω προγράμματος ηλεκτρονικού υπολογιστή επιδεικνύοντας γνωστική βελτίωση. Ομοίως και, οι μελέτες Hancock, Brissart, Messinis, Naeeni Davarani, που βασίστηκαν αμιγώς σε θεραπευτικά πρωτόκολλα με τη χρήση ειδικών λογισμικών μέσω ηλεκτρονικού υπολογιστή.

Τα αποτελέσματα των δεδομένων αυτών επιβεβαιώνονται από τη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση των Dardiotis et al., στην οποία έγινε προσπάθεια ποσοτικοποίησης των δεδομένων που αφορούν στην αποτελεσματικότητά τους. Αποκαλύπτουν τη στατιστικά σημαντική επίδραση της γνωστικής αποκατάστασης με τη χρήση εξειδικευμένων προγραμμάτων

και τη χρήση ηλεκτρονικού υπολογιστή στον τομέα της μνήμης καθώς και τη σημαντική συνδρομή τους στους σκληρυντικούς ασθενείς με γνωστική έκπτωση (122)(115).

Η ματιά των ερευνητών στρέφεται σήμερα στη χρήση του επαναλαμβανόμενου διακρανιακού μαγνητικού ερεθισμού (rTMS) για την ανακούφιση των γνωστικών δυσκολιών ασθενών με ΣΚΠ. Πρόσφατες πληροφορίες και ευρήματα παρατίθενται για την αποτελεσματικότητα της χρήσης του, η οποία λόγω έλλειψης αποτελεσματικών φαρμακολογικών θεραπειών, προτείνεται μαζί με άλλες μη φαρμακολογικές παρεμβάσεις όπως η γνωστική αποκατάσταση (123) .

Επιπροσθέτως, σύμφωνα με τους Nasios et al., η αντιμετώπιση της ΣΚΠ θέτει ως άμεση ανάγκη την υιοθέτηση διαφόρων αναδυόμενων βιοδεικτών μεταξύ των οποίων και η γνωστική έκπτωση, ώστε να συνδράμουν στη λήψη αποφάσεων, στην καλύτερη διαχείριση, στις έγκυρες διαγνώσεις, προγνώσεις, προβλέψεις, στο αποτέλεσμα ειδικών θεραπειών, στην παρακολούθηση της πορείας της νόσου και πιθανώς ακόμη και στην πρόληψη σε πληθυσμούς υψηλού κινδύνου (124).

### **6.5 Συμπεράσματα**

Οι ηλεκτρονικοί υπολογιστές τα τελευταία χρόνια χρησιμοποιούνται ευρέως για την γνωστική αποκατάσταση ασθενειών που αφορούν στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα, όπως μετά από εγκεφαλική ή κρανιοεγκεφαλική κάκωση (125). Η συμβολή της τεχνολογίας και της χρήσης των υπολογιστών στις ιατρικές επιστήμες δε συνδράμει μόνο στον τομέα της αποκατάστασης αλλά και στη διαδικασία της αξιολόγησης που προηγείται χρονικά. Η Central Nervous System Vital Signs (CNS VS) μια ηλεκτρονική συστοιχία, απεδείχθη ότι είναι ευαίσθητη στην ανίχνευση γνωστικής έκπτωσης τόσο σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα όσο και σε δευτεροπαθώς-προϊούσα μορφή ΣΚΠ, κυρίως στη μνήμη επεισοδίων, στις εκτελεστικές λειτουργίες και στην ταχύτητα επεξεργασίας των πληροφοριών (89). Ωστόσο, παρά τα πολλά οφέλη της χρήσης των ηλεκτρονικών υπολογιστών δεν πρέπει να αγνοούμε και την αποτελεσματικότητα του «παραδοσιακού» τρόπου γνωστικής και νευροψυχολογικής αποκατάστασης.

Η εκτίμηση των γνωστικών ελλειμμάτων στους ασθενείς με ΣΚΠ χρειάζεται τη συνεργασία ειδικών με διαφορετικά υπόβαθρα (νευρολόγους, νευροψυχολόγους, ακτινολόγους, νευροεπιστήμονες) για την πρώιμη αναγνώρισή τους και τη βοήθεια στις αποφάσεις για τη θεραπεία.

### **Συνοψίζοντας.....**

Τα ευρήματα αυτά ενθαρρύνουν την επιπλέον προώθηση της χρήσης παρεμβάσεων γνωστικής αποκατάστασης. Βέβαια μένει να απαντηθούν ερωτήματα που αφορούν σε θέματα



όπως πόσος χρόνος είναι ικανοποιητικός για να επέλθει το όφελος ή πόσο συχνά θα πρέπει ένας ασθενής να εξασκείται εφόσον είμαστε αντιμέτωποι με μια χρόνια ασθένεια.

Καθίσταται επιτακτική η ανάγκη ανάπτυξης έγκυρων γνωστικών και ουδέτερα πολιτισμικών εργαλείων, ώστε η χρήση τους να είναι εύκολη σε διαφορετικούς πολιτισμούς και χώρες, αφενός για να διευκολύνει τους κλινικούς στην καλύτερη αξιολόγηση και παρέμβαση, αφετέρου για την πιο εύκολη χρήση τους από τους ασθενείς.

Τα δεδομένα ακόμη δεν παρέχουν πλήρη και σαφή εικόνα καθώς υφίστανται ερευνητικοί περιορισμοί στη διεξαγωγή των μελετών. Αναγνωρίζουμε ότι σημαντική παράμετρος κάθε φορά είναι η επαρκής και ισόποση κατανομή του δείγματος, καθώς και η ομοιογένεια όσον αφορά στις μορφές της νόσου.

Καθίσταται συνεπώς αναγκαία η διεξαγωγή καλά σχεδιασμένων μελετών για τους ασθενείς με ΣΚΠ, με διαφορετικές τεχνικές από διάφορα πεδία για να φωτίσουν περισσότερο τις συσχετίσεις μεταξύ της διαφορετικότητας των γνωστικών τομέων, της διάρκειας της παρέμβασης, το είδος της σκλήρυνσης.

Τέλος, οι ασθενείς με τη βοήθεια των γιατρών τους, καθώς και με γνωστική αποκατάσταση, άσκηση, ψυχοθεραπεία και εκπαιδευτικά προγράμματα, θα αντιμετωπίσουν αποτελεσματικότερα τα γνωστικά συμπτώματα.\_

## BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ

1. Gomes M da M, Engelhardt E. Jean-Martin Charcot, father of modern neurology: An homage 120 years after his death. *Arq Neuropsiquiatr*. 2013 [cited 2021 Apr 11];71(10):815–7. Available from: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0004-282X2013001100815&lng=en&nrm=iso&tlng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-282X2013001100815&lng=en&nrm=iso&tlng=en)
2. Longo DL, Reich DS, Lucchinetti CF, Calabresi PA. Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2018;378:169–80.
3. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. Vol. 372, *The Lancet*. Elsevier B.V.; 2008. p. 1502–17.
4. The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders Clinical descriptions and diagnostic guidelines World Health Organization.
5. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 2013 May 22 [cited 2021 Jul 17]; Available from: <https://psychiatryonline.org/doi/book/10.1176/appi.books.9780890425596>
6. Mapping multiple sclerosis around the world key epidemiology findings Atlas of MS 3 rd edition. 2020 [cited 2021 Apr 13]. Available from: [www.atlasofms.org](http://www.atlasofms.org)
7. Walton C, King R, Rechtman L, Kaye W, Leray E, Marrie RA, et al. Rising prevalence of multiple sclerosis worldwide: Insights from the Atlas of MS, third edition. *Mult Scler J*. 2020 Dec 1 [cited 2021 May 25];26(14):1816–21. Available from: <https://doi.org/10.1177/1352458520970841>
8. Ascherio A, Munger KL. Epidemiology of Multiple Sclerosis: From Risk Factors to Prevention--An Update. Vol. 36, *Seminars in Neurology*. Thieme Medical Publishers, Inc.; 2016 [cited 2021 May 10]. p. 103–14. Available from: <http://www.thieme-connect.com/products/ejournals/html/10.1055/s-0036-1579693>
9. Atlas of MS 2020 | MS International Federation. [cited 2021 May 25]. Available from: <https://www.msif.org/resource/atlas-of-ms-2020/>
10. Schoenberg MR, Glenn Scott J. *The Little Black Book of Neuropsychology: A Syndrome-Based Approach*. 2011.
11. Milo R, Kahana E. Multiple sclerosis: Geoepidemiology, genetics and the environment. *Autoimmun Rev*. 2009;9:A387–94.
12. Nourbakhsh B, Mowry EM. Multiple sclerosis risk factors and pathogenesis. *Contin Lifelong Learn Neurol*. 2019 Jun 1 [cited 2021 Jul 10];25(3):596–610. Available from: [https://journals.lww.com/continuum/Fulltext/2019/06000/Multiple\\_Sclerosis\\_Risk\\_Factors\\_and\\_Pathogenesis.4.aspx](https://journals.lww.com/continuum/Fulltext/2019/06000/Multiple_Sclerosis_Risk_Factors_and_Pathogenesis.4.aspx)

13. Olsson T, Barcellos LF, Alfredsson L. Interactions between genetic, lifestyle and environmental risk factors for multiple sclerosis. Vol. 13, *Nature Reviews Neurology*. Nature Publishing Group; 2016 [cited 2021 May 11]. p. 26–36. Available from: <https://www.nature.com/articles/nrneuro.2016.187>
14. Baranzini SE, Oksenberg JR. The Genetics of Multiple Sclerosis: From 0 to 200 in 50 Years. Vol. 33, *Trends in Genetics*. Elsevier Ltd; 2017. p. 960–70.
15. Marrie RA. Environmental risk factors in multiple sclerosis aetiology. Vol. 3, *Lancet Neurology*. Elsevier; 2004. p. 709–18.
16. Kurtzke JF. Epidemiologic evidence for multiple sclerosis as an infection. Vol. 6, *Clinical Microbiology Reviews*. 1993 [cited 2021 May 15]. p. 382–427. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmid/8269393/?tool=EBI>
17. Nourbakhsh B, Mowry EM. Multiple Sclerosis Risk Factors and Pathogenesis. *Continuum (Minneapolis, Minn)*. 2019 Jun 1 [cited 2021 Jul 16];25(3):596–610. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31162307/>
18. Milo R, Kahana E. Multiple sclerosis: Geoepidemiology, genetics and the environment. Vol. 9, *Autoimmunity Reviews*. Elsevier; 2010. p. A387–94.
19. Kurtzke JF. Clinical definition for multiple sclerosis treatment trials. *Ann Neurol*. 1994 Jan 1 [cited 2021 Apr 13];36(S1):S73–9. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/ana.410360717>
20. Hedström AK, Olsson T, Alfredsson L. High body mass index before age 20 is associated with increased risk for multiple sclerosis in both men and women. *Mult Scler J*. 2012 Feb 10 [cited 2021 May 16];18(9):1334–6. Available from: <http://www.scb.se>
21. Hedström AK, Bomfim IL, Barcellos L, Gianfrancesco M, Schaefer C, Kockum I, et al. Interaction between adolescent obesity and HLA risk genes in the etiology of multiple sclerosis. *Neurology*. 2014 Mar 11 [cited 2021 May 16];82(10):865–72. Available from: <https://n.neurology.org/content/82/10/865>
22. Nourbakhsh B, Mowry EM. Multiple sclerosis risk factors and pathogenesis. Vol. 25, *CONTINUUM Lifelong Learning in Neurology*. Lippincott Williams and Wilkins; 2019 [cited 2021 May 13]. p. 596–610. Available from: [https://journals.lww.com/continuum/Fulltext/2019/06000/Multiple\\_Sclerosis\\_Risk\\_Factors\\_and\\_Pathogenesis.4.aspx](https://journals.lww.com/continuum/Fulltext/2019/06000/Multiple_Sclerosis_Risk_Factors_and_Pathogenesis.4.aspx)
23. Hedström AK, Bäärnhielm M, Olsson T, Alfredsson L. Exposure to environmental tobacco smoke is associated with increased risk for multiple sclerosis. *Mult Scler J*. 2011 Mar 3 [cited 2021 May 23];17(7):788–93. Available from: [https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/1352458511399610?casa\\_token=Q3h1UX1](https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/1352458511399610?casa_token=Q3h1UX1)

xc40AAAAA%3Axob4Xw4VzKpMyiwUfkG8bSOJoIOVHxs4PekK-  
Mp9ypOMDaaCufcadvhG0Do6y6U-aD9rH\_muVio93w

24. Munger KL, Levin LI, Hollis BW, Howard NS, Ascherio A. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *J Am Med Assoc*. 2006 Dec 20 [cited 2021 Jun 26];296(23):2832–8. Available from: <https://jamanetwork.com/>
25. Kampman MT, Brustad M. Vitamin D: A candidate for the environmental effect in multiple sclerosis - Observations from Norway. Vol. 30, *Neuroepidemiology*. Karger Publishers; 2008 [cited 2021 Jun 26]. p. 140–6. Available from: [www.karger.com](http://www.karger.com)
26. Gianfrancesco MA, Stridh P, Rhead B, Shao X, Xu E, Graves JS, et al. Evidence for a causal relationship between low Vitamin D, high BMI, and pediatric-onset MS. *Neurology*. 2017 Apr 25 [cited 2021 Jun 26];88(17):1623–9. Available from: <https://n.neurology.org/content/88/17/1623>
27. Munger KL, Åivo J, Hongell K, Soilu-Hänninen M, Surcel HM, Ascherio A. Vitamin D status during pregnancy and risk of multiple sclerosis in offspring of women in the Finnish Maternity Cohort. *JAMA Neurol*. 2016 May 1 [cited 2021 Jun 23];73(5):515–9. Available from: <https://jamanetwork.com/>
28. Munger KL, Zhang SM, O'Reilly E, Hernán MA, Olek MJ, Willett WC, et al. Vitamin D intake and incidence of multiple sclerosis. *Neurology*. 2004 Jan 13 [cited 2021 Jun 26];62(1):60–5. Available from: <https://n.neurology.org/content/62/1/60>
29. Garg N, Smith TW. An update on immunopathogenesis, diagnosis, and treatment of multiple sclerosis. *Brain Behav*. 2015 Sep 1 [cited 2021 Jul 17];5(9). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26445701/>
30. Dendrou CA, Fugger L, Friese MA. Immunopathology of multiple sclerosis. Vol. 15, *Nature Reviews Immunology*. Nature Publishing Group; 2015 [cited 2021 Jun 6]. p. 545–58. Available from: <https://www.nature.com/articles/nri3871>
31. Rocca MA, Barkhof F, De Luca J, Frisén J, Geurts JJG, Hulst HE, et al. The hippocampus in multiple sclerosis. Vol. 17, *The Lancet Neurology*. Lancet Publishing Group; 2018. p. 918–26.
32. Tataru N, Vidal C, Decavel P, Berger E, Rumbach L. Limited impact of the summer heat wave in France (2003) on hospital admissions and relapses for multiple sclerosis. *Neuroepidemiology*. 2006 Jul [cited 2021 May 30];27(1):28–32. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/94233>
33. Paparrigopoulos T, Ferentinos P, Kouzoupis A, Koutsis G, Papadimitriou GN. The neuropsychiatry of multiple sclerosis: Focus on disorders of mood, affect and behaviour. Vol. 22, *International Review of Psychiatry*. Taylor & Francis; 2010 [cited 2021 Jul 1]. p.

- 14–21. Available from:  
<https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/09540261003589323>
34. Diaz-Olavarrieta C, Cummings JL, Velazquez J, Garcia De Al Cadena C. Neuropsychiatric manifestations of multiple sclerosis. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1999 Feb 1 [cited 2021 Jul 1];11(1):51–7. Available from:  
<https://neuro.psychiatryonline.org/doi/abs/10.1176/jnp.11.1.51>
  35. Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: Results of an international survey. Vol. 46, *Neurology*. Lippincott Williams and Wilkins; 1996 [cited 2021 Jun 17]. p. 907–11. Available from: <https://n.neurology.org/content/46/4/907>
  36. Confavreux C, Compston A. The natural history of multiple sclerosis. In: *McAlpine's Multiple Sclerosis: Fourth Edition*. Elsevier Inc.; 2005 [cited 2021 May 30]. p. 183–272. Available from: </pmc/articles/PMC7173457/>
  37. Lublin FD. New multiple sclerosis phenotypic classification. *Eur Neurol*. 2014 Apr 23 [cited 2021 Jun 17];72(1):1–5. Available from: [www.karger.com/ene](http://www.karger.com/ene)
  38. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. Vol. 17, *The Lancet Neurology*. Lancet Publishing Group; 2018. p. 162–73.
  39. Chataway J. Evolving diagnostic criteria for multiple sclerosis. Vol. 17, *The Lancet Neurology*. Lancet Publishing Group; 2018. p. 118.
  40. Oh J, Vidal-Jordana A, Montalban X. Multiple sclerosis: Clinical aspects. Vol. 31, *Current Opinion in Neurology*. Lippincott Williams and Wilkins; 2018 [cited 2021 Jun 3]. p. 752–9. Available from: [https://journals.lww.com/co-neurology/Fulltext/2018/12000/Multiple\\_sclerosis\\_\\_clinical\\_aspects.15.aspx](https://journals.lww.com/co-neurology/Fulltext/2018/12000/Multiple_sclerosis__clinical_aspects.15.aspx)
  41. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. In: *Lancet*. Elsevier B.V.; 2002. p. 1221–31.
  42. Patterson VH, Heron JR. Visual field abnormalities in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1980 Mar 1 [cited 2021 Jul 4];43(3):205–8. Available from:  
<http://jnnp.bmj.com/>
  43. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: An expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. 1983 Nov 1 [cited 2021 May 30];33(11):1444–52. Available from: <https://n.neurology.org/content/33/11/1444>
  44. Rudick RA, Cutter G, Reingold S. The Multiple Sclerosis Functional Composite: A new clinical outcome measure for multiple sclerosis trials. Vol. 8, *Multiple Sclerosis*. 2002. p. 359–65.
  45. Javurková A, Zimová D, Tomašovičová K, Raudenská J. Cognitive Deficits and Neuropsychological Assessment in Multiple Sclerosis. In: *Trending Topics in Multiple*

- Sclerosis. InTech; 2016 [cited 2021 Jul 4]. Available from:  
<http://dx.doi.org/10.5772/63968>
46. McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2001 [cited 2021 Jul 10];50(1):121–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11456302/>
  47. Miller E, Morel A, Redlicka J, Miller I, Saluk J. Pharmacological and Non-pharmacological Therapies of Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis. *Curr Neuropharmacol*. 2018 May 1;16(4):475–83.
  48. Jongen PJ, Ter Horst AT, Brands AM. Cognitive impairment in multiple sclerosis. Vol. 103, *Minerva Medica*. 2012 [cited 2021 Jun 16]. p. 73–96. Available from: <https://europepmc.org/article/med/22513513>
  49. Papathanasopoulos P, Messinis L, Lyros E, Kastellakis A, Panagis G. Multiple sclerosis, cannabinoids, and cognition. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2008 [cited 2021 Jul 15];20(1):36–51. Available from: <http://neuro.psychiatryonline.org>
  50. Tsaousides T, Gordon WA. Cognitive rehabilitation following traumatic brain injury: Assessment to treatment. *Mt Sinai J Med*. 2009 Apr 1 [cited 2021 Jul 3];76(2):173–81. Available from: [www.interscience.wiley.com](http://www.interscience.wiley.com)
  51. Rosti-Otajärvi EM, Hämäläinen PI. Neuropsychological rehabilitation for multiple sclerosis. Vol. 2014, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd; 2014 [cited 2021 Jun 27]. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD009131.pub3/full>
  52. Weinshenker BG. Natural history of multiple sclerosis. In: *Annals of Neurology*. John Wiley & Sons, Ltd; 1994 [cited 2021 May 9]. p. S6–11. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ana.410360704>
  53. Phadke JG. Survival pattern and cause of death in patients with multiple sclerosis: Results from an epidemiological survey in north east Scotland. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1987 May 1 [cited 2021 May 30];50(5):523–31. Available from: <http://jnnp.bmj.com/>
  54. Lysandropoulos AP, Havrdova E. “Hidden” factors influencing quality of life in patients with multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2015 Oct 1 [cited 2021 Jun 28];2015:28–33. Available from: [www.bicams.net](http://www.bicams.net)
  55. Ysraelit MC, Fiol MP, Gaitán MI, Correale J. Quality of life assessment in multiple sclerosis: Different perception between patients and neurologists. *Front Neurol*. 2018 Jan 11 [cited 2021 Jun 28];8(JAN):729. Available from: [www.frontiersin.org](http://www.frontiersin.org)
  56. Benedict RHB. Cognition in multiple sclerosis: Charcot was right. *Lancet Neurol*. 2020

- Oct 1 [cited 2021 May 27];19(10):810. Available from:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32949540/>
57. Rao SM, Leo GJ, Bernardin L, Unverzagt F. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. I. Frequency, patterns, and prediction. *Neurology*. 1991;41(5):685–91.
  58. Benedict RH, Cookfair D, Gavett R, Gunther M, Munschauer F, Guttman N, et al. Validity of the minimal assessment of cognitive function in multiple sclerosis (MACFIMS). *J Int Neuropsychol Soc*. 2006 [cited 2021 Jul 16];12(4):549–58. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16981607/>
  59. Guimarães J, Sá MJ. Cognitive dysfunction in Multiple Sclerosis. *Front Neurol*. 2012 May 24 [cited 2021 Jul 1];MAY:74. Available from: [www.frontiersin.org](http://www.frontiersin.org)
  60. Amato MP, Zipoli V, Portaccio E. Cognitive changes in multiple sclerosis. Vol. 8, *Expert Review of Neurotherapeutics*. Taylor & Francis; 2008 [cited 2021 Jun 8]. p. 1585–96. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1586/14737175.8.10.1585>
  61. Langdon DW, Holloway R. Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis-Recent Advances and Future Prospects. [cited 2021 Jun 27]; Available from: <https://www.researchgate.net/publication/239605623>
  62. Guimarães J, Sá MJ. Cognitive dysfunction in Multiple Sclerosis. *Front Neurol*. 2012 May 24 [cited 2021 May 30];MAY:74. Available from: [www.frontiersin.org](http://www.frontiersin.org)
  63. Dineen RA, Vilisaar J, Hlinka J, Bradshaw CM, Morgan PS, Constantinescu CS, et al. Disconnection as a mechanism for cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Brain*. 2009 Jan 1 [cited 2021 Jun 6];132(1):239–49. Available from: <https://academic.oup.com/brain/article/132/1/239/287443>
  64. Sumowski JF, Leavitt VM. Cognitive reserve in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2013 [cited 2021 Jul 17];19(9):1122–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23897894/>
  65. Chiaravalloti ND, DeLuca J. Cognitive impairment in multiple sclerosis. Vol. 7, *The Lancet Neurology*. Elsevier; 2008. p. 1139–51.
  66. Rouleau I, Dagenais E, Tremblay A, Demers M, Roger É, Jobin C, et al. Prospective memory impairment in multiple sclerosis: a review. *Clin Neuropsychol* 2018 Jul 4 [cited 2021 Apr 11];32(5):922–36. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/13854046.2017.1361473>
  67. Achiron A. Cognitive impairment in probable multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003;74:443–6. Available from: [www.jnnp.com](http://www.jnnp.com)
  68. Kasatkin DS, Molchanova SS, Spirin NN. Early cognitive dysfunction as a marker for the poor course of multiple sclerosis: A prospective 12-year follow-up. *Nevrol Neiropsikhiatriya, Psikhosomatika*. 2019 Oct 30 [cited 2021 Jun 26];11(3):47–51.

- Available from: <https://nnp.ima-press.net/nnp/article/view/1172>
69. Grzegorski T, Losy J. Cognitive impairment in multiple sclerosis - A review of current knowledge and recent research. Vol. 28, *Reviews in the Neurosciences*. Walter de Gruyter GmbH; 2017 [cited 2021 Jun 27]. p. 845–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28787275/>
  70. Rao SM, Leo GJ, St. Aubin-Faubert P. On the nature of memory disturbance in multiple sclerosis. *J Clin Exp Neuropsychol* 1989 [cited 2021 May 29];11(5):699–712. Available from: <https://www.tandfonline.com/action/journalInformation?journalCode=ncen20>
  71. DeLuca J, Barbieri-Berger S, Johnson SK. The Nature of Memory Impairments in Multiple Sclerosis: Acquisition versus Retrieval. *J Clin Exp Neuropsychol*. 1994 Apr 1 [cited 2021 May 29];16(2):183–9. Available from: <https://www.tandfonline.com/action/journalInformation?journalCode=ncen20>
  72. Mitchell SM, Filley CM. The Nature of Verbal Memory Impairment in Multiple Sclerosis: A List-Learning and Meta-analytic Study *Neuropsychiatry of Stroke View project White Matter Dementia View project*. *Artic J Int Neuropsychol Soc*. 2013 [cited 2021 May 27]; Available from: <https://www.researchgate.net/publication/256982485>
  73. Archibald CJ, Fisk JD. Information processing efficiency in patients with multiple sclerosis. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2000 [cited 2021 Apr 11];22(5):686–701. Available from: <https://www.tandfonline.com/action/journalInformation?journalCode=ncen20>
  74. Bisecco A, Stamenova S, Caiazzo G, d'Ambrosio A, Sacco R, Docimo R, et al. Attention and processing speed performance in multiple sclerosis is mostly related to thalamic volume. *Brain Imaging Behav*. 2018 Feb 1 [cited 2021 Jun 27];12(1):20–8. Available from: <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>
  75. Amato MP, Portaccio E, Goretti B, Zipoli V, Hakiki B, Giannini M, et al. Cognitive impairment in early stages of multiple sclerosis. *Neurol Sci*. 2010 Nov 17 [cited 2021 Apr 11];31(SUPPL. 2):211–4. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10072-010-0376-4>
  76. Benedict RHB, Amato MP, Boringa J, Brochet B, Foley F, Fredrikson S, et al. Brief International Cognitive Assessment for MS (BICAMS): international standards for validation. *BMC Neurol*. 2012 Jul 16 [cited 2021 Jun 30];12(1):1–7. Available from: <https://link.springer.com/articles/10.1186/1471-2377-12-55>
  77. Langdon DW, Amato MP, Boringa J, Brochet B, Foley F, Fredrikson S, et al. Recommendations for a Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS). *Mult Scler*. 2012 [cited 2021 Jul 17];18(6):891–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22190573/>



78. Boringa JB, Lazeron RHC, Reuling IEW, Adèr HJ, Pfenning LEMA, Lindeboom J, et al. The brief repeatable battery of neuropsychological tests: Normative values allow application in multiple sclerosis clinical practice. *Mult Scler*. 2001 Aug 2 [cited 2021 Jun 20];7(4):263–7. Available from: [www.arnoldpublishers.com/journals](http://www.arnoldpublishers.com/journals)
79. Benedict RHB, Cookfair D, Gavett R, Gunther M, Munschauer F, Garg N, et al. Validity of the minimal assessment of cognitive function in multiple sclerosis (MACFIMS). *J Int Neuropsychol Soc*. 2006 [cited 2021 Jun 20];12(4):549–58. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16981607/>
80. Tombaugh TN. A comprehensive review of the Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT). *Arch Clin Neuropsychol*. 2006 Jan 1 [cited 2021 Jun 20];21(1):53–76. Available from: <https://academic.oup.com/acn/article/21/1/53/2843>
81. Lechner-Scott J, Kerr T, Spencer B, Agland S, Lydon A, Schofield PW. The audio recorded cognitive screen (ARCS) in patients with multiple sclerosis: A practical tool for multiple sclerosis clinics. *Mult Scler*. 2010 Sep 9 [cited 2021 Jun 20];16(9):1126–33. Available from: [https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/1352458510374743?casa\\_token=j4YqyzI4IoIAAAA%3AkVAc3YhCYSiFIPVdp8\\_n6JjVoKXJiQ5ZRUuP-ZCHcpP-TvYLkYmVeio8eDxxtcvm6xFDjVu3WxU8ww](https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/1352458510374743?casa_token=j4YqyzI4IoIAAAA%3AkVAc3YhCYSiFIPVdp8_n6JjVoKXJiQ5ZRUuP-ZCHcpP-TvYLkYmVeio8eDxxtcvm6xFDjVu3WxU8ww)
82. Strober L, DeLuca J, Benedict RHB, Jacobs A, Cohen JA, Chiaravalloti N, et al. Symbol Digit Modalities Test: A valid clinical trial endpoint for measuring cognition in multiple sclerosis. *Mult Scler J*. 2019 Nov 1 [cited 2021 Jun 20];25(13):1781–90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30334474/>
83. Messinis L, Bakirtzis C, Kosmidis MH, Economou A, Nasios G, Anyfantis E, et al. Symbol Digit Modalities Test: Greek Normative Data for the Oral and Written Version and Discriminative Validity in Patients with Multiple Sclerosis. *Arch Clin Neuropsychol*. 2021 Jan 15 [cited 2021 Jul 15];36(1):117–25. Available from: <https://academic.oup.com/acn/article/36/1/117/5834363>
84. Konstantinopoulou E, Ioannidis P, Bakirtzis C, Giantzi V, Afrantou T, Parissis D, et al. Estimating Everyday Neuropsychological Functioning in Multiple Sclerosis: Reliability and Validity of the Greek Multiple Sclerosis Neuropsychological Questionnaire. *Mult Scler Int*. 2018 Sep 25;2018:1–6.
85. Balestroni G, Bertolotti G. EuroQol-5D (EQ-5D): an instrument for measuring quality of life. *Monaldi Arch Chest Dis*. 2015 Dec 1 [cited 2021 Jun 29];78(3):155–9. Available from: <http://www.monaldi-archives.org/index.php/macd/article/view/121>
86. Kontodimopoulos N, Pappa E, Niakas D, Yfantopoulos J, Dimitrakaki C, Tountas Y.

- Validity of the EuroQoL (EQ-5D) instrument in a Greek general population. *Value Heal.* 2008 Dec 1 [cited 2021 Jul 4];11(7):1162–9. Available from:  
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1524-4733.2008.00356.x>
87. Larson RD. Psychometric properties of the modified fatigue impact scale. *Int J MS Care.* 2013 [cited 2021 Jul 4];15(1):15–20. Available from: [/pmc/articles/PMC3883028/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25006497/)
  88. Bakalidou D, Voumvourakis K, Tsourti Z, Papageorgiou E, Poullos A, Giannopoulos S. Validity and reliability of the Greek version of the Modified Fatigue Impact Scale in multiple sclerosis patients. *Int J Rehabil Res.* 2014 [cited 2021 Jul 4];37(3):271–6. Available from:  
[https://journals.lww.com/intjrehabilres/Fulltext/2014/09000/Validity\\_and\\_reliability\\_of\\_the\\_Greek\\_version\\_of.12.aspx](https://journals.lww.com/intjrehabilres/Fulltext/2014/09000/Validity_and_reliability_of_the_Greek_version_of.12.aspx)
  89. Papathanasiou A, Messinis L, Georgiou VL, Papathanasopoulos P. Cognitive Impairment in Relapsing Remitting and Secondary Progressive Multiple Sclerosis Patients: Efficacy of a Computerized Cognitive Screening Battery. *ISRN Neurol.* 2014 Mar 13 [cited 2021 Jul 4];2014:1–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25006497/>
  90. Wilson BAA, Winegardner J, Van Heugten CM, Ar T, Ownsworth A. *Neuropsychological Rehabilitation.* 2017 [cited 2021 Jul 3]. Available from: [www.routledge.com](http://www.routledge.com)
  91. Kleim JA, Jones TA. Principles of experience-dependent neural plasticity: Implications for rehabilitation after brain damage. Vol. 51, *Journal of Speech, Language, and Hearing Research.* American Speech-Language-Hearing Association; 2008 [cited 2021 Jul 3]. Available from: [https://pubs.asha.org/doi/abs/10.1044/1092-4388%282008/018%29?rfr\\_dat=cr\\_pub++0pubmed&url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori%3Arid%3Acrossref.org](https://pubs.asha.org/doi/abs/10.1044/1092-4388%282008/018%29?rfr_dat=cr_pub++0pubmed&url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org)
  92. Berlucchi G. Brain plasticity and cognitive neurorehabilitation. *Neuropsychol Rehabil.* 2011 [cited 2021 Jul 3];21(5):560–78. Available from:  
<https://www.tandfonline.com/action/journalInformation?journalCode=pnrh20>
  93. Wilson BA. Neuropsychological rehabilitation. Vol. 4, *Annual Review of Clinical Psychology.* Annual Reviews ; 2008 [cited 2021 Jul 4]. p. 141–62. Available from:  
<https://www.annualreviews.org/doi/abs/10.1146/annurev.clinpsy.4.022007.141212>
  94. O'Brien AR, Chiaravalloti N, Goverover Y, DeLuca J. Evidenced-Based Cognitive Rehabilitation for Persons With Multiple Sclerosis: A Review of the Literature. Vol. 89, *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation.* Arch Phys Med Rehabil; 2008 [cited 2021 May 28]. p. 761–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18374010/>
  95. Cicerone KD, Dahlberg C, Kalmar K, Langenbahn DM, Malec JF, Bergquist TF, et al.

- Evidence-based cognitive rehabilitation: Recommendations for clinical practice. *Arch Phys Med Rehabil.* 2000 Dec 1;81(12):1596–615.
96. Cicerone KD, Dahlberg C, Kalmar K, Langenbahn DM, Malec JF, Bergquist TF, et al. Evidence-based cognitive rehabilitation: Recommendations for clinical practice. *Arch Phys Med Rehabil.* 2000 Dec 1;81(12):1596–615.
  97. Peyser JM, Rao SM, LaRocca NG, Kaplan E. Guidelines for neuropsychological research in multiple sclerosis. *Arch Neurol.* 1990 [cited 2021 Jul 16];47(1):94–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2403789/>
  98. Rosti-Otajärvi EM, Hämäläinen PI. Neuropsychological rehabilitation for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 May 11;
  99. Rosti-Otajärvi EM, Hämäläinen PI. Neuropsychological rehabilitation for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Feb 11 [cited 2021 Jul 6];2014(2). Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD009131.pub3/full>
  100. Mousavi S, Zare H, Etemadifar M. Evaluating the effectiveness of cognitive rehabilitation on everyday memory in multiple sclerosis patients. <https://doi.org/101080/0960201120181536608>. 2018 Jul 2 [cited 2021 Jul 10];30(6):1013–23. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/09602011.2018.1536608>
  101. Chiaravalloti ND, Moore NB, DeLuca J. The efficacy of the modified Story Memory Technique in progressive MS: <https://doi.org/101177/1352458519826463>. 2019 Feb 11 [cited 2021 Jul 13];26(3):354–62. Available from: [https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/1352458519826463?casa\\_token=DdpQTbmUQY8AAAAA%3Ai2ygzbkumSzG\\_Vy\\_pH41sSm2vHBvxvtldetOBMokjttq8qiF43ymd3eLfl9oPwGdztm1IRDHcQYePg](https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/1352458519826463?casa_token=DdpQTbmUQY8AAAAA%3Ai2ygzbkumSzG_Vy_pH41sSm2vHBvxvtldetOBMokjttq8qiF43ymd3eLfl9oPwGdztm1IRDHcQYePg)
  102. Vilou I, Bakirtzis C, Artemiadis A, Ioannidis P, Papadimitriou M, Konstantinopoulou E, et al. Computerized cognitive rehabilitation for treatment of cognitive impairment in multiple sclerosis: An explorative study. *J Integr Neurosci.* 2020 Jun 30 [cited 2021 Jul 4];19(2):341–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32706198/>
  103. Thaut MH, Peterson DA, McIntosh GC, Hoemberg V. Music mnemonics aid Verbal Memory and Induce Learning – Related Brain Plasticity in Multiple Sclerosis. *Front Hum Neurosci.* 2014 Jun 13 [cited 2021 Jul 14];8(JUNE):395. Available from: [www.frontiersin.org](http://www.frontiersin.org)
  104. Impellizzeri F, Leonardi S, Latella D, Maggio MG, Cuzzola MF, Russo M, et al. An integrative cognitive rehabilitation using neurologic music therapy in multiple sclerosis: A pilot study. *Medicine (Baltimore).* 2020 [cited 2021 Jul 6];99(4). Available from:

/pmc/articles/PMC7004652/

105. Lincoln NB, Bradshaw LE, Constantinescu CS, Day F, Drummond AE, Fitzsimmons D, et al. Cognitive rehabilitation for attention and memory in people with multiple sclerosis: a randomized controlled trial (CRAMMS): <https://doi.org/10.1177/0269215519890378>. 2019 Nov 26 [cited 2021 Jul 12];34(2):229–41. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/0269215519890378>
106. Amato MP, Goretti B, Viterbo RG, Portaccio E, Nicolai C, Hakiki B, et al. Computer-assisted rehabilitation of attention in patients with multiple sclerosis: Results of a randomized, double-blind trial. *Mult Scler*. 2014 Jan 19 [cited 2021 Apr 11];20(1):91–8. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1352458513501571>
107. Cerasa A, Gioia MC, Valentino P, Nisticò R, Chiriaco C, Pirritano D, et al. Computer-assisted cognitive rehabilitation of attention deficits for multiple sclerosis: A randomized trial with fMRI correlates. *Neurorehabil Neural Repair*. 2013 May 27 [cited 2021 Apr 11];27(4):284–95. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1545968312465194>
108. Mäntynen A, Rosti-Otajärvi E, Koivisto K, Lilja A, Huhtala H, Hämäläinen P. Neuropsychological rehabilitation does not improve cognitive performance but reduces perceived cognitive deficits in patients with multiple sclerosis: A randomised, controlled, multi-centre trial. *Mult Scler*. 2014 Jan 26 [cited 2021 Jul 4];20(1):99–107. Available from: [https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/1352458513494487?casa\\_token=85AdDGwJndgAAAAA%3AAqis8L-3AwM0uiT\\_hM8u9FPTld9HbTyPMF-8gfwyp1C1gHjIUXZRIQqxp92j5vL80C9aQerswEBMw](https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/1352458513494487?casa_token=85AdDGwJndgAAAAA%3AAqis8L-3AwM0uiT_hM8u9FPTld9HbTyPMF-8gfwyp1C1gHjIUXZRIQqxp92j5vL80C9aQerswEBMw)
109. Hancock LM, Bruce JM, Bruce AS, Lynch SG. Processing speed and working memory training in multiple sclerosis: A double-blind randomized controlled pilot study. <http://dx.doi.org/10.1080/138033952014989818>. 2015 Feb 7 [cited 2021 Jul 14];37(2):113–27. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/13803395.2014.989818>
110. Brissart H, Leroy M, Morele E, Baumann C, Spitz E, Debouverie M. Cognitive rehabilitation in Multiple sclerosis. *Neurocase*. 2013 Dec [cited 2021 Apr 11];19(6):553–65. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/13554794.2012.701644>
111. Stuijbergen AK, Becker H, Perez F, Morison J, Kullberg V, Todd A. A randomized controlled trial of a cognitive rehabilitation intervention for persons with multiple sclerosis. *Clin Rehabil*. 2012 Oct 2 [cited 2021 Apr 11];26(10):882–93. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0269215511434997>

112. Hanssen KT, Beiske AG, Landrø NI, Hofoss D, Hessen E. Cognitive rehabilitation in multiple sclerosis: a randomized controlled trial. *Acta Neurol Scand.* 2016 Jan 1 [cited 2021 Jul 13];133(1):30–40. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/ane.12420>
113. Messinis L, Nasios G, Kosmidis MH, Zampakis P, Malefaki S, Ntoskou K, et al. Efficacy of a Computer-Assisted Cognitive Rehabilitation Intervention in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis Patients: A Multicenter Randomized Controlled Trial. *Behav Neurol.* 2017 [cited 2021 Jul 4];2017. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29463950/>
114. Rilo O, Peña J, Ojeda N, Rodríguez-Antigüedad A, Mendibe-Bilbao M, Gómez-Gastiasoro A, et al. Integrative group-based cognitive rehabilitation efficacy in multiple sclerosis: a randomized clinical trial. *Disabil Rehabil.* 2018 Jan 16 [cited 2021 Apr 11];40(2):208–16. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/09638288.2016.1250168>
115. Naeni Davarani M, Arian Darestani A, Hassani-Abharian P, Vaseghi S, Zarrindast M-R, Nasehi M. RehaCom rehabilitation training improves a wide-range of cognitive functions in multiple sclerosis patients. *Appl Neuropsychol Adult.* 2020 May 5 [cited 2021 Apr 11];1–11. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/23279095.2020.1747070>
116. Messinis L, Kosmidis MH, Nasios G, Konitsiotis S, Ntoskou A, Bakirtzis C, et al. Do Secondary Progressive Multiple Sclerosis patients benefit from Computer- based cognitive neurorehabilitation? A randomized sham controlled trial. *Mult Scler Relat Disord.* 2020 Apr 1;39:101932.
117. Haslam C, Cook M. Striking a Chord with Amnesic Patients: Evidence that Song Facilitates Memory. <http://dx.doi.org/10.1076/neur8545316183>. 2010 Dec [cited 2021 Jul 15];8(6):453–65. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1076/neur.8.5.453.16183>
118. Stoodley CJ, Schmahmann JD. Functional topography in the human cerebellum: A meta-analysis of neuroimaging studies. *Neuroimage.* 2009 Jan 15;44(2):489–501.
119. Chiaravalloti ND, Genova HM, DeLuca J. Cognitive rehabilitation in multiple sclerosis: The role of plasticity. Vol. 6, *Frontiers in Neurology*. Frontiers Media S.A.; 2015 [cited 2021 Apr 11]. p. 67. Available from: [www.frontiersin.org](http://www.frontiersin.org)
120. Mattioli F, Stampatori C, Bellomi F, Capra R, Rocca M, Filippi M. Neuropsychological rehabilitation in adult multiple sclerosis. *Neurol Sci.* 2010 Nov 17 [cited 2021 Apr 11];31(SUPPL. 2):271–4. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10072-010-0373-7>

121. Sastre-Garriga J, Alonso J, Renom M, Arévalo M, González I, Galán I, et al. A functional magnetic resonance proof of concept pilot trial of cognitive rehabilitation in multiple sclerosis: <http://dx.doi.org/10.1177/1352458510389219>. 2010 Dec 21 [cited 2021 Aug 15];17(4):457–67. Available from: [https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/1352458510389219?casa\\_token=EICwwJUHRZIAAAAA%3A3IZnVP6x2Yv8ThAJO4XiZ\\_0d3ZIMzm9YOKeBMTUxfvmzRzN5QXPopq8fLBtRrbVV7xCrGyXXPpv8jAM](https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/1352458510389219?casa_token=EICwwJUHRZIAAAAA%3A3IZnVP6x2Yv8ThAJO4XiZ_0d3ZIMzm9YOKeBMTUxfvmzRzN5QXPopq8fLBtRrbVV7xCrGyXXPpv8jAM)
122. Dardiotis E, Nousia A, Siokas V, Tsouris Z, Andravizou A, Mentis AFA, et al. Efficacy of computer-based cognitive training in neuropsychological performance of patients with multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. Vol. 20, *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. Elsevier B.V.; 2018. p. 58–66.
123. Hulst HE, Goldschmidt T, Nitsche MA, Wit SJ de, Heuvel OA van den, Barkhof F, et al. rTMS affects working memory performance, brain activation and functional connectivity in patients with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2017 May 1 [cited 2021 Jul 15];88(5):386–94. Available from: <https://jnnp.bmj.com/content/88/5/386>
124. Nasios G, Messinis L. Cronicon EC NEUROLOGY EC NEUROLOGY Editorial Cognitive Impairment as a Biomarker in Multiple Sclerosis.
125. Bogdanova Y, Yee MK, Ho VT, Cicerone KD. Computerized cognitive rehabilitation of attention and executive function in acquired brain injury: A systematic review. *J Head Trauma Rehabil*. 2016 Nov 13 [cited 2021 Jul 3];31(6):419–33. Available from: </pmc/articles/PMC5401713/>