



ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ  
ΝΕΥΡΟΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ

Διευθυντής ΠΜΣ: Αναπλ. Καθηγητής ΕΥΘΥΜΙΟΣ Γ. ΔΑΡΔΙΩΤΗΣ

## Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

Γνωστικά- Γλωσσικά ελλείμματα στην Πολλαπλή Σκλήρυνση

Καρυωτάκης Χριστόφορος  
Λογοθεραπευτής

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

Λάρισα, Ιανουάριος 2023



**DEPARTMENT OF MEDICINE  
SCHOOL OF HEALTH SCIENCES  
UNIVERSITY OF THESSALY**



**POSTGRADUATE PROGRAM  
NEUROREHABILITATION**

**Director of the Postgraduate Program:** Associate professor EFTHYMIOS G. DARDIOTIS

# **POSTGRADUATE THESIS**

## **Cognitive- Linguistic deficits in Multiple Sclerosis**

Karyotakis Christoforos

Speech and Language Therapist

Submitted for partial completion of  
requirements in order to obtain the  
Master of Science Degree on  
«NEUROREHABILITATION»

Larisa, January 2023

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

Καρυωτάκης Χριστόφορος

Καρυωτάκης Χριστόφορος

Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Σχολή Επιστημών Υγείας, Τμήμα Ιατρικής, 2023

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΤΟΥ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΟΣ ΤΩΝ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

ΕΥΘΥΜΙΟΣ Γ. ΔΑΡΔΙΩΤΗΣ

ΑΝΑΠΛ. ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΑΣ

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

### **Επιβλέπων**

Νάσιος Γρηγόριος, Αναπλ. Καθηγητής Λογοθεραπείας Π.Ι.

### **Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή**

1. Νάσιος Γρηγόριος, Αναπλ. Καθηγητής Λογοθεραπείας Π.Ι.
2. Δαρδιώτης Ευθύμιος, Αναπλ. Καθηγητής Νευρολογίας Π.Θ.
3. Μεσσήνης Λάμπρος, Αναπλ. Καθηγητής Νευροψυχολογίας Α.Π.Θ.

### **Τίτλος εργασίας στα αγγλικά:**

Cognitive- Linguistic deficits in Multiple Sclerosis

## **Ευχαριστίες**

Με την ολοκλήρωση της παρούσας διπλωματικής εργασίας θα ήθελα να ευχαριστήσω τον επιβλέποντα καθηγητή μου κ. Νάσιο Γρηγόριο για την πολύτιμη βοήθεια του και τις συμβουλές τους. Επιπλέον θα ήθελα να ευχαριστήσω την οικογένεια μου για την αμέριστη στήριξη που έδειξαν όλο αυτόν τον καιρό για την ολοκλήρωση αυτού του έργου.

## Περίληψη

Η Πολλαπλή Σκλήρυνση (ΠΣ) είναι ένα αυτοάνοσο, φλεγμονώδες και νευροεκφυλιστικό νόσημα του κεντρικού νευρικού συστήματος, το οποίο προσβάλλει τη μυελίνη των νευραξόνων. Είναι το 2ο πιο συχνό νευρολογικό νόσημα στους νέους μεταξύ 20 με 40 ετών, μετά την επιληψία, ενώ πρώτη αναφορά στην ΠΣ έγινε από τον γάλλο νευρολόγο Jean Martin Charcot τον 19ο αιώνα. Η αιτιολογία της νόσου είναι ένας συνδυασμός περιβαλλοντολογικών και γενετικών παραγόντων και εκδηλώνεται με μια σειρά συμπτωμάτων όπως διαταραχές στην κίνηση, την αίσθηση, την ομιλία, την κατάποση, την όραση, τις λειτουργίες του εντέρου, της ουροδόχου κύστης και των γενετήσιων οργάνων.

Εκτός των παραπάνω συμπτωμάτων, η ΠΣ χαρακτηρίζεται και από γνωστικές διαταραχές. Ο επιπολασμός τους κυμαίνεται μεταξύ 40-70% και επηρεάζει όλες τις κλινικές μορφές της, ακόμα και τις πιο ήπιες. Τα πιο συχνά γνωστικά πεδία που επηρεάζονται είναι η ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών, η μνήμη και μάθηση, ενώ οι εκτελεστικές λειτουργίες, οι οπτικοχωρικές ικανότητες και η σύνθετη προσοχή επηρεάζονται σπανιότερα και είναι σοβαρότερα στις προοδευτικές μορφές της νόσου. Ασθενείς με γνωστικές διαταραχές εμφανίζουν δυσκολίες στις διαπροσωπικές και επαγγελματικές πτυχές της ζωής τους. Υπάρχουν νοητικές κλίμακες προσαρμοσμένες για την αξιολόγηση και για την εύρεση συγκεκριμένων γνωστικών ελλειμμάτων, ενώ η εκτενής γνωστική αξιολόγηση γίνεται από νευροψυχολόγο.

Πιο σπάνια, παρουσιάζονται και γλωσσικές διαταραχές. Η λεκτική ευχέρεια και η κατονομασία επηρεάζονται πιο συχνά, ενώ έχουν αναφερθεί δυσκολίες στην κατανόηση, τον αυθόρμητο λόγο και την πραγματολογία. Κατά βάση, τα γλωσσικά ελλείμματα αποτελούν απόρροια των γνωστικών διαταραχών, ενώ ενδέχεται να υπάρχει και γλωσσολογικό υπόβαθρο.

**Λέξεις- Κλειδιά:** Πολλαπλή Σκλήρυνση, Γνωστικά ελλείμματα, Γλωσσικά ελλείμματα

## **Abstract**

Multiple Sclerosis (MS) is an autoimmune, inflammatory and neurodegenerative disease of the central nervous system, that attacks the myelin of neuroaxons. It's the second most frequent neurological disease between the ages of 20 and 40, after epilepsy, while the first reference at MS was done by the French neurologist Jean Martin Charcot at 19<sup>th</sup> century. Its etiology is a combination of environmental and genetic factors that manifests with a series of symptoms affecting motion, sensation, speech, swallowing, vision, the function of the bowel, urinary bladder and genitals.

Except for those symptoms, MS can display cognitive disorders. Its prevalence fluctuates between 40%- 70% and affects all the clinical forms, even the mildest ones. The most frequently affected cognitive functions are information processing speed, memory and learning, while executive functions, visuospatial abilities and complex attention are seldomly affected and more severe in the progressive forms of the disease. Patients with cognitive disorders have difficulties in their interpersonal and professional aspects of their life. There are customized cognitive tests for the assessment and detection of specific cognitive deficits, while an extended cognitive assessment is being done by a neuropsychologist.

Less frequently, linguistic disorders can arise. Verbal fluency and naming are affected the most, while there are reports about difficulties in language comprehension, spontaneous speech and pragmatics. Basically, linguistic deficits are the result of cognitive disorders and they may as well have linguistic background.

**Key Words:** Multiple Sclerosis, Cognitive deficits, Linguistic disorders

## Περιεχόμενα

Περίληψη .....	6
Abstract.....	7
1° ΚΕΦΑΛΑΙΟ.....	10
ΓΕΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ .....	10
1.1 Εισαγωγή.....	10
1.2 Επιδημιολογία.....	11
1.3 Αιτιολογία .....	12
1.4 Παθογένεση .....	15
1.5 Κλινικές μορφές της ΠΣ.....	16
1.6 Πρόγνωση .....	17
1.7 Συμπτώματα.....	18
1.8 Διαγνωστικά κριτήρια .....	19
1.9 Φαρμακευτική αγωγή .....	21
2° ΚΕΦΑΛΑΙΟ.....	24
ΓΝΩΣΤΙΚΑ ΕΛΛΕΙΜΜΑΤΑ .....	24
2.1 Γνωστικά πεδία που επηρεάζονται στην ΠΣ.....	24
2.1.1 Ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών .....	25
2.1.2 Μνήμη και μάθηση .....	25
2.1.3 Προσοχή.....	25
2.1.4 Εκτελεστικές λειτουργίες .....	26
2.1.5 Οπτικοχωρικές ικανότητες .....	26
2.1.6 Κοινωνική νόηση .....	26
2.2 Γνωστικές διαταραχές στις κλινικές μορφές της ΠΣ.....	27
2.3 Πως επηρεάζει η κατάθλιψη τις γνωστικές διαταραχές .....	29
2.4 Πως επηρεάζει η κόπωση τις γνωστικές διαταραχές .....	29
2.5 Ποιότητα ζωής ασθενών με γνωστικές διαταραχές .....	30
2.6 Κλίμακες γνωστικής αξιολόγησης στην ΠΣ.....	32
2.6.1 Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS) .....	33
2.6.2 Rao's Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Test (BRB-NT) .....	34
2.6.3 Minimal Assessment of Cognitive Function in Multiple Sclerosis (MACFIMS) .....	35
2.7 Νευροανατομικές περιοχές που επηρεάζουν τη γνωστική λειτουργία .....	36
2.8 Ο ρόλος του γνωστικού αποθέματος στην ΠΣ .....	38
2.9 Εγκεφαλική αναδιοργάνωση.....	40
2.10 Φαρμακευτικές παρεμβάσεις .....	42



2.11 Μη φαρμακευτικές παρεμβάσεις .....	43
2.11.1 Γνωστική αποκατάσταση.....	44
2.11.2 Ύπνος.....	44
2.11.3 Αερόβια άσκηση.....	44
2.11.4 Τεχνικές διέγερση εγκεφάλου.....	45
3 <sup>ο</sup> ΚΕΦΑΛΑΙΟ .....	46
ΓΛΩΣΣΙΚΑ ΕΛΛΕΙΜΜΑΤΑ .....	46
3.1 Γλωσσικές διαταραχές στην ΠΣ.....	46
3.1.1 Λεκτική ευχέρεια.....	46
3.1.2 Κατονομασία.....	46
3.1.3 Κατανόηση γλώσσας.....	47
3.1.4 Μορφοσυντακτικό επίπεδο γλώσσας.....	47
3.1.5 Αφηγηματικός λόγος και πραγματολογία.....	47
3.2 Συσχετισμός γνωστικών- γλωσσικών διαταραχών.....	48
4 <sup>ο</sup> ΚΕΦΑΛΑΙΟ.....	50
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	50
Βιβλιογραφία .....	53

# 1<sup>ο</sup> ΚΕΦΑΛΑΙΟ

## ΓΕΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 1.1 Εισαγωγή

Η Πολλαπλή Σκλήρυνση (ΠΣ) χαρακτηρίζεται ως ένα αυτοάνοσο, φλεγμονώδες και νευροεκφυλιστικό νόσημα του κεντρικού νευρικού συστήματος, το οποίο επηρεάζει πιο συχνά τις ηλικίες μεταξύ 20-40 ετών, ενώ οι γυναίκες εμφανίζουν μεγαλύτερα ποσοστά εκδήλωσης της συγκριτικά με τους άνδρες (Goldenberg, 2012). Δημιουργούνται απομυελινωτικές πλάκες στη μυελινή των νευραξόνων των ολιγοδενδροκυττάρων λόγω της φλεγμονής, με αποτέλεσμα τη μειωμένη μετάδοση σημάτων μεταξύ των νευρώνων (Dobson & Giovannoni, 2019). Περίπου 2.8 εκατομμύρια άνθρωποι πάσχουν από ΠΣ σε όλο τον κόσμο (Walton et al. 2020). Ο γάλλος νευρολόγος Jean Martin Charcot έκανε πρώτη αναφορά στην ΠΣ τον 19<sup>ο</sup> αιώνα και παρατήρησε νυσταγμό, τρόμο και διακεκομμένη ρυθμική ομιλία ως χαρακτηριστικά της νόσου, γνωστά και ως «η τριάδα του Charcot» (Pearce, 2021). Έκτοτε έχουν γίνει πολλές απόπειρες για την περιγραφή και τη διάγνωση της, ενώ σήμερα τα αναθεωρημένα διαγνωστικά κριτήρια του McDonald χρησιμοποιούνται για τη διάγνωση (Solomon et al., 2021). Οι ασθενείς με ΠΣ αντιμετωπίζουν δυσκολίες ισορροπίας, κινητικές, αισθητικές και οπτικές διαταραχές καθώς και προβλήματα ομιλίας, σίτισης, σεξουαλικές δυσκολίες και διαταραχές λειτουργικότητας της ουροδόχου κύστης και του εντέρου (Crayton & Rossman, 2006). Επιπλέον, εκδηλώνουν νευροψυχιατρικά συμπτώματα με τα πιο συνηθισμένα να είναι το άγχος και η κατάθλιψη (Figved et al., 2005).

Τα γνωστικά ελλείμματα στην ΠΣ εμφανίζονται σε ποσοστό 40-70%, σε όλες τις μορφές της νόσου και ανεξαρτήτως του σταδίου που βρίσκεται (Chiaravalloti & DeLuca, 2008). Συνήθως επηρεάζονται συγκεκριμένα γνωστικά πεδία, παρά η γενική νοημοσύνη (Hoffmann et al., 2007). Τα πιο συνηθισμένα ελλείμματα εντοπίζονται στην ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών και στη λεκτική και οπτική μνήμη, ενώ λιγότερα συχνά επηρεάζεται η σύνθετη προσοχή, οι εκτελεστικές λειτουργίες και οι οπτικοχωρικές ικανότητες (Chiaravalloti & DeLuca, 2008). Επιπλέον, ελλείμματα εμφανίζονται στην κοινωνική νόηση σε ένα 20% των ασθενών με ΠΣ (Macías Islas & Ciampi, 2019). Εξαιτίας αυτών, οι ασθενείς με γνωστικά ελλείμματα τείνουν να εμφανίζουν μεγαλύτερα ποσοστά ανεργίας, να αντιμετωπίζουν δυσκολίες στις κοινωνικές συναναστροφές καθώς και μειωμένη λειτουργικότητα στην ολοκλήρωση καθημερινών δραστηριοτήτων. Μετά το πέρας της δεκαετίας από τη διάγνωση, περίπου το 50% με 80% είναι άνεργοι (Rao et al., 1991). Οι γνωστικές δοκιμασίες είναι σημαντικές για την ορθή αξιολόγηση

των γνωστικών λειτουργιών. Πρέπει να λαμβάνονται υπόψη παράγοντες που μπορεί να επηρεάσουν την απόδοση των ασθενών, όπως η κόπωση και η διάθεση (Bakirtzis et al., 2018a).

Παρόλη την έρευνα που υπάρχει για τα γνωστικά ελλείμματα στην ΠΣ, γλωσσικά ελλείμματα εμφανίζονται σε ένα μικρό ποσοστό, συνήθως στη λεκτική ευχέρεια και στην κατονομασία (Renauld et al., 2016). Δυσκολίες μπορεί να εμφανιστούν στην πραγματολογία, τη σύνθεση προτάσεων (Sonkaya & Bayazit, 2018) και την κατανόηση (Renauld et al., 2016). Κατά βάση, τα γλωσσικά ελλείμματα έχουν συσχετιστεί με ελλείμματα στα γνωστικά πεδία τα οποία επηρεάζονται στην ΠΣ, με ένα μεγάλο ποσοστό να είναι απόρροια των εκτελεστικών λειτουργιών (όπως ελλείμματα στην άρση αναστολών, εναλλαγή κριτηρίου) (Renauld et al., 2016; Sonkaya & Bayazit, 2018), ενώ υπάρχουν και ενδείξεις για συνδυασμό γλωσσολογικών και γνωστικών ελλειμμάτων, κάτι που εγείρει το ενδιαφέρον για περαιτέρω διερεύνηση της φύσης των γλωσσικών ελλειμμάτων στην ΠΣ (Lebkuecher et al., 2021).

## 1.2 Επιδημιολογία

Η μέση παγκόσμια επικράτηση της ΠΣ είναι 33 ανά 100.000 κατοίκους, με τα υψηλότερα ποσοστά να εμφανίζονται στη Βόρεια Αμερική και την Ευρώπη (140/100.000 και 108/100.000 κατοίκους, αντίστοιχα) και τα χαμηλότερα να εντοπίζονται στην υπό-Σαχάρια Αφρική (2.1/100.000 κατοίκους) και την Ανατολική Ασία (2.2/100.000 κατοίκους) (Leray et al, 2016). Ο αριθμός των περιστατικών με ΠΣ παγκοσμίως αυξάνεται, ανεξαρτήτως αν είναι χώρες με υψηλή ή χαμηλή επικράτηση της νόσου (Oh J et al., 2018). Το 2020 εκτιμήθηκε ότι περίπου 2.8 εκατομμύρια άνθρωποι ζουν με ΠΣ, παρουσιάζοντας 30% αύξηση συγκριτικά με τα δεδομένα της προηγούμενης επταετίας (Walton et al., 2020). Όσον αφορά την Ευρώπη, μεγαλύτερη επικράτηση υπάρχει στις βόρειες χώρες, ενώ κάθε χρόνο εμφανίζονται 4.3 περιστατικά ανά 100.000 κατοίκους (Pugliatti et al., 2006). Παρόλο που βόρειες χώρες όπως το Ηνωμένο Βασίλειο και η Νορβηγία έχουν υψηλά ποσοστά εμφάνισης ΠΣ, υπάρχει άνιση κατανομή ως προς το γεωγραφικό πλάτος, διότι χώρες όπως η Ελλάδα, εμφανίζουν επίσης υψηλά ποσοστά ΠΣ (Howard et al., 2016). Με βάση δεδομένων από τον Ιούνιο του 2017 έως τον Μάιο 2019, στην Ελλάδα 197.8 ανά 100.000 ήταν η επικράτηση των ατόμων με ΠΣ, με την Αττική και τη Δυτική Ελλάδα να παρουσιάζουν υψηλότερη επικράτηση ενώ το βόρειο μέρος της χώρας τη χαμηλότερη (Bakirtzis et al., 2020). Χώρες οι οποίες είναι απομακρυσμένες από τον Ισημερινό τείνουν να εμφανίζουν μεγαλύτερα ποσοστά ΠΣ (Toro et al., 2013). Ωστόσο, η ανομοιογένεια στην παγκόσμια κατανομή είναι έκβαση επιπρόσθετων περιβαλλοντολογικών και γενετικών παραγόντων (Ehtesham et al., 2021). Οι αλλαγές των δημογραφικών δεδομένων που υφίστανται τις τελευταίες 3 δεκαετίες ίσως είναι αποτέλεσμα της αύξησης της ζωής των ασθενών με ΠΣ

αλλά και η απόρριψη στη θεωρία ότι το γεωγραφικό πλάτος καθορίζει τα υψηλά ποσοστά εμφάνισης της νόσου στην Ευρώπη και τη Βόρεια Αμερική (Koch- Henriksen & Sorensen, 2010).

Όπως αναφέρθηκε ήδη, η ΠΣ είναι από τις πιο κοινές νευρολογικές παθήσεις στους νέους . Μπορεί να περάσουν αρκετά χρόνια έως το πρώτο σύμπτωμα της νόσου, ενώ είναι πιο σπάνια η εμφάνιση της νόσου στους μεσήλικες (Schindelmeiser, 2013). Η αναλογία γυναίκες προς άντρες είναι 2.0:1 ενώ το γυναικείο φύλο έχει υψηλότερη επικράτηση παγκοσμίως (Pugliatti et al., 2006). Το 1960 η αναλογία γυναίκες προς άντρες ήταν 1.68:1 και μέχρι το 2005 έφτασε 2.45:1 (Leray et al., 2016). Ένας πιθανός λόγος για την διαχρονική διαφορά αυτή, είναι η αύξηση κυρίως γυναικείων περιστατικών με ΠΣ σε πολλά μέρη παγκοσμίως (Koch- Henriksen & Sorensen, 2010). Σύμφωνα με πρόσφατα δεδομένα, σε μερικές χώρες η αναλογία φτάνει και 4:1 γυναίκες προς άντρες (Walton et al., 2020).

### 1.3 Αιτιολογία

Η ΠΣ προκαλείται από έναν συνδυασμό γενετικών και περιβαλλοντολογικών παραγόντων, ωστόσο δεν υπάρχει ξεκάθαρη απάντηση σε αυτό το ζήτημα (Andravizou et al., 2019; McGinley et al., 2021). Ο συνδυασμός τους οδηγεί σε αυτοάνοσες προσβολές του κεντρικού νευρικού συστήματος (Goldenberg, 2012).

Όσον αφορά την οικογενειακή κληρονομικότητα της ασθένειας, τα μονοζυγωτικά δίδυμα εμφανίζουν μεγαλύτερο ποσοστό εμφάνισης της νόσου συγκριτικά με τα δυζυγωτικά δίδυμα. Περίπου το 15-20% των ασθενών με ΠΣ έχουν αναφέρει την ύπαρξη της ασθένειας στο οικογενειακό ιστορικό, ενώ συγγενείς πρώτου βαθμού σκληρυντικών ατόμων έχουν 3% πιθανότητα εμφάνισης της νόσου (Patsopoulos, 2018). Για καιρό, ήταν γνωστό ότι συγκεκριμένα αλληλόμορφα HLA αποτελούν γενετικούς παράγοντες εμφάνισης ΠΣ, με το HLA- DRB1\*1501 να ενέχει μεγάλο κίνδυνο εμφάνισης της νόσου και το HLA-A\*02 να επιδρά αντίστροφα, μειώνοντας τις πιθανότητες (Nourbakhsh & Mowry, 2019). Σύγχρονες μέθοδοι βρήκαν ότι υπάρχει συσχέτιση HLA κλάσης II με την εμφάνιση ΠΣ, όπως των αλληλόμορφων DRB1\*15:01–DQA1\*01:02–DQB1\*06:02 (Muñoz-Culla et al., 2013). Περισσότερα από 200 αλληλόμορφα έχουν ανακαλυφθεί ότι συσχετίζονται με την ΠΣ μέσω του Genome-Wide Association Study (GWES) (Patsopoulos, 2018). Κατά την πρώτη GWES τα αλληλόμορφα IL2Ra και IL7Ra αποδείχτηκαν παράγοντες αύξησης πιθανοτήτων εμφάνισης της ΠΣ (Didonna & Oksenberg, 2015).

Οι γενετικοί παράγοντες δεν είναι αρκετοί για να εξηγήσουν την αιτία της ΠΣ (Hadjigeorgiou et al., 2018; Sioka et al., 2020). Έτσι λοιπόν πρέπει να τονιστούν και οι περιβαλλοντολογικοί παράγοντες, οι επιγενετικοί παράγοντες (Sokratous et al., 2016; Sokratous et al., 2018), όπως και οι λοιμώδεις παράγοντες (Mentis et al., 2017; Lima et al., 2022). Ο Epstein Bar Virus (EBV), είναι ένας από αυτούς και εμπλέκεται σε όλες τις μορφές της νόσου. Ο ιός αυτός είναι κοινός και παραμένει ασυμπτωματικός κατά τη βρεφική ηλικία, ενώ στην εφηβεία παρουσιάζεται ως λοιμώδης μονοπύρωση, ο οποίος μεγαλώνει τις πιθανότητες εμφάνισης της ΠΣ (Alfredsson & Olsson, 2019). Σε περιοχές χαμηλής εμφάνισης ΠΣ πολλοί νέοι ήταν θετικοί στον ιό, ενώ σε περιοχές υψηλής εμφάνισης δεν ήταν αρκετός ο αριθμός των θετικών έως την εφηβεία, κάτι που ίσως εξηγεί τον προστατευτικό ρόλο του ιού κατά την έκθεση σε αυτόν στα πρώτα χρόνια της ζωής του ανθρώπου (Milo & Kahana, 2010). Αντίθετα, άτομα που παραμένουν οροαρνητικά στον ιό έχουν χαμηλό ποσοστό εκδήλωσης ΠΣ, κάτι που έρχεται σε αντίθεση με την υπόθεση της υγιεινής (Ascherio & Munger, 2007). Μηχανισμοί που πιθανώς εξηγούν τον μηχανισμό του ιού στην ΠΣ, είναι η μοριακή μίμηση, η λανθάνουσα λοίμωξη των Β-λεμφοκυττάρων αλλά και η απευθείας προσβολή του ΚΝΣ από τον ιό (Alfredsson & Olsson, 2019). Αλληλεπίδραση μεταξύ του ιού και του αλληλόμορφου HLA ίσως οδηγούν στην παθογένεση της νόσου (Nourbakhsh & Mowry, 2019).

Ένας άλλος παράγοντας για την εμφάνιση της ΠΣ είναι το κάπνισμα. Άτομα τα οποία καπνίζουν παρουσιάζουν αυξημένες πιθανότητες εκδήλωσης της νόσου (Alfredsson & Olsson, 2019). Σε μια μεγάλη μελέτη πληθυσμού, διπλάσιες ήταν οι πιθανότητες εμφάνισης της ΠΣ για τους καπνιστές συγκριτικά με τους μη-καπνιστές, κάτι που ίσως εξηγεί ότι αποτελεί αιτιολογικός παράγοντας (Riise et al., 2003). Ακόμα και η παθητική έκθεση στο τσιγάρο φαίνεται να αποτελεί ρίσκο για εκδήλωση της ΠΣ (Handel et al., 2011) Συνεπώς, ακόμα και μικρός ερεθισμός των πνευμόνων είναι καίριος παράγοντας ο οποίος προκαλεί φλεγμονώδεις αντιδράσεις (Alfredsson & Olsson, 2019). Όπως και ο EBV, έτσι και το κάπνισμα έχει αποδειχθεί ότι αλληλεπιδρά με αλληλόμορφα HLA (Nourbakhsh & Mowry, 2019).

Η εφηβική παχυσαρκία έχει συσχετιστεί ως παράγοντας εμφάνισης ΠΣ (Dardiotis et al., 2019; Siokas et al., 2021). Μια μεγάλη μελέτη προοπτικής, έδειξε ότι άτομα τα οποία έχουν μεγαλύτερο δείκτη μάζας του φυσιολογικού στην παιδική και εφηβική ηλικία αυξάνουν την πιθανότητα εμφάνισης ΠΣ αργότερα (Munger et al., 2009). Το εύρημα αυτό επιβεβαιώνει παρόμοια σουηδική έρευνα, η οποία κατέληξε στο συμπέρασμα ότι όσα άτομα ήταν παχύσαρκα στην ηλικία των 20 ετών, είχαν διπλάσιες πιθανότητες ανάπτυξης της νόσου συγκριτικά με άτομα με μικρότερο δείκτη μάζας (Hedström et al., 2012). Οι Munger et al. (2013) στην έρευνα τους αναφέρουν ότι και ο υψηλός δείκτης μάζας κατά την προεφηβική ηλικία και τα πρώτα

χρόνια της εφηβείας είναι παράγοντας κινδύνου ανάπτυξης της νόσου. Ωστόσο, φαίνεται ότι η εφηβική παχυσαρκία είναι πιο κρίσιμος παράγοντας συγκριτικά με την παιδική, ενώ η εφηβική παχυσαρκία αλληλεπιδρά με τα αλληλόμορφα HLA (Hedström et al., 2016b), ακόμα και με το αλληλόμορφο HLA- DRB1\*1501 (Hedström et al., 2014). Τέλος, η παχυσαρκία σε συνδυασμό με τη λοίμωξη από EBV αυξάνει πάνω από δεκαπλάσιες φορές τον κίνδυνο εμφάνισης ΠΣ (Hedström et al., 2015).

Η ανεπαρκής έκθεση στον ήλιο και λήψη βιταμίνης D έχουν θεωρηθεί παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση της νόσου (Bäärnhielm et al., 2012). Αύξηση του γεωγραφικού πλάτους από τον Ισημερινό ενέχει μειωμένα επίπεδα υπεριώδους ακτινοβολίας, οπότε και σύνθεσης βιταμίνης D (Dobson & Giovannoni, 2019). Η μετανάστευση κατά τη δεύτερη δεκαετία της ζωής σε περιοχές χαμηλού γεωγραφικού πλάτους, με χαμηλά ποσοστά ΠΣ και υψηλή υπεριώδης ακτινοβολία, ελαττώνει τον κίνδυνο ανάπτυξης της νόσου, ενώ η αυξημένη έκθεση στον ήλιο κατά την νεαρή ηλικία λειτουργεί ως προστατευτικός παράγοντας (Pierrot-Deseilligny & Souberbielle, 2017). Η κατανάλωση τροφών πλούσιων σε βιταμίνη D, όπως τα λιπαρά ψάρια, έχει αποδειχθεί ότι μειώνει τον κίνδυνο εκδήλωσης ΠΣ (Bäärnhielm et al., 2014), ενώ η ημερήσια κατανάλωση βιταμίνης D άνω των 400 μονάδων φαίνεται να μειώνει έως και 40% τον κίνδυνο για ανάπτυξη της νόσου (Munger et al., 2004). Άτομα που γεννήθηκαν στο τέλος του φθινοπώρου είχαν ελαττωμένες πιθανότητες εμφάνισης ΠΣ επειδή κατά τους θερινούς μήνες κύησης οι μητέρες είχαν μεγαλύτερη έκθεση στον ήλιο (Pierrot-Deseilligny & Souberbielle, 2017). Η βιταμίνη D ήταν ο πρώτος περιβαλλοντολογικός παράγοντας ο οποίος προτάθηκε ότι συσχετίζεται με το αλληλόμορφο HLA. ωστόσο αυτό δεν είχε υποστηριχθεί μετέπειτα (Bäärnhielm et al., 2012).

Άτομα με εργασία η οποία απαιτεί εναλλαγή βαρδιών έχουν πιθανότητες ανάπτυξης αυτοάνοσων διαταραχών του θυρεοειδή (Alfredsson & Olsson, 2019). Ο κίνδυνος προφλεγμονωδών αποκρίσεων αυξάνεται λόγω της έλλειψης ύπνου και της εναλλαγής κικκάδιου ρυθμού, κάτι που δυνητικά μπορεί να οδηγήσει στην ανάπτυξη ΠΣ κατά την εφηβεία λόγω της εναλλαγής βαρδιών (Hedström et al., 2011, Tsapanou et al., 2017; Tsapanou et al., 2019). Η υψηλή κατανάλωση καφέ πιθανώς να έχει νευροπροστατευτικό παράγοντα ενάντια στην εκδήλωση της ΠΣ (Hedström et al., 2016a). Σύμφωνα με τους Massa et al. (2013), δεν συνδέεται η κατανάλωση καφεΐνης και αλκοόλ με αυξημένο ρίσκο εμφάνισης ΠΣ. Γενικότερα, είναι αδύναμες οι ενδείξεις για την εμφάνιση ΠΣ λόγω κατανάλωσης καφέ ή αλκοόλ (Alfredsson & Olsson, 2019).

## 1.4 Παθογένεση

Αν και παραμένει άγνωστη, η κύρια αιτία της παθογένεσης της νόσου είναι η φλεγμονή στο κεντρικό νευρικό σύστημα (Loma & Heyman, 2011). Η κλασική θεώρηση είναι ότι αυτοδραστικά T-λεμφοκύτταρα προκαλούν φλεγμονώδεις αντιδράσεις με αποτέλεσμα να υπάρχει καταστροφή της μυελίνης (απομυελίνωση) σε υγιή νευρικά κύτταρα (Prat & Antel, 2005). Η απομυελίνωση συντελεί στη μείωση μετάδοσης των πληροφοριών μεταξύ των νευρικών κυττάρων. Οι άξονες είναι σχεδόν άθικτοι κατά τα αρχικά στάδια της νόσου, ενώ όσο εξελίσσεται υπάρχει μη αναστρέψιμη βλάβη τους (Schindelmeyer, 2013). Απομυελινωτικές πλάκες υπάρχουν τόσο στη λευκή όσο και στη φαιά ουσία, οι οποίες ανάλογα το στάδιο, την εξέλιξη και τη φλεγμονώδη αντίδραση ταξινομούνται ως οξείες, χρόνια ενεργοποιημένες και χρόνια «σιωπηλές» (Wu & Alvarez, 2011).

Έχει αναγνωριστεί ο ρόλος πολλών κυττάρων στη παθογένεση της ΠΣ. Λόγω δυσλειτουργίας του ανοσοποιητικού συστήματος, στον θύμο αδένα μπορεί να «διαφύγουν» μερικά αυτοδραστικά T-λεμφοκύτταρα στην περιφέρεια, τα οποία δεν ελέγχονται λόγω της μειωμένης δράσης των ρυθμιστικών T-λεμφοκυττάρων. Έπειτα, κατευθυνόμενα T και B-λεμφοκύτταρα μπορεί να ενεργοποιηθούν στην περιφέρεια σαν αντίδραση μέσω της μοριακής μίμησης ενώ κατά την ενεργοποίηση, έμφυτα ανοσολογικά κύτταρα, CD8\* T-λεμφοκύτταρα, διαφοροποιημένα CD4\* βοηθητικά T-λεμφοκύτταρα, TH17 κύτταρα και B-λεμφοκύτταρα εισέρχονται στο ΚΝΣ και προκαλούν φλεγμονώδεις αντιδράσεις (Dendrou et al., 2015).

Νευροεκφυλιστικές διεργασίες δύναται να πραγματοποιηθούν ανεξαρτήτως των φλεγμονωδών αντιδράσεων (Frischer et al., 2009). Αλλαγές στη λειτουργία των μιτοχονδρίων στις οξείες και χρόνιες πλάκες έχουν αναφερθεί, όπως και μειωμένη λειτουργία του συμπλέγματος IV σε απομυελινωτικούς άξονες ενεργών και χρόνια ενεργών πλακών (Stadelmann, 2011). Η ενεργειακή ανεπάρκεια των μιτοχονδρίων έχει αναγνωριστεί ως σημαντικός παράγοντας για τη παθογένεση της ΠΣ (Lassmann H & van Horssen, 2011). Ένας άλλος μηχανισμός, είναι η αυξημένη έκφραση διαύλων νατρίου ως αντιστάθμιση στην απομυελίνωση, οι οποίες οδηγούν σε κυτταρικό θάνατο (Waxman, 2006). Ο νευροδιαβιβαστής γλουταμίνης ανευρίσκεται σε ασθενείς με ΠΣ σε αυξημένες συγκεντρώσεις, ο οποίος οδηγεί σε αυξημένη ενεργοποίηση των υποδοχέων του με αποτέλεσμα τις βλάβες στα νευρικά κύτταρα (Kostic et al., 2013). Τέλος, η αυξημένη συγκέντρωση σιδήρου στα μακροφάγα και τη μικρογλοία, οδηγεί στην απελευθέρωση του μετά την απόπτωση των κυττάρων αυτών, κάτι το οποίο είναι καταστροφικό για τους νευρώνες, ενώ αντίθετα η μειωμένη συγκέντρωση του ελαττώνει την επαναμυελίνωση των νευραξόνων (Stephenson et al., 2014).

## 1.5 Κλινικές μορφές της ΠΣ

Η κλινική πορεία της νόσου χαρακτηρίζεται είτε ως υποτροπιάζουσα, με εξάρσεις και υφέσεις συμπτωμάτων, είτε ως προοδευτική, με χειροτέρευση συμπτωμάτων (Sand, 2015). Το 1996 έγινε μια ομόφωνη απόφαση κατά την οποία αναγνωρίστηκαν οι παρακάτω κλινικές μορφές: η υποτροπιάζουσα- διαλείπουσα (Relapsing Remitting Multiple Sclerosis- RRMS), η πρωτοπαθής προϊούσα (Primary Progressive Multiple Sclerosis- PPMS), η δευτεροπαθής προϊούσα (Secondary Progressive Multiple Sclerosis- SPMS) και η προϊούσα υποτροπιάζουσα ΠΣ (Progressive Relapsing Multiple Sclerosis- PRMS) (Lublin & Reingold, 1996). Στις αναθεωρήσεις του 2013 έχουν αναγνωριστεί 2 σύνδρομα που είναι προκλινικές μορφές της ΠΣ, το κλινικά μεμονωμένο σύνδρομο (Clinically Isolated Syndrome- CIS) και το ακτινολογικά μεμονωμένο σύνδρομο (Radiological Isolated Syndrome- RIS), ενώ ο όρος PRMS αντικαταστάθηκε (Lublin et al., 2014). Παρακάτω περιγράφονται οι κλινικές και οι προκλινικές μορφές.

- Το πρώτο απομυελινωτικό συμβάν του κεντρικού νευρικού συστήματος το οποίο διαρκεί αρκετές ώρες και συνάδει με συμπτώματα της, χαρακτηρίζει το κλινικά μεμονωμένο σύνδρομο (Marcus & Waubant, 2013). Επηρεάζει το οπτικό νεύρο, την παρεγκεφαλίδα ή τον νωτιαίο μυελό, ενώ συνήθως αναρρώνουν πλήρως μετά το πρώτο νευρολογικό επεισόδιο (Miller et al., 2012). Το 85% των ασθενών με ΠΣ ξεκίνησε με ένα σχετικό νευρολογικό επεισόδιο (Miller et al., 2005).
- Το ακτινολογικά μεμονωμένο σύνδρομο χαρακτηρίζεται από βλάβες οι οποίες μπορεί να είναι απομυελινωτικές πλάκες, κατά τη νευροαπεικόνιση, εν απουσία νευρολογικών συμπτωμάτων (Lebrun, 2015). Ένα μεγάλο ποσοστό των ασθενών συνήθως αναπτύσσουν ΠΣ μετά από 5 χρόνια (Yamout & Al Khawajah, 2017).
- Η υποτροπιάζουσα- διαλείπουσα μορφή χαρακτηρίζεται από εξάρσεις και υφέσεις, από τις οποίες αναρρώνουν πλήρως ή μερικώς, ενώ υπάρχει και περίοδος κλινικής σταθερότητας μεταξύ των υποτροπών (Sand, 2015). Αυτή η μορφή συναντάται στο 85% των ασθενών (Goldenberg, 2012). Χωρίζεται σε ενεργή και μη ενεργή ανάλογα την εμφάνιση υποτροπών και των βλαβών κατά την MRI (Sand, 2015) και σε σταθερή ή επιδεινωμένη κατάσταση ανάλογα αν εμφανίζεται αυξημένη αναπηρία μετά από ένα συγκεκριμένο διάστημα από μία υποτροπή (Lublin et al., 2014).
- Μετά από μία δεκαετία το 40-50% των ασθενών με υποτροπιάζουσα- διαλείπουσα μορφή μεταπίπτουν στη δευτεροπαθή προϊούσα μορφή της νόσου ενώ το 90% μετά από μία εικοσαετία (Milo & Miller, 2014). Υπάρχει σταθερή χειροτέρευση των νευρολογικών συμπτωμάτων, ανεξαρτήτως της ύπαρξης υφέσεων και στασιμότητας



(Rovaris et al., 2006). Χωρίζεται σε ενεργή και μη ενεργή, και σε προοδευτική και μη προοδευτική ανάλογα εάν εμφανίζεται επιδείνωση ή όχι μετά από ένα χρονικό διάστημα (Lublin et al., 2014).

- Ένα ποσοστό περίπου 15% των ατόμων με ΠΣ πάσχουν από πρωτοπαθή προϊούσα μορφή ΠΣ (Ebers, 2004). Από την εκδήλωση της νόσου υπάρχει σταθερή επιδείνωση της, με πιθανές περιόδους στασιμότητας, εν απουσία υφέσεων ή υποτροπών (Miller & Leary, 2007). Χωρίζεται σε ενεργή και μη ενεργή, και σε προοδευτική και μη προοδευτική ανάλογα εάν εμφανίζεται επιδείνωση ή όχι μετά από ένα χρονικό διάστημα (Lublin et al., 2014).
- Παλιότερα χρησιμοποιούνταν ο όρος προϊούσα υποτροπιάζουσα ΠΣ για να χαρακτηρίσει μια μορφή με σταθερή επιδείνωση της νόσου με υποτροπές, ενώ κατά την περίοδο μεταξύ των υποτροπών υπάρχει σταθερή επιδείνωση (Tullman et al., 2004). Συναντάται σε πολύ μικρό ποσοστό των περιπτώσεων ασθενών με ΠΣ. Πλέον χρησιμοποιείται ο όρος ενεργή ή μη ενεργή πρωτοπαθή προϊούσα ΠΣ (Lublin et al., 2014).

Αξίζει να γίνει αναφορά και στην καλοήγη μορφή της νόσου, κατά την οποία υπάρχουν σπάνιες εξάρσεις με πλήρη ανάρρωση συμπτωμάτων, καμία επιδείνωση και ελάχιστη αναπηρία ακόμα και μετά από δεκαπενταετία (Ramsaransing & De Keyser, 2006). Υπολογίζεται ότι περίπου το 10-20% είναι η επικράτηση της (Amato et al., 2006b).

## 1.6 Πρόγνωση

Υπάρχει ποικιλομορφία ως προς την πρόγνωση της ΠΣ ανά ασθενή βλέποντας ότι ένα 5% των ασθενών αναπτύσσουν ραγδαία τα συμπτώματα της νόσου, με αποτέλεσμα την αναπηρία στα πρώτα 5 έτη από την έναρξη της, ενώ αντίθετα ένα 20% μπορεί να μείνει ανεπηρέαστο ακόμα και χωρίς φαρμακευτική αγωγή, για πάνω από 20 χρόνια. Έχουν έως και 10 χρόνια λιγότερης ζωής συγκριτικά με υγιή άτομα με ίδια δημογραφικά χαρακτηριστικά, ενώ οι προοδευτικές μορφές της νόσου τείνουν να έχουν πιο γρήγορη επιδείνωση της αναπηρίας σε σύγκριση με τη διαλείπουσα- υποτροπιάζουσα μορφή (Tsang & Macdonell, 2011).

Χειρότερη πρόγνωση έχουν ασθενείς οι οποίοι:

- έχουν υψηλό επίπεδο υποτροπών τα πρώτα 2-5 χρόνια
- έχουν ουσιώδη επιδείνωση στην αναπηρία τους την πρώτη πενταετία
- εμφανίζουν μεγάλου βαθμού βλάβες στις αρχικές MRI
- έχουν «πολυεστιακά» κλινικά μεμονωμένα σύνδρομα

- είναι άνδρες
- εκδηλώνουν τη νόσο σε μεγάλη ηλικία
- παρουσιάζουν προοδευτική μορφή της νόσου
- υπάρχει μικρό διάστημα ενδιάμεσα των υποτροπών
- έχουν συμμετοχή πολλαπλών συστημάτων του ΚΝΣ στην αρχή της νόσου (Bergamaschi, 2007).

Αντίθετα, ευνοϊκοί δείκτες πρόγνωσης θεωρούνται:

- το γυναικείο φύλο
- ο μικρός αριθμός υποτροπών
- η νεαρή ηλικία έναρξης της νόσου
- η φυσιολογική MRI
- η χαμηλή ή και καθόλου αναπηρία μετά από μια πενταετία
- η πλήρης αποκατάσταση μετά το πρώτο νευρολογικό επεισόδιο
- το μεγάλο διάστημα ανάμεσα στην πρώτη και δεύτερη υποτροπή
- η προσβολή ενός μόνο συστήματος ή η οπτική νευρίτιδα (Tsang & Macdonell, 2011).

## 1.7 Συμπτώματα

Η ΠΣ έχει ποικιλομορφία ως προς την εκδήλωση συμπτωμάτων και καθίσταται απρόβλεπτη. Η προσβολή του οπτικού νεύρου αποτελεί κύριο σύμπτωμα της νόσου καθώς το ποσοστό ανέρχεται άνω του 70% και εκδηλώνεται με θολή όραση και πόνο, δυσκολία διάκρισης χρωμάτων και μειωμένη οξύτητα της όρασης (Chan, 2002). Η απομυελίνωση του εγκεφαλικού στελέχους έχει ως αποτέλεσμα την ενδοπυρηνική οφθαλμοπληγία, παράλυση του βου εγκεφαλικού νεύρου, απώλεια αίσθησης σε σημεία του προσώπου, απώλεια ακοής, αταξία και νυσταγμό, ίλιγγο αλλά και αισθητηριακές διαταραχές μεγάλης διάρκειας (McGinley et al., 2021).

Επιπλέον εμφανίζονται κινητικές δυσκολίες με συμπτώματα όπως γενικότερη αδυναμία, σπαστικότητα, μυοκλονίες και αυξημένος ή μειωμένος μυϊκός τόνος, ενώ εκδηλώνεται τρέμουλο και διαταραχές ισορροπίας (Schindelmeiser, 2013). Η κόπωση αποτελεί το πιο κοινό σύμπτωμα (άνω του 75% των ασθενών) το οποίο έχει συσχετιστεί με μειωμένη ποιότητα ζωής η οποία επηρεάζει τη γνωστική λειτουργικότητα, τη διάθεση και την κοινωνική ζωή των ασθενών (Silveira et al., 2019). Αν υπάρχει αυτοάνοση απομυελίνωση σε κάποιο μέρος του νωτιαίου μυελού, εκδηλώνονται αισθητηριακές διαταραχές όπως μούδιασμα, κνησμός και δυσαισθησία ενώ αν υπάρχει απομυελίνωση στο ραχιαίο μέρος του νωτιαίου μυελού δύναται να εμφανιστεί το

φαινόμενο Lhermitte, κατά το οποίο οι ασθενείς αισθάνονται ότι τους διαπερνά ρεύμα από τον λαιμό μέχρι τη ράχη ή τα άκρα (McGinley et al., 2021). Επιπλέον, υπάρχουν διαταραχές στην ουροδόχο κύστη (ενούρηση και ακράτεια) διαταραχές του εντέρου (δυσκοιλιότητα και ακράτεια) και σεξουαλικές διαταραχές (μειωμένη λίμπιντο) (Crayton & Rossaman, 2006). Λιγότερα συχνά, εμφανίζονται διαταραχές σίτισης και δυσαρθρίας (Ghasemi et al., 2017).

Οι ασθενείς με ΠΣ αντιμετωπίζουν και ψυχιατρικά συμπτώματα, όπου περίπου το 25% με 50%, ανεξαρτήτως της σοβαρότητας της νόσου, πάσχει από κατάθλιψη, με περισσότερες πιθανότητες εκδήλωσης στην αρχή της διάγνωσης της νόσου και ποσοστό διπλάσιο συγκριτικά με τον υγιή πληθυσμό (Silveira et al., 2019). Σε ένα δείγμα ατόμων με ΠΣ, το 38,8% παρουσίαζε κατάθλιψη (Panda et al., 2018). Ένα 36% των ασθενών με ΠΣ διαγιγνώσκεται με αγχώδεις διαταραχές και το 34% με 70% των ασθενών με πρόωρη διάγνωση αντιμετωπίζουν άγχος (Hanna & Strober, 2020). Σύμφωνα με μία έρευνα, σε ένα δείγμα 244 ασθενών με ΠΣ, το 30% από αυτούς πάσχει από αγχώδεις διαταραχές και το 26,6% είχαν ανήσυχες σκέψεις (Pham et al., 2018). Σε μικρότερο ποσοστό αντιμετωπίζουν διπολική διαταραχή, ψυχωτικές διαταραχές και διαταραχές προσωπικότητας (Silveira et al., 2019).

## 1.8 Διαγνωστικά κριτήρια

Ο Jean Martin Charcot είναι ο πρώτος ο οποίος παρατήρησε κάποια χαρακτηριστικά στην ΠΣ, τα οποία ονομάστηκαν «τριάδα του Charcot» και αποτελούνταν από τον νυσταγμό, το τρέμουλο και τη δυσαρθρία (Milo & Miller, 2014). Το 1965 ο George Schumacher με την επιτροπή του όρισε τα πρώτα κλινικά διαγνωστικά κριτήρια σύμφωνα με τα οποία για να γίνει η διάγνωση της κλινικά καθορισμένης ΠΣ έπρεπε να πληρούνται οι παρακάτω προϋποθέσεις:

- Δυσλειτουργία του ΚΝΣ η οποία επηρεάζεται από τη νόσο σε 2 ή περισσότερα σημεία, κατά κύριο λόγο στη λευκή ουσία.
- 2 ή περισσότερα επεισόδια τα οποία διαρκούν πάνω από 24 ώρες και τα οποία έχουν απόσταση 1 μήνα ή περισσότερο ή εξέλιξη της νόσου πάνω από 6 μήνες.
- Ηλικία έναρξης της νόσου 10- 50 ετών.
- Η διάγνωση γίνεται από νευρολόγο και δεν εξηγείται από άλλη νόσο (Gafson et al., 2012).

Το 1983 ο Charles Poser και οι συνεργάτες του αύξησαν το όριο ηλικίας έως τα 59 έτη κατά την έναρξη της νόσου, ενώ πρόσθεσαν τη χρήση εργαστηριακών δεδομένων, όπως το εγκεφαλονωτιαίο υγρό και τα προκλητά δυναμικά (Poser & Brinar, 2004).

Τα 2001, τα κριτήρια του McDonald και των συνεργατών του έθεσαν αλλαγές για τη διάγνωση. Η χρήση MRI ήταν απαραίτητη λόγω της ευαισθησίας της στη διάγνωση, ενώ για τη

διάγνωση της πρωτοπαθή προϊούσα μορφής ήταν απαραίτητη η ένδειξη ανάλυσης του εγκεφαλονωτιαίου υγρού (Gafson et al., 2012). Τα κριτήρια αυτά είχαν 83% ειδικότητα και 83% ευαισθησία (Dalton et al., 2002). Το 2005 έγιναν αναθεωρήσεις των κριτηρίων McDonald, σύμφωνα με τα οποία αν η MRI έδειχνε T2 εστία βλάβης από 30 μέρες έως 3 μήνες μετά την παρουσίαση της πρώτης υποτροπής, ήταν αρκετή για τη διάδοση στον χρόνο (Przybek et al., 2015). Για τη διάγνωση της πρωτοπαθούς προϊούσας μορφής, δεν απαιτούνταν η ανάλυση του εγκεφαλονωτιαίου υγρού (Gafson et al., 2012). Οι επόμενες αναθεωρήσεις έγιναν το 2010, όπου για τη διάδοση στον χώρο έπρεπε να υπάρχει σε τουλάχιστον 2 από τα 4 παρακάτω σημεία βλάβες τυπική με την ΠΣ: περικοιλιακά, υποφλοιώδη, στο υποσκηνίδιο τμήμα και στον νωτιαίο μυελό (Przybek et al., 2015). Για τη διάδοση στον χρόνο αρκούσε μία νέα εστία T2 βλάβης τουλάχιστον 30 μέρες πριν, ενώ δεν υπήρχε η ανάγκη χρήσης εγκεφαλονωτιαίου υγρού στη διάγνωση (Ömerhoca et al., 2018).

Οι τελευταίες αναθεωρήσεις έγιναν το 2017 και περιγράφονται παρακάτω:

- $\geq 2$  κλινικές προσβολές και  $\geq 2$  αντικειμενικές βλάβες αρκούν για τη διάγνωση της ΠΣ χωρίς επιπλέον εξετάσεις
- $\geq 2$  κλινικές προσβολές και 1 αντικειμενική βλάβη σε μια διαφορετική περιοχή του κεντρικού νευρικού συστήματος η οποία αποδεικνύει την προσβολή, αρκούν για τη διάγνωση της ΠΣ χωρίς επιπλέον εξετάσεις
- $\geq 2$  κλινικές προσβολές,  $\geq 1$  αντικειμενική βλάβη, μια νέα προσβολή σε διαφορετικό σημείο στο κεντρικό νευρικό σύστημα για διάδοση στον χώρο ή διάδοση στον χρόνο σύμφωνα με την MRI
- 1 κλινική προσβολή,  $\geq 2$  αντικειμενικές βλάβες, μια νέα προσβολή σε διαφορετικό σημείο στο κεντρικό νευρικό σύστημα για διάδοση στον χώρο ή θετικές ολιγοκλωνικές δέσμες στην ανάλυση του εγκεφαλονωτιαίου υγρού
- 1 κλινική προσβολή, 1 αντικειμενική βλάβη, διάδοση στον χώρο από μια διαφορετική κλινική προσβολή σε διαφορετικό σημείο στον κεντρικό νευρικό σύστημα ή από την MRI και διάδοση στον χρόνο από μία επιπρόσθετη κλινική προσβολή ή από την MRI ή θετικές ολιγοκλωνικές δέσμες στην ανάλυση του εγκεφαλονωτιαίου υγρού (Thompson et al., 2018).

Για τη διάγνωση της προϊούσας προοδευτικής μορφής της νόσου χρειάζεται  $>1$  έτους προοδευτικής κλινικής πορείας και τουλάχιστον 2 από τα παρακάτω:

- $>1$  T2 εστιών βλαβών περικοιλιακά, στο υποσκηνίδιο μέρος, στην παραφλοιώδεις περιοχές και στις φλοιώδεις περιοχές

- >2 T εστιών βλάβες στην σπονδυλική στήλη, με συμπτωματικές βλάβες στον νωτιαίο μυελό και την παρεγκεφαλίδα
- Θετικές ολιγοκλωνικές δέσμες στην ανάλυση του εγκεφαλονωτιαίου υγρού (Ömerhoca et al., 2018).

Εκτός της MRI και την ανάλυση εγκεφαλονωτιαίου υγρού σαν διαγνωστικά τεστ χρησιμοποιούνται και άλλες μέθοδοι.

Πιο συνηθισμένα διαγνωστικά τεστ είναι οι αιματολογικές εξετάσεις και τα οπτικά προκλητά δυναμικά. Ακολουθούν σαν δευτερεύοντα διαγνωστικά τεστ τα σωματοαισθητικά προκλητά δυναμικά, ουροδυναμικά τεστ, η γνωστική αξιολόγηση και η οπτική τομογραφία συνοχής, ενώ άλλες διαγνωστικές εξετάσεις που χρησιμοποιούνται είναι τα ειδικά τεστ για λοιμώξεις, η αγγειογραφία, η βιοψία, τα ακουστικά τεστ, η ηλεκτροφυσιολογία, η ακτινογραφία θώρακος, η εξέταση καρδιάς και επιπλέον βιοχημικές εξετάσεις (Ömerhoca et al., 2018).

## 1.9 Φαρμακευτική αγωγή

Δεν υπάρχει θεραπεία για την ΠΣ, ωστόσο οι νοσοτροποποιητικές θεραπείες επιτρέπουν τον έλεγχο των υποτροπών, τη βελτίωση των συμπτωμάτων και την καθυστέρηση στην πρόοδο της νόσου. Σχεδόν 30 χρόνια πριν εγκρίθηκε το πρώτο φάρμακο κατά της ΠΣ και έκτοτε συνεχίζεται η έγκριση και η χρήση φαρμακευτικών αγωγών είτε πρώτης είτε δεύτερης γραμμής (Tintore et al., 2019).

Το 1993 εγκρίνεται το πρώτο φάρμακο για την υποτροπιάζουσα- διαλείπουσα μορφή της νόσου, οι ιντερφερόνες (IFNβ-1b), οι οποίες προκαλούν ρυθμιστικές αντιφλεγμονώδεις αποκρίσεις, χορηγούνται υποδορίως και αποτελούν φάρμακα πρώτης γραμμής (Hauser & Cree, 2020). Έχει αποδειχθεί ότι μειώνουν τις υποτροπές σε ασθενείς με κλινικά μεμονωμένο σύνδρομο και υποτροπιάζουσα- διαλείπουσα μορφή, ενώ συμβάλουν και στη μείωση ανάπτυξης νέων βλαβών, όπως δείχνει η μαγνητική (Paolicelli et al., 2009). Το 2000 θα εγκριθεί η χρήση του και για τη δευτεροπαθή προϊούσα μορφή, ενώ το 2002 θα αρχίσει και η υποδόρια χρήση του IFNβ-1a (Tintore et al., 2019).

Το 1996 εγκρίνεται η χρήση της οξικής γλατιραμέρης (Glatiramer acetate). Αποτελείται από μία μίξη 4 αμινοξέων, του γλουταμινικού οξέος, της λυσίνης, της αλανίνης και της τυροσίνης. Χορηγείται υποδορίως, ενώ συμβάλει στη μείωση των υποτροπών σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα- διαλείπουσα μορφή σε μεγάλο ποσοστό και στην καθυστέρηση ανάπτυξης απομυελινωτικών βλαβών (Caroppo et al., 2014). Αποτελεί φάρμακο πρώτης γραμμής, ενώ ο

μηχανισμός δράσης του δεν είναι πλήρως κατανοητός, αλλά ενεργοποιεί στην περιφέρεια τα κατασταλτικά T-λεμφοκύτταρα (Goldenberg, 2012).

Από το 2000 χρησιμοποιείται και η μιτοξαντρόνη ως φάρμακο για την ΠΣ, το οποίο χορηγείται ενδοφλεβίως (Martinelli et al., 2013). Είναι αντινεοπλασματικό και ανοσοκατασταλτικό φάρμακο το οποίο χρησιμοποιείται σε διάφορες μορφές καρκίνου (Neuhaus et al., 2006). Προκαλεί καταστολή των T και B-λεμφοκυττάρων και χορηγείται ενδοφλεβίως (Edan et al., 2004). Χρησιμοποιείται ως φάρμακο δεύτερης γραμμής σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα- διαλείπουσα και δευτεροπαθής προϊούσα ΠΣ οι οποίοι δεν ανταποκρίνονται σε ανοσοτροποποιητικές θεραπείες και εμφανίζουν ραγδαία επιδείνωση (Zirpoli et al., 2008).

Το πρώτο μονοκλωνικό αντίσωμα χρησιμοποιείται από το 2004 και είναι η ναταλιζουμάμπη (Ransohoff, 2007). Η δράση του «μπλοκάρει» τον υποδοχέα του μορίου α4-ιντεγρίνη προς το κεντρικό νευρικό σύστημα για τη μείωση των υποτροπών και χορηγείται ενδοφλεβίως ως φάρμακο δεύτερης γραμμής σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα- διαλείπουσα μορφή (Hauser & Cree, 2020). Μία έρευνα έδειξε ότι μείωσε τις υποτροπές σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα- διαλείπουσα μορφή και καθυστέρησε την ανάπτυξη αναπηρίας της νόσου μετά από 2 χρόνια χορήγησης της (Polman et al., 2006).

Η φινγκολιμόδη αποτελεί το πρώτο φάρμακο για την αντιμετώπιση του ΠΣ, το οποίο χορηγείται διά του στόματος. Εγκρίθηκε το 2010 για τη μείωση των υποτροπών και την καθυστέρηση επιδείνωσης της νόσου σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα- διαλείπουσα μορφή και αποτελεί φάρμακο 2<sup>ης</sup> γραμμής (Pelletier & Hafler, 2012). Έχει ανοσοτροποποιητική δράση, καθώς διατηρεί τα αυτοδραστικά λεμφοκύτταρα στον λεμφαδένα για να μη διαπεράσουν στο κεντρικό νευρικό σύστημα (Groves et al., 2013).

Η τεριφλουνομίδη αποτελεί το επόμενο διά του στόματος φάρμακο για την ΠΣ, το οποίο χρησιμοποιείται από το 2012 (Wiese et al., 2013). Αναστέλλει τη λειτουργία της διυδροοροτικής αφυδρογονάσης, ενός ενζύμου που συμβάλει στον πολλαπλασιασμό των κυττάρων, με αποτέλεσμα τη μείωση της δράσης των T και B-λεμφοκυττάρων (Bar-Or et al., 2014). Είναι φάρμακο πρώτης γραμμής για ασθενείς με υποτροπιάζουσα- διαλείπουσα μορφή και φαίνεται ότι επιδρά θετικά στη μείωση των υποτροπών και την εξέλιξη της νόσου (Warnke et al., 2013).

Ένα χρόνο αργότερα θα αρχίσει και η χρήση του φουμαρικού διμεθυλεστέρα σαν φάρμακο πρώτης γραμμής για ασθενείς με υποτροπιάζουσα- διαλείπουσα μορφή, το οποίο χορηγείται διά του στόματος (Dubey et al., 2015). Ενεργοποιεί την πρωτεΐνη Nrf2 η οποία έχει αντί-

φλεγμονώδεις αποκρίσεις, ενώ μειώνει τον αριθμό των υποτροπών σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα- διαλείπουσα μορφή (Yadav et al., 2019).

Το 2014 εγκρίνεται η χρήση της αλεμτουζουμάμπης για ασθενείς με υποτροπιάζουσα- διαλείπουσα μορφή της ΠΣ (Havrdova et al., 2015). Αποτελεί ένα μονοκλωνικό αντίσωμα αντί-CD52 το οποίο βοηθάει στην ενεργοποίηση των ρυθμιστικών T-λεμφοκυττάρων (Willis & Robertson, 2016). Χορηγείται υποδορίως και μειώνει τις υποτροπές και την εξέλιξη της νόσου, ενώ χρησιμοποιείται ως φάρμακο πρώτης γραμμής (Hartung et al., 2015).

Το 2017 αρχίζει η χρήση της κλαδριβίνης, μιας πουρίνης η οποία μειώνει τη δράση περιφερειακών λεμφοκυττάρων (Giovannoni, 2017). Χρησιμοποιείται ως φάρμακο δεύτερης ή τρίτης γραμμής σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα- διαλείπουσα μορφή και χορηγείται από το στόμα, ενώ μειώνει τις υποτροπές, τις βλάβες όπως φαίνεται στη μαγνητική και την εξέλιξη της νόσου (AlJumah et al., 2020).

Την ίδια χρονιά εγκρίνεται και η χρήση της οκρελιζουμάμπης, ενός μονοκλωνικού αντισώματος αντί-CD20 για ασθενείς με υποτροπιάζουσα- διαλείπουσα μορφή της ΠΣ το οποίο αποτελεί το πρώτο φάρμακο που εγκρίνεται και για ασθενείς με πρωτοπαθή προϊούσα μορφή της ΠΣ, ενώ χορηγείται υποδορίως και μειώνει τη δράση των B-λεμφοκυττάρων (Florou et al., 2020). Σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα- διαλείπουσα μορφή μειώνει τον ρυθμό των υποτροπών, ενώ σε ασθενείς με πρωτοπαθή προϊούσα ελαττώνει την εξέλιξη της νόσου (Lamb, 2022).

## 2<sup>ο</sup> ΚΕΦΑΛΑΙΟ

### ΓΝΩΣΤΙΚΑ ΕΛΛΕΙΜΜΑΤΑ

#### 2.1 Γνωστικά πεδία που επηρεάζονται στην ΠΣ

Από την εποχή του, ο Charcot είχε παρατηρήσει διαταραχές στη μνήμη, στον σχηματισμό εννοιών και στη νόηση σε ασθενείς με ΠΣ (Messinis et al., 2018). Για πολλά χρόνια είχε παραλειφθεί η έρευνα στις γνωστικές διαταραχές στην ΠΣ, ωστόσο τις τελευταίες δεκαετίες αυτό έχει ανατραπεί. Παλιότερα δεδομένα υποστήριζαν ότι μόλις το 5% των ασθενών με ΠΣ αντιμετωπίζει γνωστικές διαταραχές, ωστόσο από το 1990 και με νεότερα δεδομένα το ποσοστό αυτό ανήλθε στο 40-70% (Rao et al., 1991; Grzegorski & Losy, 2017). Η δυσκολία στην εντόπιση τους χωρίς μια πλήρη νευροψυχολογική εκτίμηση, και η πεποίθηση ότι δεν εκδηλώνονται σε ασθενείς πρώιμων σταδίων είναι λόγοι οι οποίοι καθυστέρησαν την επιστημονική κοινότητα να ασχοληθεί επαρκώς με τα γνωστικά ελλείμματα στη συγκεκριμένη νόσο (Amato et al., 2006c). Εμφανίζεται σε όλα τα στάδια και τις μορφές της νόσου. Μερικοί από τους παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση γνωστικών ελλειμμάτων στην ΠΣ είναι η προχωρημένη ηλικία, το επίπεδο μόρφωσης, η εκδήλωση κατάθλιψης και το γενικότερο νοητικό πηλίκιο (Patti, 2009).

Στη νευροψυχολογία, ασθενείς των οποίων τα αποτελέσματα είναι λιγότερο του 1,5 της τυπικής απόκλισης συγκριτικά με τα κανονιστικά δεδομένα και με παρόμοια δημογραφικά στοιχεία σε κλίμακες γνωστικής αξιολόγησης, έχουν γνωστικά ελλείμματα (Benedict et al., 2020). 40-70% των ασθενών με ΠΣ αντιμετωπίζει διαταραχές στην ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών, 40-60% στη μνήμη και μάθηση, 20-50% στην προσοχή, 20% στις εκτελεστικές λειτουργίες και 20-25% στην κοινωνική νόηση (Labbé et al., 2018; Oreja-Guevara et al., 2019). Η έρευνα των Wojcik et al. (2022) στην οποία περιλαμβάνεται δείγμα 1073 ασθενών με ΠΣ, έδειξε ότι η αργή ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών είναι το πρώτο γνωστικό πεδίο το οποίο φθείρεται στην ΠΣ, μετά η οπτική και λεκτική μνήμη, έπειτα η προσοχή και τελευταίες οι εκτελεστικές λειτουργίες. Ωστόσο, προσθέτουν ότι η έρευνα τους βασίζεται σε τεστ τα οποία μπορεί να εμπλέκουν και άλλες γνωστικές λειτουργίες, και το δείγμα τους να εμφάνιζε πρόδρομα ελλείμματα και σε άλλα γνωστικά πεδία. Έτσι, σε μια δοκιμασία με σκοπό τον εντοπισμό ελλειμμάτων στην ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών μπορεί να εκδηλώνουν πρόδρομα ελλείμματα και σε άλλα γνωστικά πεδία. Επιπλέον, αναφέρουν ότι τα συμπεράσματα τους αφορούν το δείγμα τους και κάθε ασθενείς με ΠΣ μπορεί να αποκλίνει από αυτό το μοτίβο.



### **2.1.1 Ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών**

Χαρακτηρίζεται από την ικανότητα ενός ατόμου να επεξεργάζεται δεδομένα σε σύντομο χρονικό διάστημα για να ολοκληρώνει ένα έργο ή μέρος αυτού του έργου. Επομένως η εργαζόμενη μνήμη και η ταχύτητα εμπλέκονται και αλληλεπιδρούν άμεσα με αυτήν τη λειτουργία (Oreja-Guevara et al., 2019). Αποτελέσματα έρευνας απέδειξε ότι η ταχύτητα επεξεργασίας είναι το κύριο έλλειμμα το οποίο επιφέρει την αργή ταχύτητα επεξεργασίας, και όχι η εργαζόμενη μνήμη (DeLuca et al., 2004). Πιο δύσκολες γνωστικές δοκιμασίες στην εργαζόμενη μνήμη κάνουν πιο φανερά τα ελλείμματα σε αυτό το πεδίο αλλά και στην ταχύτητα επεξεργασίας (Parmenter et al., 2007). Η ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών τείνει να χειροτερεύει με πιο γρήγορο ρυθμό όσο εξελίσσεται η νόσος συγκριτικά με άλλα γνωστικά πεδία (Langdon, 2011).

### **2.1.2 Μνήμη και μάθηση**

Περίπου 50% αντιμετωπίζει διαταραχές οπτικής μνήμης και περίπου το 30% διαταραχές στη λεκτική μνήμη (Benedict et al., 2020). Μπορεί να εκδηλωθεί από τα πρώιμα στάδια της νόσου, ενώ φαίνεται ότι η ρητή μακροχρόνια μνήμη είναι το πιο συχνό πεδίο της μνήμης το οποίο παρουσιάζει ελλείμματα (Winkelmann et al., 2007). Παλαιότερα δεδομένα υποστήριζαν ότι η μακροχρόνια μνήμη είναι υπεύθυνη για τις διαταραχές μνήμης (Rao et al., 1989). Η δυσκολία εκμάθησης πληροφοριών είναι το στάδιο της μνήμης που αντιμετωπίζουν ελλείμματα ασθενείς με ΠΣ, ωστόσο αυτό είναι αμφιλεγόμενο (Macías Islas & Ciampi, 2019). Οι ασθενείς με ΠΣ έχουν ανάγκη περισσότερων επαναλήψεων για την εκμάθηση νέου υλικού, συγκριτικά με τον υγιή πληθυσμό, αλλά όταν γίνεται επαρκής εκμάθηση του, η καθυστερημένη ανάκληση του είναι σε φυσιολογικά επίπεδα (DeLuca et al., 1994).

### **2.1.3 Προσοχή**

Τα πιο συχνά ελλείμματα να παρουσιάζονται στη διαμοιρασμένη και επιλεκτική προσοχή (Winkelmann et al., 2007). Οι ασθενείς δυσκολεύονται στην ολοκλήρωση δύο ταυτόχρονων έργων, ενώ δεν εκδηλώνουν ελλείμματα σε ασκήσεις οι οποίες δεν απαιτούν σύνθετη προσοχή (Chiaravalloti & DeLuca, 2008). Οι κλινικοί πρέπει να λαμβάνουν υπόψη την ταχύτητα επεξεργασίας και την εργαζόμενη μνήμη κατά την αξιολόγηση της προσοχής λόγω της επιρροής που έχουν σε αυτήν (Oreja-Guevara et al., 2019).

#### **2.1.4 Εκτελεστικές λειτουργίες**

Τα πεδία που πλήττονται είναι στον σχεδιασμό και στην οργάνωση, την ευχέρεια και στον αφηρημένο και εννοιολογικό συλλογισμό, με το μεγαλύτερο ποσοστό να εμφανίζεται στη λεκτική ευχέρεια (Oreja-Guevara et al., 2019). Οι Henry & Beatty (2006), συμπέραναν ότι ασθενείς με μειωμένες αποδόσεις στη λεκτική ευχέρεια παρουσίαζαν αυξημένο δείκτη αναπηρίας. Η έρευνα των Leavitt et al. (2014b), έδειξε ότι ελλείμματα στο συγκεκριμένο γνωστικό πεδίο πιθανώς οφείλονται στη μειωμένη ταχύτητα επεξεργασίας.

#### **2.1.5 Οπτικοχωρικές ικανότητες**

Αποτελούν το λιγότερο μελετημένο γνωστικό πεδίο στη ΠΣ. Οι οπτικές διαταραχές που αντιμετωπίζουν οι σκληρυντικοί ασθενείς κάνει πιο δύσκολο και αμφιλεγόμενο το έργο αξιολόγησης αμιγώς οπτικοχωρικών ικανοτήτων (Vleugels et al., 2000). Ελλείμματα αφορούν κυρίως στις οπτικοαντιληπτικές ικανότητες, δηλαδή την αντίληψη απλών και σύνθετων μορφών (Ferreira, 2010).

#### **2.1.6 Κοινωνική νόηση**

Η κοινωνική νόηση είναι ένα σύνολο γνωστικών διαδικασιών κατανόησης του ίδιου του ατόμου και των γύρω του, ώστε να υπάρχει επιτυχής κοινωνική αλληλεπίδραση (Labbé et al., 2018). Σε αυτό περιλαμβάνεται η κοινωνική αντίληψη (δηλαδή η κατανόηση συναισθημάτων των άλλων ατόμων μέσω κάποιων συμπεριφορών, όπως η προσωδία και η έκφραση του προσώπου), τη συναισθηματική εμπάθεια (η ικανότητα να κατανοείται και να μοιράζεται η συναισθηματική κατάσταση ενός ατόμου) και η Θεωρία του Νου (η ικανότητα να προβλέπουμε τις συμπεριφορές ενός ατόμου με βάση τις πεποιθήσεις, τις επιθυμίες και τα συναισθήματα του ίδιου αλλά και του εαυτού μας, ώστε να αποκριθούμε καταλλήλως) (Giakoulidou et al., 2019). Σύμφωνα με τη συστηματικά ανασκόπηση των Cotter et al. (2016), οι ασθενείς με ΠΣ εμφανίζουν διαταραχές στη Θεωρία του Νου και την αναγνώριση προσώπων. Ελλείμματα στη Θεωρία του Νου σε ασθενείς με ΠΣ επιβεβαιώνει και η έρευνα των Pöttgen et al. (2013), σύμφωνα με την οποία το δείγμα τους δεν μπορούσε εύκολα να αναγνωρίσει συναισθήματα, ωστόσο μπορούσε να αντιληφθεί προθέσεις ή σκέψεις. Ελλείμματα στη κοινωνική νόηση πιθανώς είναι απόρροια διαταραχών σε συγκεκριμένα γνωστικά πεδία, όπως την εργαζόμενη μνήμη, τις εκτελεστικές λειτουργίες και την επεισοδιακή μνήμη (Dulau et al., 2017; Ciampi et al., 2018). Ωστόσο έχει γίνει αναφορά ότι μπορεί να εκδηλωθούν ανεξαρτήτως των γνωστικών διαταραχών (Pöttgen et al., 2013).

## 2.2 Γνωστικές διαταραχές στις κλινικές μορφές της ΠΣ

Όπως αναφέρθηκε ήδη, γνωστικά ελλείμματα εκδηλώνονται σε όλες τις μορφές της ΠΣ, με τις προοδευτικές μορφές να είναι πιο σοβαρές συγκριτικά με την υποτροπιάζουσα- διαλείπουσα μορφή (Johnen et al., 2017). Όλες οι μορφές της νόσου έχουν χειρότερες αποδόσεις συγκριτικά με τον υγιή πληθυσμό, ενώ η δευτεροπαθής προϊούσα μορφή εμφανίζει μεγαλύτερα ελλείμματα συγκριτικά με τις υπόλοιπες μορφές, ακόμα και από την πρωτοπαθή προϊούσα (Foong et al., 2000; Denney et al., 2005). Ωστόσο, πρέπει να ληφθούν υπόψη παράγοντες που επηρεάζουν τη δευτεροπαθή προϊούσα μορφή (μεγαλύτερη διάρκεια νόσου, περισσότερες βλάβες), όταν γίνεται σύγκριση με την πρωτοπαθή προϊούσα μορφή (Johnen et al., 2017). Οι Huijbregts et al. (2004) αναφέρουν ότι οι ασθενείς του δείγματος τους με πρωτοπαθή προϊούσα μορφή είχαν καλύτερες αποδόσεις στις νοητικές δοκιμασίες με εμπλοκή της εργαζόμενης μνήμης συγκριτικά με τη δευτεροπαθή προϊούσα μορφή. Σε έρευνα που συνέκρινε τις δύο προοδευτικές μορφές, οι ασθενείς με πρωτοπαθή προϊούσα είχαν χειρότερες αποδόσεις στη λεκτική μνήμη και τη λεκτική ευχέρεια (Wachowius et al., 2005). Επιπλέον, γνωστικά ελλείμματα μπορούν να εμφανιστούν σε προκλινικές μορφές της νόσου. Οι Feuillet et al. (2007) αναφέρουν ότι άνω του 50% των ασθενών του δείγματος τους με κλινικά μεμονωμένο σύνδρομο παρουσίασαν γνωστικά ελλείμματα. Στη μελέτη των Potagas et al. (2008), το δείγμα των ασθενών με κλινικά μεμονωμένο σύνδρομο παρουσίασε γνωστικά ελλείμματα συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου, με μόνη εξαίρεση τη λεκτική μνήμη και μάθηση. Όσον αφορά το ακτινολογικά μεμονωμένο σύνδρομο, οι Lebrun et al. (2010) παρατήρησαν μειωμένα σκορ σε νευροψυχολογικές δοκιμασίες σε ασθενείς με αυτήν την μορφή της νόσου συγκριτικά με τον υγιή πληθυσμό, ενώ συγκριτικά με ασθενείς με ΠΣ, οι τελευταίοι είχαν χαμηλότερα σκορ σε τεστ αξιολόγησης βραχύχρονης μνήμης και εκτελεστικών λειτουργιών.

Η έρευνα των Rosti-Otajärvi et al. (2014) βρήκε ότι δεν υπάρχουν ουσιαστικές διαφορές στο μοτίβο των γνωστικών ελλειμμάτων μεταξύ των 3 μορφών της νόσου. Οι ασθενείς με υποτροπιάζουσα- διαλείπουσα μορφή είχαν στατιστικά σημαντικά καλύτερες αποδόσεις μόνο σε τεστ αξιολόγησης της ταχύτητας επεξεργασίας πληροφοριών, ενώ τα πιο μειωμένα σκορ αντιμετώπιζε η ομάδα της πρωτοπαθούς προϊούσας μορφής. Αποτελέσματα ελληνικής μελέτης, έδειξε σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα- διαλείπουσα και δευτεροπαθής προϊούσα μορφή ΠΣ ότι ενώ το γενικό σκορ στη γνωστική έκπτωση ήταν παρόμοιο, η τελευταία ομάδα εμφάνισε συγκριτικά μεγαλύτερα ελλείμματα στη ταχύτητα επεξεργασίας, την αρχική αποκωδικοποίηση υλικού κατά τη μάθηση, και τις εκτελεστικές λειτουργίες (αναστολή αποκρίσεων και εναλλαγή έργου) συγκριτικά με την πρώτη (Ntoskou et al., 2018). Υπάρχουν ενδείξεις ότι το μοτίβο των γνωστικών ελλειμμάτων στο κλινικά μεμονωμένο σύνδρομο και την υποτροπιάζουσα-

διαλείπουσα είναι παρόμοιο, ενώ μπορεί να εμφανίζουν σχεδόν παρόμοια επικράτηση στη συχνότητα εμφάνισης των γνωστικών ελλειμμάτων (Ruano et al., 2017; Khalil et al., 2011). Η ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών ήταν το πιο συχνό και προεξέχον ελλειμματικό γνωστικό πεδίο και στις δύο έρευνες, κάτι που επιβεβαιώνει και τη συχνότητα του, αλλά και ότι εκδηλώνεται από τα αρχικά στάδια. Το 18% των ασθενών με κλινικά μεμονωμένο σύνδρομο παρουσίασε τουλάχιστον ελλείμματα σε ένα γνωστικό πεδίο κατά την αξιολόγηση (Khalil et al., 2011) Το μοτίβο των μνημονικών ελλειμμάτων ανά μορφή ΠΣ ερεύνησαν οι Gaudino et al. (2001). Στο δείγμα τους, οι ασθενείς με προοδευτικές μορφές εκδήλωσαν μεγάλου βαθμού ελλείμματα λεκτικής μάθησης, ενώ ελλείμματα οπτικοχωρικής μάθησης ήταν πιο επιδεινωμένα στην υποτροπιάζουσα διαλείπουσα και δευτεροπαθή προϊούσα μορφή.

Εκτός από τη μορφή, πρέπει να ληφθούν υπόψη κατά πόσο η διάρκεια και η σωματική αναπηρία της νόσου συσχετίζονται με τη γνωστική έκπτωση στην ΠΣ. Η έρευνα των Lynch et al. (2005) παρατήρησαν ότι υπάρχει συσχέτιση μεταξύ γνωστικής έκπτωσης και φυσικής αναπηρίας, όχι όμως με τη διάρκεια της νόσου. Αυτό επιβεβαιώνεται και από την έρευνα των McIntosh- Michaelis et al. (1991), στην οποία το δείγμα τους με μετρίου και σοβαρού βαθμού αναπηρίας παρουσίασαν μειωμένα σκορ σε νευροψυχολογικά τεστ, ενώ μειωμένες αποδόσεις παρουσιάστηκαν και στο 20% του δείγματος με ήπια φυσική αναπηρία. Ωστόσο, αναφορές έχουν γίνει για ανεξάρτητη εκδήλωση των γνωστικών διαταραχών (Rogers & Panegyres, 2007). Η παρουσία των γνωστικών ελλειμμάτων μπορεί να συσχετίζεται με την ηλικία και με τη φυσική αναπηρία, παρά με τη κλινική μορφή (Ruano et al., 2017). Σύμφωνα με μια μελέτη προοπτικής με 1010 μακροχρόνιους ασθενείς με ΠΣ, η αυξημένη αναπηρία συσχετίστηκε με γνωστικά ελλείμματα, ενώ πάνω από το 1/3 του δείγματος είχε άθικτες γνωστικές ικανότητες και ελάχιστη αναπηρία, παρόλο που η διάρκεια της νόσου του δείγματος ήταν κοντά στα 20 έτη. Οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι το μεγαλύτερο μέρος των ασθενών δεν αντιμετώπιζε γνωστικά ελλείμματα τα οποία δύναται να διαταράξουν την καθημερινότητά τους (Harel et al., 2019). Αντίθετα, η μελέτη των Achiron et al. (2013) αναφέρει ότι ανάμεσα σε 1500 σκληρυντικούς ασθενείς, το ποσοστό των ασθενών με διάρκεια νόσου άνω των 5 ετών και με γνωστικά ελλείμματα είναι μεγαλύτερο συγκριτικά με ασθενείς κάτω των 5 ετών. Ωστόσο τονίζουν ότι τα γενικότερα ποσοστά των ασθενών με γνωστικά ελλείμματα στο δείγμα τους ήταν μειωμένα συγκριτικά με αυτά που προτείνει η βιβλιογραφία, ενώ σύμφωνα με τη γραμμική παλινδρόμηση της έρευνας η γνωστική έκπτωση προϋπήρχε της εκδήλωσης της κλινικής συμπτωματολογίας κατά 1.2 έτη. Μειωμένη συσχέτιση μεταξύ γνωστικών ελλειμμάτων, διάρκειας και σοβαρότητας νόσου παρατήρησαν και οι Rosti-Otajärvi et al. (2014), των οποίων το δείγμα περιελάμβανε και τις τρεις μορφές της ΠΣ. Συνεπώς, υπάρχουν αντικρουόμενα

αποτελέσματα κατά πόσο αυτοί οι παράγοντες επηρεάζουν την πορεία των ασθενών γνωστικά. Ενώ φαίνεται ότι προοδευτικές μορφές τείνουν να έχουν σοβαρότερα νοητικά ελλείμματα, δεν αποτελεί απόλυτα αποκλειστικό παράγοντα ο οποίος καθορίζει τον βαθμό τους.

### **2.3 Πως επηρεάζει η κατάθλιψη τις γνωστικές διαταραχές**

Η επικράτηση της κατάθλιψης στην ΠΣ είναι υψηλή (Oreja-Guevara et al., 2019). Πλήθος ερευνών έχουν προσπαθήσει να εμβαθύνουν τη σχέση μεταξύ της κατάθλιψης και των γνωστικών διαταραχών στην ΠΣ. Σε μια έρευνα στην οποία έγινε σύγκριση ασθενών με ΠΣ με γνωστικές διαταραχές και χωρίς γνωστικές διαταραχές, η κατάθλιψη είχε μεγάλη επιρροή στην απόδοση σε τεστ μνήμης (Heesen et al., 2010). Επιπλέον, αποτελέσματα έρευνας υποστηρίζει ότι οι ασθενείς με ΠΣ και κατάθλιψη έχουν πιο αργή ταχύτητα επεξεργασίας και πιο βαριές διαταραχές στις εκτελεστικές λειτουργίες, συγκριτικά με μη καταθλιπτικούς ασθενείς με ΠΣ (Arnett et al., 2001). Τα συμπτώματα κατάθλιψης σε πρώιμη ΠΣ έχουν αρνητική επίδραση στα σκορ σε κλίμακες αξιολόγησης της ταχύτητας επεξεργασίας (Landrø et al., 2004). Ωστόσο, η κατάθλιψη μπορεί να μην έχει επιρροή στην ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών. (Denney et al., 2005). Σε μια μελέτη (Demaree et al., 2003) με μικρό δείγμα σκληρυντικών ασθενών, ασθενείς με υψηλό δείκτη κατάθλιψης εκδήλωσαν πιο σοβαρές γνωστικές διαταραχές συγκριτικά με ασθενείς με χαμηλό δείκτη κατάθλιψης. Έχει γίνει συσχετισμός μεταξύ αρνητικών επιδόσεων σε κλίμακα αξιολόγησης της διάθεσης και γνωστικά ελλείμματα σε συγκεκριμένα πεδία (σχεδιασμός, εργαζόμενη μνήμη και σύνθετη προσοχή) σε ασθενείς με ΠΣ, ενώ παρόμοια συσχέτιση έγινε μια τριετία αργότερα στα ίδια πεδία, με την προσθήκη της χωρικής μνήμης (Arnett, 2005). Άλλες έρευνες τονίζουν ότι η παρουσία γνωστικών ελλειμμάτων και κατάθλιψης στην ΠΣ είναι άσχετη στο δείγμα τους (Möller et al., 1994; Mattioli et al., 2011a). Βελτίωση της κατάθλιψης δεν συσχετίζεται με βελτίωση στα σκορ νευροψυχολογικών τεστ, αλλά στην αυτό-ενημερότητα των ασθενών για τα γνωστικά ελλείμματα τους (Kinsinger et al., 2010). Γενικότερα, παρόλη την επιρροή που έχει η κατάθλιψη στην απόδοση σε πολλά γνωστικά πεδία, το θέμα είναι ακόμα αμφιλεγόμενο και οι ενδείξεις αδύναμες.

### **2.4 Πως επηρεάζει η κόπωση τις γνωστικές διαταραχές**

Παρομοίως με την κατάθλιψη, έτσι και η κόπωση εμφανίζεται σε μεγάλο ποσοστό στην ΠΣ (70%-90%) (de Sa et al., 2011). Χαρακτηρίζεται από γρήγορη εξουθένωση ψυχικής και σωματικής ενέργειας για την ολοκλήρωση καθημερινών δραστηριοτήτων και χωρίζεται στη σωματική και γνωστική κόπωση. Συνήθως, η μέτρηση της γνωστικής κόπωσης γίνεται με αυτό-αναφορές, ενώ μπορεί να πραγματοποιηθούν και έργα συντηρούμενης προσοχής για την αξιολόγηση της, ωστόσο είναι δύσκολη η αντικειμενική μέτρηση της (Berard et al., 2018).

Η κόπωση έχει συσχετιστεί με μειωμένες αποδόσεις σε τεστ ταχύτητας επεξεργασίας (Diamond et al., 2008; Yigit et al., 2021), καθώς και με την εγρήγορση (Weinges-Evers et al., 2010; Rotstein et al., 2012). Οι Mattioli et al. (2011a) αναφέρουν ότι η κόπωση συσχετίζεται με τα σκορ σε τεστ μνήμης, προσοχής και εκτελεστικών λειτουργιών. Η πολύωρη χορήγηση νευροψυχολογικών τεστ μπορεί να έχει αρνητικές επιπτώσεις στα τεστ οπτικής και λεκτικής μνήμης, καθώς και στον εννοιολογικό σχεδιασμό όσο περνάει η ώρα σε ασθενείς με ΠΣ, ενώ το αντίθετο δύναται να συμβεί σε υγιή πληθυσμό, ενισχύοντας τον ισχυρισμό ότι η γνωστική κόπωση επηρεάζει τις γνωστικές ικανότητες (Krupp & Elkins, 2000). Αντίθετα με τα παραπάνω, έχει αναφερθεί ότι ανεξαρτήτως του βαθμού της, η κόπωση μπορεί να μην αποτελεί παράγοντα επηρεασμού στη γνωστική απόδοση (Parmenter et al., 2003). Η σχέση μεταξύ αυτό-αναφορών κόπωσης και γνωστικής απόδοσης ίσως είναι αδύναμη στην ΠΣ (Beatty et al., 2003; Morrow et al., 2009).

Συμπερασματικά, η επιστημονική κοινότητα έχει αντικρουόμενα αποτελέσματα στο πως επηρεάζει η κόπωση τη γνωστική ικανότητα στην ΠΣ. Φαίνεται ότι μπορεί να συμβάλει στη μειωμένη απόδοση σε συγκεκριμένα γνωστικά πεδία, ενώ άλλες έρευνες τονίζουν την αναξιοπιστία των αυτό-αναφορών της κόπωσης των ασθενών. Η κόπωση ίσως και να μην είναι σημαντικός δείκτης πρόβλεψης της γνωστικής απόδοσης στην ΠΣ. Επιπρόσθετα, μπορεί άλλοι παράγοντες να ενισχύουν την επίδραση της κόπωσης, ωστόσο όταν είναι ανεξάρτητη να μην μπορεί να δικαιολογήσει τις αποδόσεις των ασθενών.

## **2.5 Ποιότητα ζωής ασθενών με γνωστικές διαταραχές**

Υπάρχουν επιπτώσεις από την εκάστοτε νόσο ή τη θεραπεία στη ποιότητα ζωής του ασθενή, με αποτέλεσμα την αρνητική επιρροή σε πολλά επίπεδα. Οι σκληρυντικοί ασθενείς με γνωστικές διαταραχές αντιμετωπίζουν μια πιο απαιτητική καθημερινότητα σε επαγγελματικές, κοινωνικές και καθημερινές δραστηριότητες συγκριτικά με γνωστικά άθικτους ασθενείς. Ακόμα και διαταραχή σε ένα γνωστικό πεδίο σε αρχικό στάδιο της νόσου δύναται να αποτελέσει παράγοντα μειωμένης ποιότητας ζωής (Simioni et al., 2007).

Ήδη πριν από 30 χρόνια, οι Rao et al. (1991) αναφέρουν μεγάλη συσχέτιση μεταξύ γνωστικής εξασθένησης και εργασιακής κατάστασης στην ΠΣ ακόμα και αν οι ασθενείς ήταν σε παρόμοια επίπεδα όσων αφορά τη σοβαρότητα της νόσου, ενώ υπάρχει αύξηση ανεργίας με το πέρασμα των ετών από τη διάγνωση. Σύμφωνα με την ανασκόπηση των Schiavolin et al. (2013), ο μέσος όρος ανεργίας στην ΠΣ είναι περίπου 60%, ενώ η γνωστική διαταραχή αποτελεί έναν από τους τρεις κύριους παράγοντες που ασκεί άμεση επιρροή για την ανεύρεση εργασίας. Ασθενείς με προχωρημένου σταδίου γνωστικά ελλείμματα έχουν αυξημένες πιθανότητες απώλειας της

εργασίας τους (Wojcik et al., 2022). Επιπλέον, ενώ η φυσική αναπηρία θεωρείται κύριος παράγοντας ανεργίας στην ΠΣ, εξηγεί ένα μικρό ποσοστό περιπτώσεων. Ωστόσο ο συνδυασμός της με τη μειωμένη γνωστική απόδοση αυξάνει το ποσοστό (Honarmand et al., 2011). Τα υψηλά ποσοστά ανεργίας σε αυτούς τους ασθενείς ίσως επηρεάζονται σε μεγάλο βαθμό από την μειωμένη ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών (Campbell et al., 2017; Povolito et al., 2019). Εκτός από την ταχύτητα επεξεργασίας, η λεκτική μνήμη έχει συσχετιστεί με την εργασιακή κατάσταση των ασθενών με ΠΣ (Morrow et al., 2010). Τα μνημονικά ελλείμματα έχουν αποδειχθεί ως ένα ισχυρός παράγοντας ο οποίος έχει αρνητική επιρροή στην εργασία (Messmer et al., 2009). Το ίδιο ισχύει και για την αδυναμία ενασχόλησης με πολλά έργα ταυτόχρονα, μειώνοντας την εργασιακή απόδοση των ασθενών (Morse et al., 2013). Μία άλλη έρευνα αναφέρει ελάχιστα καλύτερες αποδόσεις σε τεστ αξιολόγησης εναλλαγής στο δείγμα των ασθενών με υποτροπιάζουσα διαλείπουσα μορφή ΠΣ με ενεργή εργασιακή κατάσταση συγκριτικά με τους ανέργους (Van der Hiele, 2015). Σύμφωνα με μία συστηματική ανασκόπηση, διαφορές σε αποτελέσματα νευροψυχολογικών τεστ ανάμεσα σε άτομα με ΠΣ με επαγγελματική απασχόληση και ανέργους με ΠΣ εντοπίζονται σε τρία γνωστικά πεδία (εκτελεστικές λειτουργίες, άμεση και καθυστερημένη ανάκληση και ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών), ενώ η ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών ήταν το γνωστικό πεδίο με τις περισσότερες αναφορές (Clemens & Langdon, 2018). Αντίθετα, σύμφωνα με τα ευρήματα των Smith & Arnett (2005), η γνωστική λειτουργικότητα δεν ήταν παράγοντας ο οποίος ασκούσε επιρροή στην εργασιακή κατάσταση των ανέργων ασθενών με ΠΣ.

Τα φυσικά και γνωστικά συμπτώματα περιορίζουν ή αποκλείουν ορισμένες δραστηριότητες των ασθενών με ΠΣ. Μία από αυτές είναι και η οδήγηση. Όπως είναι λογικό, πρέπει να εξεταστεί με προσοχή η αξιολόγηση της ικανότητας οδήγησης ανά ασθενή με ΠΣ, διότι η μη ορθή αξιολόγηση ενέχει κινδύνους. Η γνωστική έκπτωση έχει αποδειχθεί ότι περιορίζει τις ικανότητες οδήγησης συγκριτικά με τον υγιή πληθυσμό και σκληρυντικούς ασθενείς χωρίς γνωστική έκπτωση από παλιότερες μελέτες (Schultheis et al., 2001; Schultheis et al., 2002). Η ικανότητα οδήγησης και η συχνότητα ατυχημάτων ίσως επηρεάζονται από τα αποτελέσματα σε νευροψυχολογικά τεστ σε συγκεκριμένους τομείς (ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών, οπτικοχωρικές ικανότητες, εκτελεστικές λειτουργίες και άμεση ακουστική/ λεκτική ανάκληση) (Schultheis et al., 2010; Devos et al., 2017; Krasniuk et al., 2021). Η αργή αντίδραση και η ταυτόχρονη εκπλήρωση δύο έργων συμβάλουν αρνητικά στην ικανότητα οδήγησης των ασθενών με ΠΣ (Schultheis et al., 2001; Marcotte et al., 2008). Γενικότερα κατά την γνωστική αξιολόγηση πρέπει να λαμβάνεται υπόψη και οι οπτικές διαταραχές για τη εξαγωγή ορθών συμπερασμάτων.

Η ποιότητα ζωής σχετίζεται και με ολοκλήρωση καθημερινών δραστηριοτήτων για την εκπλήρωση καθηκόντων και τη γενικότερη διαχείριση καταστάσεων για τον ασφαλή βίο ενός ατόμου. Μία από αυτές είναι η οικονομική διαχείριση. Αδυναμίες στη σωστή διαχείριση χρημάτων δύναται να εκδηλωθεί πιο συχνά στις προοδευτικές μορφές και σχετίζεται με ελλείμματα στην βραχύχρονη λεκτική μνήμη (Gerstenecker et al., 2017). Επιπλέον, η γνωστική ευελιξία και η μνήμη εργασίας αποτελούν γνωστικά πεδία τα οποία επηρεάζουν τις αποδόσεις σε κλίμακες αξιολόγησης οικονομικών δυνατοτήτων (Tracy et al., 2017). Ενδιαφέρον εύρημα αποτελεί ότι ανάλογα τα αποτελέσματα στην ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών, διαφοροποιούνταν τα ετήσια οικονομικά έσοδα (Kavaliunas et al., 2019). Άτομα με υψηλότερα σκορ σε δοκιμασία αξιολόγησης ταχύτητας επεξεργασίας πληροφοριών είχαν διπλάσιο ετήσιο εισόδημα συγκριτικά με άτομα με χαμηλά σκορ.

Η μαγειρική και η προσωπική υγιεινή αποτελεί καθημερινή ενασχόληση για όλους τους ανθρώπους. Οι ασθενείς με ΠΣ και διαταραχές στις εκτελεστικές λειτουργίες έχουν μεγαλύτερη δυσκολία στην ολοκλήρωση μαγειρικών συνταγών και την τήρηση της προσωπικής καθαριότητας τους (Rao et al., 1991). Σύμφωνα με τους Kalmar et al. (2008), οι εκτελεστικές λειτουργίες εξηγούν ένα μεγάλο ποσοστό (σχεδόν το 1/3) για τη δυνατότητα ολοκλήρωσης καθημερινών δραστηριοτήτων στην κλίμακα Executive Function Performance Test. Η δυσκολία μάθησης επηρεάζει τις αποφάσεις καθημερινά των ασθενών με ΠΣ όταν αυτές αξιολογούνται με βάση πραγματικές συνθήκες και μακροπρόθεσμες θετικές ή αρνητικές συνέπειες, και όχι από τις εκτελεστικές λειτουργίες (Nagy et al., 2006). Επιπλέον τα γνωστικά ελλείμματα μπορεί να επηρεάσουν και τη λήψη φαρμάκων. Σύμφωνα με τους Devonshire et al. (2011), οι μισοί ασθενείς του δείγματος τους δεν θυμόντουσαν να λάβουν την φαρμακευτική αγωγή τους. Οι ασθενείς οι οποίοι τηρούσαν τη λήψη της φαρμακευτικής τους αγωγής ανέφεραν καλύτερη ποιότητα ζωής και λιγότερα γνωστικά ελλείμματα συγκριτικά με τους ασθενείς οι οποίοι δεν την τηρούσαν.

## **2.6 Κλίμακες γνωστικής αξιολόγησης στην ΠΣ**

Η αξιολόγηση των γνωστικών ικανοτήτων αποτελεί καίρια διαδικασία για μια ολιστική εικόνα της λειτουργικότητας του ασθενούς με ΠΣ, ενώ συμβάλει στη διαδικασία οργάνωσης ενός πιο ολοκληρωμένου πλάνου για την αποκατάσταση του. Τα γνωστικά ελλείμματα μπορεί να μην εντοπιστούν στην καθημερινότητα, ενώ μπορεί να παρακαμφθεί η διαδικασία αξιολόγησης τους λόγω χρόνου (Bakirtzis et al., 2018a). Σύντομες κλίμακες γνωστικής αξιολόγησης που χρησιμοποιούνται σε άλλες νευρολογικές διαταραχές μπορεί να μην είναι κατάλληλες για την εντόπιση ελλειμμάτων στην ΠΣ (Rae-Grant et al., 2015). Μία πλήρης γνωστική αξιολόγηση



γίνεται από νευροψυχολόγο, ωστόσο η συγκεκριμένη ειδικότητα είναι περιορισμένη αριθμητικά και η εκτενής χορήγησης μιας νευροψυχολογικής αξιολόγησης μπορεί να κουράσει τον ασθενή και να επηρεάσει τα αποτελέσματα της. Επιπλέον, οι κλίμακες αυτό-αναφοράς είναι αμφισβητήσιμες λόγω της επιρροής τους από τη διάθεση και κόπωση του ασθενούς και να μην εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα για τη γνωστική ικανότητα του ασθενή (Kinsinger et al., 2010). Για όλους τους παραπάνω λόγους, κρίθηκε απαραίτητη η ανάπτυξη νευροψυχολογικών κλιμάκων με τεστ τα οποία είναι ειδικά σχεδιασμένα για την εντόπιση ελλειμμάτων στην ΠΣ, γρήγορα και εύκολα στη χορήγηση τους, και να είναι αξιόπιστα ως προς την επαναχορήγηση τους (Guimarães & Sá, 2012; Rocca et al., 2015).

### **2.6.1 Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS)**

Μία ειδική επιτροπή η οποία αποτελούνταν από νευρολόγους και νευροψυχολόγους είδε την ανάγκη χορήγησης σύντομων γνωστικών κλιμάκων οι οποίες θα είναι ευαίσθητες στην εντόπιση ελλειμμάτων στην ΠΣ (Langdon et al., 2012). Έτσι λοιπόν, αυτή η επιτροπή πρότεινε τη χορήγηση της κλίμακας BICAMS μια δεκαετία πριν, της οποίας η διάρκεια χορήγησης της είναι 15 λεπτά. Αποτελείται από τρεις γνωστικές δοκιμασίες, οι οποίες αξιολογούν τα γνωστικά πεδία που πλήττονται συχνότερη στη νόσο, ενώ δεν απαιτεί ειδικό εξοπλισμό και είναι ιδανικό για μικρά κέντρα.

Το πρώτο τεστ της κλίμακας αυτής είναι το Symbol Digit Modalities Test (SDMT) για την αξιολόγηση της ταχύτητας επεξεργασίας πληροφοριών και την εργαζόμενη μνήμη. Οι ασθενείς πρέπει να αντιστοιχήσουν σύμβολα με ένα συγκεκριμένο αριθμό από το 1-9 μέσα σε διάστημα 90 δευτερολέπτων. Η διαδικασία γίνεται λεκτικά, οπότε η κίνηση δεν περιορίζει τις αποδόσεις στο τεστ. Έχει υψηλή ευαισθησία (82%) και ειδικότητα (60%) (Langdon et al., 2012; Macías Islas & Ciampi, 2019) ακόμα και σε αρχικά στάδια της νόσου (Deloire et al., 2006), και αξιοπιστία σε εναλλακτικές μορφές της (Benedict et al., 2012a). Επιπλέον, μετά από υποτροπή μπορεί να μειωθούν οι αποδόσεις των ασθενών στο συγκεκριμένο τεστ και κατά τη περίοδο της ανάρρωσης να επανέρχεται το σκορ προ- υποτροπής (Benedict et al., 2020).

Το τεστ The California Verbal Learning Test-II (CVLT-II) είναι ένα άλλο τεστ της κλίμακας BICAMS το οποίο αξιολογεί την άμεση λεκτική μνήμη. Γίνεται 5 φορές ανάγνωση 16 αντικειμένων 4 παρόμοιων κατηγοριών και ο ασθενής πρέπει να ανακαλέσει όσες περισσότερες λέξεις θυμάται μετά από κάθε ανάγνωση. Η εξέταση του διαρκεί 5-10 λεπτά και έχει καλή εγκυρότητα και αξιοπιστία στην ΠΣ (Stegen et al., 2005).

Τέλος, το τεστ Brief Visuospatial Memory Test Revised (BVRT-R) χρησιμοποιείται για την αξιολόγηση της άμεσης οπτικής μνήμης στην κλίμακα BICAMS. Ο ασθενής καλείται να απομνημονεύσει 6 γεωμετρικά σχήματα μέσα σε 10 δευτερόλεπτα και έπειτα σχεδιάζει σε μια λευκή κόλλα τα σχήματα με την ίδια διάταξη. Αυτό επαναλαμβάνεται 3 φορές. Ο αριθμός επαναλήψεων ότι έχει κριθεί ότι είναι επαρκής για εντοπισμό ελλειμμάτων στην ΠΣ (Gaines et al., 2008)

Έχει αναπτυχθεί διεθνές πρωτόκολλο εγκυρότητας για την BICAMS (Benedict et al., 2012b), ενώ σύμφωνα με μια μετά- ανάλυση έχουν γίνει έρευνες εγκυρότητας στη συγκεκριμένη κλίμακα σε χώρες με διαφορετικό γλωσσολογικό και πολιτισμικό υπόβαθρο (Corfield & Langdon, 2018). Δεν πρέπει να χορηγείται μετά από μια υποτροπή εντός ενός μήνα ή κατά τη θεραπεία με στεροειδή (Korakas & Tsolaki, 2016).

### **2.6.2 Rao's Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Test (BRB-NT)**

Η κλίμακα BRB-NT αξιολογεί τη γνωστική ικανότητα στην ΠΣ και χορηγείται σε 45 λεπτά. Αποτελεί την πιο διαδεδομένη κλίμακα γνωστικής αξιολόγησης και περιλαμβάνει 5 ασκήσεις οι οποίες αξιολογούν διαφορετικά γνωστικά πεδία (Amato et al., 2006a).

Η λεκτική μάθηση και μνήμη αξιολογείται μέσω της Selective Reminding Test (SRT). Κατά την SRT, ο ασθενής πρέπει να απομνημονεύσει μια λίστα 12 λέξεων και ο ασθενής καλείται να ανακαλέσει όσες περισσότερες μπορεί. Αυτό γίνεται 5 φορές, ενώ σε κάθε επόμενη προσπάθεια ο εξεταστής λέει τις λέξεις που δεν ανακάλεσε ο ασθενής στην προηγούμενη προσπάθεια (Buschke, 1973).

Για την οπτική μνήμη χρησιμοποιείται το 10/36 Spatial Recall Test (SPART). Σκοπός είναι η ακριβής απομνημόνευση κουκίδων σε μια σκακιέρα 6x6 μέσα σε 10 δευτερόλεπτα, και έπειτα ο ασθενής καλείται να θυμηθεί σε ποια σημεία ήταν οι κουκίδες.

Το Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT) αξιολογεί την ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών και της συντηρούμενης προσοχής, κατά την οποία ο ασθενής ακούει μια ηχογραφημένη κασέτα με 61 μονοψήφια ψηφία και τα οποία πρέπει να προσθέσει σύμφωνα από το τελευταίο που άκουσε, ώστε να βγει ένα άθροισμα των 2 ψηφίων. Τα ψηφία ακούγονται με μια σειρά ανά 2 ή 3 δευτερόλεπτα (Amato et al., 2006a).

Η λεκτική ευχέρεια αξιολογείται με το Word List Generation (WLG), όπου ο ασθενής πρέπει να παράγει όσο το δυνατόν περισσότερες λέξεις από την ίδια σημασιολογική κατηγορία μέσα σε 90 δευτερόλεπτα (Amato et al., 2006a).

Επιπλέον, χρησιμοποιείται και εδώ το SDMT. Η συγκεκριμένη νευροψυχολογική κλίμακα έχει 71% ευαισθησία και 94% ειδικότητα (Korakas & Tsolaki, 2016). Σε σύγκριση με το PASAT, το SDMT είναι πιο αξιόπιστο, ενώ το PASAT είναι πιο αγχωτικό για τους ασθενείς, διότι περιλαμβάνει και μαθηματικές πράξεις που πιθανώς το ενισχύει αυτό (Sonder et al., 2014; López-Góngor et al., 2015).

### **2.6.3 Minimal Assessment of Cognitive Function in Multiple Sclerosis (MACFIMS)**

Από το 2002 μία επιτροπή ενέκρινε τη χρήση της MACFIMS, μίας 90-λεπτής κλίμακας η οποία αποτελείται από 7 νευροψυχολογικά τεστ και αξιολογεί 5 γνωστικά πεδία (Benedict et al., 2002). Ερευνητικά έχει αποδειχθεί η εγκυρότητα της στη γνωστική αξιολόγηση της ΠΣ (Benedict et al., 2006).

Η λεκτική ευχέρεια αξιολογείται με το Controlled Oral Word Association Test (COWAT). Ο εξεταστής δίνει περιθώριο 1 λεπτού στον εξεταζόμενο για εύρεση όσων περισσότερων λέξεων μπορεί οι οποίες να αρχίζουν από συγκεκριμένο γράμμα (Benedict et al., 2002)..

Οι οπτικοχωρικές ικανότητες αξιολογούνται με το τεστ Judgement of Line Orientation (JLO). Στο συγκεκριμένο τεστ οι ασθενείς καλούνται να αντιστοιχήσουν γραμμές με συγκεκριμένη κατεύθυνση και γωνία με τις γραμμές με παρόμοια χαρακτηριστικά, ανάμεσα σε έντεκα άλλες οι οποίες παρουσιάζονται σε ένα ημικύκλιο (Benedict et al., 2002).

Το Delis-Kaplan Executive Function System Sorting Test (D-KEFS ST) (Delis et al., 2001) αξιολογεί τις εκτελεστικές λειτουργίες (εννοιολογική μάθηση και την ικανότητα εξήγησης ταξινόμησης εννοιών). Ο εξεταζόμενος πρέπει να ταξινομήσει 6 κάρτες σε 2 γκρουπ με βάση τα χαρακτηριστικά που ζητάει ο εξεταστής (χρώμα, περιγραφή).

Επίσης η κλίμακα περιλαμβάνει τα BVMT-R, SDMT, CVLT-II και το PASAT. Τα αρνητικά της συγκεκριμένης κλίμακας είναι ο εκτενής χρόνος για την ολοκλήρωση της και η εκπαίδευση για τη χορήγηση της (Korakas & Tsolaki, 2016)

Αυτές αποτελούν τις πιο γνωστές κλίμακες στην ΠΣ. Το τεστ BVMT-R είναι πιο ευαίσθητο από το SPART το οποίο καθιστά πιο έγκυρη την κλίμακα MACFIMS από την BRB-NT (Strober et al., 2009). Επιπλέον, συνίσταται η αξιολόγηση της διάθεσης και της κόπωσης κατά τη γνωστική αξιολόγηση (Bakirtzis et al., 2018a). Η BICAMS είναι προτιμότερη για μία σύντομη αξιολόγηση λόγω της μεγάλης ευαισθησίας της, ωστόσο καμία από τις παραπάνω κλίμακες δεν μπορεί να αντικαταστήσει μια πλήρη νευροψυχολογική αξιολόγηση

## 2.7 Νευροανατομικές περιοχές που επηρεάζουν τη γνωστική λειτουργία

Ατροφία εγκεφάλου συμβαίνει από την αρχή της νόσου και σε όλη την πορεία της (De Stefano et al., 2014). Κλασικά, η γνωστική έκπτωση στην ΠΣ έχει συσχετιστεί με απομυελινωτικές βλάβες λευκής ουσίας σύμφωνα με μετρήσεις MRI (Winkelmann et al., 2007; Grzegorski & Losy, 2007). Σύμφωνα με τους Rocca et al. (2015) παρόλο που βλάβες σε στρατηγικής σημασίας περιοχές της λευκής ουσίας έχουν συσχετιστεί με μειωμένες αποδόσεις σε νευροψυχολογικά τεστ ανάλογα το μέγεθος και τη βλάβη τους (κάτι που οδήγησε στη θεωρία του συνδρόμου της αποσύνδεσης) εξηγούν μόνο ένα μέρος της νευροανατομίας των γνωστικών διαταραχών. Καίριο ρόλο έχει και η φαιά ουσία. Μία διαχρονική μελέτη έδειξε ότι ενώ ο ρυθμός ατροφίας της φαιάς ουσίας ήταν ίσος με τον ρυθμό ατροφίας της λευκής ουσίας στις αρχικές μορφές της νόσου, κατά τη μετάβαση στη δευτεροπαθή προϊούσα μορφή μόνο ο ρυθμός της φαιάς ουσίας αυξήθηκε σημαντικά (14 φορές παραπάνω) (Fisher et al., 2008). Η γνωστική έκπτωση δύναται να συνοδεύεται με ατροφία και βλάβες στη φαιά ουσία (Calabrese et al., 2009), τόσο στο νεοφλοιό όσο και σε πιο εν τω βάθει περιοχές (Rocca et al., 2017). Συγκεκριμένα ατροφούν ο θάλαμος, το ραβδωτό σώμα, το κέλυφος του κερκοφόρου πυρήνα, ο αισθητικοκινητικός φλοιός, η νήσος, η έλικα του προσαγωγίου και η ανώτερη κροταφική έλικα (Chiang et al., 2019). Δομικές και λειτουργικές αλλαγές στον θάλαμο έχουν καίριο ρόλο στη γνωστική έκπτωση (Schoonheim et al., 2015a), ενώ έχουν γίνει συσχετίσεις μειωμένης ταχύτητας επεξεργασίας πληροφοριών και πρόσθιων περιοχών του θαλάμου στην ΠΣ (Bergsland et al., 2016; Bisecco et al., 2021). Η μελέτη των Matías-Guiu et al. (2018) αναφέρει σχέση μεταξύ θαλάμου και τεστ αξιολόγησης της μνήμης στην ΠΣ. Η ενεργοποίηση του θαλάμου διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην κωδικοποίηση της μνήμης ενώ ο όγκος του αριστερού θαλάμου στην καθυστερημένη ανάκληση κατά την επεισοδιακή μνήμη (Koenig et al., 2019). Ο όγκος του θαλάμου έχει συσχετιστεί με την προσοχή, τις εκτελεστικές λειτουργίες καθώς και τη λεκτική μνήμη (Kern et al., 2014). Σύμφωνα με μια έρευνα, υπήρχε αύξηση των ατόμων με ΠΣ και γνωστική έκπτωση μετά από δύο χρόνια στο δείγμα τους, καθώς και μειωμένος όγκος θαλάμου συγκριτικά με τους γνωστικά άθικτους ασθενείς του δείγματος (Rojas et al., 2018). Αποτελέσματα νευροψυχολογικών τεστ που αξιολογούν τις εκτελεστικές λειτουργίες και την προσοχή επηρεάζονται από την ατροφία του κερκοφόρου πυρήνα (Matías-Guiu et al., 2018), ενώ το ραβδωτό σώμα επηρεάζει την απόδοση σε ασκήσεις προσοχής στο κλινικά μεμονωμένο σύνδρομο (Tortorella et al., 2013).

Ο μειωμένος όγκος του ιππόκαμπου σχετίζεται με γνωστική έκπτωση, και συγκεκριμένα ο αριστερός με διαταραχές μνήμης (Koenig et al., 2014). Η περιοχή CA1 του ιππόκαμπου χάνει τον όγκο της στη διαλείπουσα-υποτροπιάζουσα μορφή, χειροτερεύει και επεκτείνεται η ατροφία σε γύρο περιοχές στη δευτεροπαθή προϊούσα μορφή, ενώ ως αποτέλεσμα είναι οι χειρότερες

αποδόσεις στη λεκτική μνήμη κατά την κωδικοποίηση και την ανάκληση (Sicotte et al., 2008). Ο αυξημένος όγκος του ιππόκαμπου λειτουργεί ως προστατευτικός παράγοντας ενάντια στα μνημονικά ελλείμματα στην ΠΣ (Sumowski et al., 2016). Επιπλέον, η ατροφία της συγκεκριμένης περιοχής του εγκεφάλου και των εν τω βάθει περιοχών φαιάς ουσίας αποτελούν γενικότερο παράγοντα πρόβλεψης γνωστικής έκπτωσης (Damjanovic et al., 2017). Ελλείμματα στην οπτικοχωρική μνήμη στη διαλείπουσα- υποτροπιάζουσα μορφή σχετίζονται με μειωμένες συγκεντρώσεις γλουταμινικού οξέως σε περιοχές του ιππόκαμπου, της έλικας του προσαγωγίου και του θαλάμου (Muhlert et al., 2014). Όσο πιο επηρεασμένος είναι ο όγκος του ιππόκαμπου, τόσο πιο πολύ επηρεάζεται και η λειτουργική συνδεσιμότητα του, ακόμα και σε ασθενείς με άθικτη χωρική μνήμη (Roosendaal et al., 2010). Η μνήμη και η μάθηση παρεμποδίζεται λόγω της μειωμένης έκφρασης πρωτεϊνών στις απομυελινωτικές πλάκες (Dutta et al., 2011). Σύμφωνα με τους Hulst et al. (2015), μνημονικά ελλείμματα εξηγούνται από τη μειωμένη ενεργοποίηση και αυξημένη συνδεσιμότητα του ιππόκαμπου.

Όσον αφορά την κοινωνική νόηση, οι ασθενείς με ΠΣ και αδυναμία αναγνώρισης συναισθημάτων έχουν μειωμένη ενεργοποίηση του πλαγιοκοιλιακού προμετωπιαίου φλοιού και της νήσου του εγκεφάλου κατά την fMRI, ενώ σε αυτή τη διαδικασία συμβάλουν και βλάβες στη λευκή ουσία του κροταφικού λοβού (Krause et al., 2009). Αποδόσεις σε τεστ που εξετάζουν τη θεωρία του Νου συσχετίζονται με ελλείμματα σε φλοιώδεις και υποφλοιώδεις περιοχές του εγκεφάλου, κυρίως στον κροταφικό λοβό (Batista et al., 2017), ενώ έχει γίνει συσχέτιση με τον κατώτερη πρόσθια κροταφική έλικα (Mike et al., 2013). Η αμυγδαλή αποτελεί δείκτη πρόβλεψης ελλείμματος στη κοινωνική νόηση (Batista et al., 2017). Τον ρόλο της αμυγδαλής στη κοινωνική νόηση επιβεβαιώνει και οι Pitteri et al. (2019), όπου η βλάβη της αριστερής και δεξιάς αμυγδαλής επηρεάζει τη συγκεκριμένη ικανότητα ακόμη και σε γνωστικά άθικτους ασθενείς με ΠΣ.

Βλάβες στη λευκή ουσία μπορούν να εντοπιστούν από την παρεγκεφαλίδα μέχρι και το μεσολόβιο σε σκληρυντικούς ασθενείς με γνωστική έκπτωση (Zhang et al., 2016). Έχει ευρεθεί ότι υπάρχει μεγάλη διάχυτη βλάβη της ακόμα και στη δευτεροπαθή προϊούσα μορφή με γνωστική έκπτωση (Meijer et al., 2016). Οι Papadopoulou et al. (2013) αναφέρουν ότι αποτελέσματα σε τεστ ταχύτητας επεξεργασίας πληροφοριών έχουν συσχετιστεί με τη λευκή ουσία, ενώ δεν βρήκαν συσχέτιση μεταξύ φλοιώδων ελλειμμάτων και γνωστικών ελλειμμάτων. Καταστροφή των αξόνων στη λευκή ουσία πιθανών συσχετίζεται με ελλείμματα στην ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών και την προσοχή (Deloire et al., 2005). Η λευκή ουσία και η εν τω βάθει φαιά ουσία αποτελούν δείκτη πρόβλεψης γνωστικής έκπτωσης στα αρχικά στάδια της νόσου, ενώ η φλοιώδης ατροφία αποτελεί δείκτη πρόβλεψης γνωστικής εξασθένησης στη

υποτροπιάζουσα- διαλείπουσα μορφή και στη δευτεροπαθή προϊούσα μορφή (Eijlers et al., 2018).

Φαίνεται λοιπόν, ότι η φαιά και η λευκή ουσία έχουν καίριο ρόλο στην έκπτωση των γνωστικών λειτουργιών στην ΠΣ. Ο υπόκαμπος και ο θάλαμος αποτελούν σημαντικές περιοχές για τη πρόβλεψη γνωστικής έκπτωσης και κατευθυντηρίων γραμμών θεραπείας (Nasios et al., 2020).

## **2.8 Ο ρόλος του γνωστικού αποθέματος στην ΠΣ**

Ως γνωστικό απόθεμα ονομάζεται η αντισταθμιστική ικανότητα του εγκεφάλου να αντιμετωπίζει τις βλάβες που υπέστη λόγω παθολογικών αιτιών (Stern, 2002). Έτσι λοιπόν δύναται να δούμε άτομα με τον ίδιο βαθμό πάθησης, αλλά με διαφορετικό βαθμό εκδήλωσης συμπτωμάτων και θεραπείας. Το γνωστικό απόθεμα ενδυναμώνει τον εγκέφαλο μέσω σωματικών και γνωστικών δραστηριοτήτων και καθυστερεί την έναρξη ή εξέλιξη της νόσου (Cheng, 2016; Kosmidis et al., 2018). Ο ρόλος του έχει μελετηθεί σε διάφορες νευρολογικές παθήσεις ως προστατευτικός παράγοντας (Mondini et al., 2016; Guzzetti et al., 2019).

Στην ΠΣ, το υψηλό γνωστικό απόθεμα έχει ευρεθεί ότι λειτουργεί θετικά απέναντι στην ατροφία του εγκεφάλου και τις αποδόσεις σε τεστ ταχύτητας επεξεργασίας πληροφοριών (Sumowski et al., 2009). Η μεγαλύτερη συνολική ευφυΐα προ της εκδήλωσης της νόσου και τα χρόνια εκπαίδευσης φαίνεται να μειώνουν την επίδραση στην εξασθένηση του συγκεκριμένου γνωστικού πεδίου μακροπρόθεσμα (Benedict et al., 2010). Επιπλέον, άτομα με ΠΣ τα οποία είχαν μεγαλύτερη ενασχόληση με δραστηριότητες οι οποίες εμπλούτιζαν το γνωστικό απόθεμα (όπως το διάβασμα) είχαν καλύτερες αποδόσεις στην αξιολόγηση μνήμης και μάθησης, συγκριτικά με το δείγμα με χαμηλό γνωστικό απόθεμα, όπως φάνηκε από τις αποδόσεις στο SRT (Sumowski et al., 2010). Το μορφωτικό επίπεδο επηρεάζει θετικά το γνωστικό απόθεμα και τις αποδόσεις σε πολλά γνωστικά πεδία στην ΠΣ, όπως την οπτική αντίληψη, την ψυχοκινητική ταχύτητα, τη λεκτική μνήμη και τις εκτελεστικές λειτουργίες (Martins et al., 2015). Οι Luerding et al. (2016) αναφέρουν ότι η ενασχόληση με δραστηριότητες οι οποίες βελτιώνουν το γνωστικό απόθεμα δύναται να εξισώσουν το όφελος της επίσημης εκπαίδευσης ως νευροπροστατευτικός παράγοντας στη γνωστική έκπτωση. Αντίθετα, μία έρευνα αναφέρει ότι δεν βρήκε διαφορές στο εκπαιδευτικό επίπεδο ανάμεσα σε άτομα με ΠΣ υψηλού και μετρίου επιπέδου γνωστικής έκπτωσης ή γνωστικά άθικτους ασθενείς (Russo et al., 2008). Άτομα με ΠΣ και υψηλό γνωστικό απόθεμα είναι πιο πιθανό να αναφέρουν καλύτερη γνωστική κατάσταση και γενικότερη ψυχική και σωματική υγεία (Schwartz et al., 2013). Οι Ghaffar et al. (2012) αναφέρουν ότι ασθενείς με ΠΣ των οποίων η απασχόληση είναι ψυχικά κουραστική και περισσότερο διοικητική τείνουν να

αποδίδουν καλύτερα σε νευροψυχολογικά τεστ συγκριτικά με ασθενείς των οποίων τα επαγγέλματα ήταν περισσότερο χειρονακτικά.

Μια διαχρονική μελέτη έδειξε ότι το γνωστικό απόθεμα λειτουργεί θετικά έναντι στην εξασθένηση της μνήμης και της γνωστικής απόδοσης μετά από μια πενταετία (Sumowski et al., 2014). Μία παρόμοια μελέτη έδειξε ότι το υψηλό γνωστικό απόθεμα αλληλεπιδρά με τον όγκο του θαλάμου και τις αποδόσεις στη λεκτική ευχέρεια και την οπτική μνήμη, ενώ η θετική επίδραση του εξασθενεί με το πέρασμα των ετών και την εξέλιξη της νόσου (Rocca et al., 2019). Το όφελος του είναι εμφανές και στη δευτεροπαθή προϊούσα μορφή (Sumowski et al., 2012). Η έρευνα έλαβε υπόψη το μορφωτικό επίπεδο και τη λεξιλογική γνώση, οι οποίες ήταν δυνατό να μειώσουν τη δράση της γνωστικής έκπτωσης στην ταχύτητα επεξεργασίας και τη μνήμη, τονίζοντας τη σημασία του γνωστικού αποθέματος ακόμα και όταν έχει προχωρήσει η νόσος. Σε μία μεγάλη συγχρονική μελέτη με όλες τις μορφές της ΠΣ, το γνωστικό απόθεμα εξηγούσε μεγάλο ποσοστό της γνωστικής απόδοσης σε νευροψυχολογικές δοκιμασίες, ενώ οι ασθενείς του δείγματος οι οποίοι δεν ήταν πνευματικά εμπλουτισμένοι είχαν μεγαλύτερη αναπηρία και κατάθλιψη συγκριτικά με το δείγμα με υψηλό γνωστικό απόθεμα (Artemiadis et al., 2020). Σύμφωνα με τους Barbu et al. (2018), το γνωστικό απόθεμα μπορεί να μην αποτελεί δείκτη γνωστικής σταθερότητας μετά από τρία χρόνια, όπως φάνηκε στο δείγμα τους.

Σύμφωνα με μια μετά-αναλυτική έρευνα, βρέθηκαν συσχετίσεις μεταξύ υψηλού γνωστικού αποθέματος και βελτιωμένων αποδόσεων σε πολλά γνωστικά πεδία (λεκτική και χωρική μνήμη, προσοχή, ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών, λεκτική ευχέρεια και έλεγχος αναστολών), λειτουργώντας έτσι προστατευτικά σε ασθενείς με ΠΣ (Santangelo et al., 2019a). Μία άλλη μετά-αναλυτική έρευνα βρήκε ότι το γνωστικό απόθεμα είχε επίδραση στη λεξικολογική πρόσβαση και τη γνωστική ευελιξία, ενώ προτείνει σε ασθενείς με ΠΣ και χαμηλό γνωστικό απόθεμα να ακολουθήσουν μια ψυχοεκπαιδευτική παρέμβαση η οποία θα τους ωφελήσει (Santangelo et al., 2019b). Όπως φάνηκε, η επίδραση του γνωστικού αποθέματος υποστηρίζεται από πληθώρα ερευνών και στην ΠΣ, η οποία φαίνεται να συμβάλει στην καθυστέρηση ανάπτυξης των νοητικών διαταραχών, ακόμα και σε προχωρημένη μορφή. Ωστόσο ενώ αρχικά δύναται να λειτουργεί προστατευτικά, μακροπρόθεσμα και σταδιακά εξασθενεί η επιρροή του με αποτέλεσμα να εκδηλώνονται τα γνωστικά ελλείμματα. Κατά τη γνωστική αξιολόγηση, το γνωστικό απόθεμα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη από τον κλινικό, διότι οι ασθενείς τείνουν να αντιμετωπίζουν επαρκώς τα γνωστικά ελλείμματα τους, παρά την ατροφία του εγκεφάλου (Bakirtzis et al., 2018a).

## 2.9 Εγκεφαλική αναδιοργάνωση

Η νευροπλαστικότητα, αναφέρεται στην ικανότητα του εγκεφάλου να υπόκειται σε δομικές και λειτουργικές αλλαγές σε κυτταρικό και μοριακό επίπεδο (Demarin & Morovic, 2014). Στον όρο δομικές αλλαγές αναφέρονται μετατροπές σε επίπεδο συνάψεων και εντός των νευρικών κυττάρων, όπως η συναπτογένεση, η νευρογένεση και η «μετανάστευση» νευρικών κυττάρων, ενώ οι λειτουργικές αλλαγές αναφέρονται στις δυναμικές αλλαγές μεταξύ των κυττάρων και εξαρτώνται από τη μνήμη και τη μάθηση. Συμβαίνει κατά την ανάπτυξη, αλλά και στην ενήλικη ζωή του ανθρώπου, ακόμα και μετά από εγκεφαλική βλάβη, για βέλτιστη ανάρρωση του.

Στην ΠΣ, συμβαίνουν αλλαγές στη συνδεσιμότητα των δικτύων του εγκεφάλου ως αντιστάθμιση σε ελλείμματα και μπορεί να είναι προσαρμοστικές ή δυσπροσαρμοστικές (Nasios et al., 2020). Από τα αρχικά στάδια της νόσου, ο εγκέφαλος προσαρμόζεται για την επαρκή λειτουργικότητα του ατόμου σε γνωστικό και κινητικό επίπεδο (Koubiyg et al., 2020), ενώ μπορεί να εμφανιστεί εν απουσία ατροφίας φαιάς ουσίας (Fleischer et al., 2019). Διαφορετική λειτουργική συνδεσιμότητα, η οποία περιλαμβάνει διαφορετικά δίκτυα, εντοπίζεται ανάμεσα σε ασθενείς με βραχύχρονη και μακροχρόνια υποτροπιάζουσα- διαλείπουσα μορφή (Castellazzi et al., 2018). Η λειτουργική μαγνητική απεικόνιση (fMRI) έχει αποδείξει ότι η ενεργοποίηση διαφορετικών ή επιπρόσθετων περιοχών στην ΠΣ δεν είναι ασυνήθιστη, ενώ υπάρχει μεγαλύτερη ενεργοποίηση φλοιωδών περιοχών κατά την εκτέλεση ενός έργου, όσο πληθαίνουν οι βλάβες (Pantano et al., 2006). Η ενεργοποίηση περιοχών οι οποίες εμπλέκονται σε μια γνωστική λειτουργία σε συνδυασμό με την ενεργοποίηση εναλλακτικών περιοχών στον εγκέφαλο, μπορούν να μειώσουν την έκφραση γνωστικών ελλειμμάτων (Cader et al., 2006). Σε κατάσταση ηρεμίας, η αυξημένη λειτουργική συνδεσιμότητα περιοχών οι οποίες συσχετίζονται με το δίκτυο της προσοχής (όπως ο πρόσθιος φλοιός του προσαγωγίου) συμβάλει στην καλύτερη γνωστική απόδοση σε διάφορες μορφές της ΠΣ (Loitfelder et al., 2012). Μειωμένη λειτουργική συνδεσιμότητα σε πρόσθιες περιοχές του δικτύου της αυτόματης λειτουργίας του εγκεφάλου δύναται να οδηγήσει σε γνωστικά ελλείμματα (Rocca et al., 2010b) Η ενεργοποίηση μετωπιαίων περιοχών είναι καθοριστική για την εκτέλεση ανώτερων γνωστικών λειτουργιών στην ΠΣ (Rocca et al., 2014). Σκληρυντικοί ασθενείς με γνωστικά ελλείμματα μπορεί να εμφανίσουν μειωμένη λειτουργική συνδεσιμότητα στα δίκτυα κατάστασης ηρεμίας του εγκεφάλου συγκριτικά με γνωστικά άθικτους ασθενείς (Cruz-Gómez et al., 2014).

Η μελέτη των Mainero et al. (2004), αναφέρει γενικότερη αυξημένη ενεργοποίηση κατά την fMRI και αυξημένη ενεργοποίηση επιπρόσθετων εγκεφαλικών περιοχών σε ασθενείς οι οποίοι είχαν σχεδόν παρόμοιες αποδόσεις σε τεστ προσοχής, ταχύτητας επεξεργασίας πληροφοριών και



μνήμης με τον υγιή πληθυσμό. Αντίθετα, μειωμένη ενεργοποίηση εμφάνισαν ασθενείς με χειρότερες αποδόσεις στα γνωστικά τεστ, ενισχύοντας την πεποίθηση της προσαρμοστικής αναδιοργάνωσης. Σε τεστ μνήμης, τα δικτύων του ιππόκαμπου και του προσαγωγίου λειτουργούν προσαρμοστικά παρουσιάζοντας αυξημένες ενεργοποιήσεις, ενώ αντίθετα μειώνονται οι ενεργοποιήσεις τους όσο πιο έκδηλα γίνονται τα συμπτώματα της γνωστικής εξασθένησης (Hulst et al., 2012). Η μειωμένη συνδεσιμότητα του αριστερού ιππόκαμπου με το δεξιό οπίσθιο προσαγωγίο είναι ένας από τους παράγοντες εμφάνισης μνημονικών ελλειμμάτων στην ΠΣ (Hulst et al., 2015). Μετά από συμπεριφορική αποκατάσταση μνήμης, δύναται να υπάρξει αυξημένη λειτουργική συνδεσιμότητα μεταξύ του συστήματος του ιππόκαμπου και ορισμένων περιοχών του δικτύου της αυτόματης λειτουργίας (Leavitt et al., 2014c). Οι Schoonheim et al. (2015a) αναφέρουν ότι ασθενείς με σοβαρά γνωστικά ελλείμματα και διάρκεια της νόσου περίπου τα έξι έτη, παρουσιάζουν αυξημένη λειτουργική συνδεσιμότητα του θαλάμου με άλλες περιοχές του εγκεφάλου, συγκριτικά με τους γνωστικά άθικτους ασθενείς του δείγματος τους. Σε αρχικές μορφές της νόσου, αυξημένη ενεργοποίηση παρατηρείται στη δεξιά παρεγκεφαλίδα, τον πλευρικό προμετωπιαίο φλοιό αμφίπλευρα και τον δεξιό μετωποπολικό φλοιό για την ολοκλήρωση του τεστ PASAT, πιθανώς ως προσαρμοστικός μηχανισμός (Audoin et al., 2003).

Οι ασθενείς με ΠΣ ενδέχεται να πραγματοποιούν περισσότερες ενεργοποιήσεις περιοχών για την ολοκλήρωση γνωστικών δοκιμασιών, ως ένδειξη δυσπροσαρμοστικού μηχανισμού. Στην δοκιμασία SDMT, οι ασθενείς με ΠΣ ενεργοποιούν περισσότερες περιοχές στον προμετωπιαίο φλοιό συγκριτικά με υγιή άτομα, αναδεικνύοντας την πλαστικότητα του εγκεφάλου, ωστόσο αυτό μπορεί να επηρεάσει την ακρίβεια της εκτέλεσης της δοκιμασίας (Leavitt et al., 2012). Οι ασθενείς με γνωστικά ελλείμματα δύναται να ενεργοποιούν περισσότερες περιοχές κατά την εκτέλεση ενός γνωστικού έργου, ειδικά όσο αυξάνει η δυσκολία του, συγκριτικά με το υγιές δείγμα και με γνωστικά άθικτους σκληρυντικούς ασθενείς (Chiaravalloti et al., 2005). Σύμφωνα με μία μελέτη, ασθενείς με πρωτοπαθή προϊούσα μορφή και γνωστικά ελλείμματα εμφάνισαν αυξημένες ενεργοποιήσεις σε εναλλακτικές περιοχές και μειωμένη ενεργοποίηση στον προμετωπιαίο λοβό σε ασκήσεις μνήμης εργασίας, ως ένδειξη δυσπροσαρμοστικού μηχανισμού (Rocca et al., 2010a).

Είναι δύσκολό να καθοριστεί ο ρόλος της αναδιοργάνωσης του εγκεφάλου και αν αυτός αποτελεί ωφέλιμος για τους ασθενείς με ΠΣ, όχι μόνο λόγω των ερευνών και των αποτελεσμάτων τους, αλλά και από την εξήγηση των ερευνητών ως προς τι σημαίνει αυτή η αναδιοργάνωση. Μία θεωρία υποστηρίζει ότι στην αρχή της νόσου που οι δομικές βλάβες είναι μικρές, το δίκτυο του εγκεφάλου συμβάλει επαρκώς για τη λειτουργικότητα των γνωστικών

ικανοτήτων, ωστόσο όσο αυξάνονται οι βλάβες και φτάσουν σε κρίσιμο σημείο, τόσο πιο αναποτελεσματικό γίνεται το δίκτυο και γίνονται φανερά τα γνωστικά ελλείμματα (Schoonheim et al., 2015b).

## 2.10 Φαρμακευτικές παρεμβάσεις

Ξεκινώντας από τις νοσοτροποποιητικές θεραπείες, η φαρμακευτική αγωγή με IFNβ-1a μπορεί να είναι προστατευτική στη γνωστική εξασθένηση, καθυστερώντας την ανάπτυξη της σε μια πενταετία, σε ασθενείς με διαλείπουσα-υποτροπιάζουσα ΠΣ (Patti et al., 2013). Τη συμβολή της συγκεκριμένης ουσίας επιβεβαιώνει και η έρευνα των Mokhber et al. (2014), σύμφωνα με την οποία ένα χρόνο μετά τη χρήση της, ασθενείς με ΠΣ είχαν βελτιωμένα σκορ στη κλίμακα BRB-N σε σύγκριση με την ομάδα του δείγματος η οποία της χορηγήθηκε η ουσία IFNβ-1b. Ωστόσο, ενθαρρυντικά αποτελέσματα έχουν αναφερθεί και με τη χρήση IFNβ-1b. Οι Barak & Achiron (2002) κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι οι ασθενείς είχαν βελτιωμένες αποδόσεις στη σύνθετη προσοχή, τη συγκέντρωση και την οπτική μνήμη και μάθηση με τη χορήγηση της συγκεκριμένης ουσίας, κάτι το οποίο δεν φάνηκε στο δείγμα των ασθενών οι οποίοι δεν λάμβαναν τη συγκεκριμένη φαρμακευτική ουσία. Παρομοίως, οι Flechter et al. (2007) είδαν βελτιωμένες αποδόσεις σε τεστ αξιολόγησης των εκτελεστικών λειτουργιών 12 μήνες μετά τη χορήγηση του IFNβ-1b. Μία πολυκεντρική μελέτη η οποία σύγκρινε την επιρροή φαρμάκων πρώτης γραμμής (IFNβ-1a, IFNβ-1b, οξική γλατιραμέρη) στη γνωστική έκπτωση 12 μήνες μετά τη χορήγηση τους, έδειξε βελτίωση στη κλίμακα BICAMS (Cinar et al., 2017). Ωστόσο, η οξική γλατιραμέρη μπορεί να μην βελτιώσει τη γνωστική κατάσταση ατόμων με ΠΣ, ακόμα και δύο χρόνια μετά (Weinstein et al., 1999). Το μονοκλωνικό αντίσωμα ναταλιζουμάμπη μπορεί να βελτιώσει τις αποδόσεις σε τεστ αξιολόγησης της μνήμης, της προσοχής και των εκτελεστικών λειτουργιών μετά από μια τριετία, με τις πιο σημαντικές διαφορές να παρατηρούνται ένα έτος μετά τη χρήση του (Mattioli et al., 2015), ενώ μία άλλη έρευνα αναφέρει βελτίωση των εκτελεστικών λειτουργιών και της μνήμης 12 μήνες μετά τη χρήση του (Mattioli et al., 2011b). Επιπλέον, η φινγκολιμόδη δύναται να βελτιώσει το σκορ στο τεστ PASAT στους ασθενείς με ΠΣ, έξι μήνες μετά τη χρήση του (Kappos et al., 2016).

Η δαλφαμπριδίνη είναι μια οργανική ουσία η οποία χρησιμοποιείται για τη βελτίωση της βάδισης στην ΠΣ. Μία διπλά-τυφλή έρευνα έδειξε βελτίωση των αποδόσεων στο SDMT μετά από 12 εβδομάδες χρήσης της, ωστόσο δεν επέμεινε η θετική επιρροή της μετά από ένα μήνα (De Giglio et al., 2019). Παρόμοια αποτελέσματα έδειξε και η έρευνα των Bakirtzis et al. (2018b) μετά από 6 μήνες και ένα έτος χορήγησης της δαλφαμπριδίνης, ενώ έχει γίνει αναφορά από άλλη μελέτη ότι μπορεί να βελτιώσει συγκεκριμένους τομείς της προσοχής και των

εκτελεστικών λειτουργιών (Arreola-Mora et al., 2019). Παρόλο τη σημαντική της επιρροή στη βάδιση, αυτή η οργανική ουσία μπορεί να μην έχει κάποιο αντίκτυπο στη γνωστική λειτουργία στη ΠΣ, μετά από 12 εβδομάδες χορήγησης της (Satchidanand et al., 2020). Η σιπονιμόδη, ο τροποποιητής του υποδοχέα της φωσφορικής σφιγγοσίνης-1, δύναται να βελτιώσει την ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών σε ασθενείς με δευτεροπαθή προϊούσα ΠΣ, όπως φάνηκε από την έρευνα των Benedict et al. (2019). Επιπλέον παρατήρησαν λιγότερη σημαντική έκπτωση του συγκεκριμένου γνωστικού πεδίου σε ασθενείς με σοβαρή γνωστική εξασθένηση.

Οι φαρμακευτικές αγωγές οι οποίες βελτιώνουν τη γνωστική κατάσταση έχουν ερευνηθεί για την επιρροή τους στη ΠΣ. Οι αναστολείς ακετυλοχολινεστεράσης χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της γνωστικής έκπτωσης στο Alzheimer. Ένας τέτοιος αναστολέας ο οποίος έχει μελετηθεί είναι η donepezίλη. Μία διπλά-τυφλή μελέτη έδειξε βελτιωμένες αποδόσεις των ασθενών με ΠΣ στο τεστ λεκτικής μνήμης και μάθησης SRT συγκριτικά με την ομάδα placebo, μετά από 24 εβδομάδες καθημερινής χορήγησης με donepezίλη (Krupp et al., 2004) Αυτό έρχεται σε αντίθεση με τα πορίσματα μιας πολύ-κεντρικής έρευνας (Krupp et al., 2011), η οποία αναφέρει ότι δεν υπάρχουν διαφορές στα μνημονικά ελλείμματα πριν και μετά τη χορήγηση donepezίλης σε σκληρυντικούς ασθενείς με ήπια γνωστικά ελλείμματα. Μετά από 12 εβδομάδες χορήγησης της ριβαστιγμίνης, μίας ουσίας η οποία επίσης αναστέλλει τη ακετυλοχολινεστεράση, τα σκορ μνήμης μεταξύ της ομάδας που της γινόταν χορήγηση της ουσίας συγκριτικά με την ομάδα placebo ήταν σε παρόμοια επίπεδα (Shaygannejad et al., 2008). Τα παραπάνω συμφωνούν με τα αποτελέσματα της μελέτης των Mäurer et al. (2013), στην οποία δεν βρέθηκαν σημαντικές διαφορές στη μνήμη μετά από σχεδόν 4 μήνες χορήγησης της ριβασταγμίνης, όπως φάνηκε από τα αποτελέσματα στο SRT. Μόνο η έρευνα των Huolman et al. (2011) με ένα μικρό δείγμα ασθενών, έδειξε πιθανά ενθαρρυντικά αποτελέσματα της συγκεκριμένης ουσίας στην ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών στην ΠΣ.

Όπως φαίνεται και από μετά-αναλυτικές έρευνες, δεν υπάρχουν ποιοτικά και επαρκή στοιχεία για να υποστηρίξουν τη θεραπεία των γνωστικών λειτουργιών με φαρμακευτικές αγωγές, είτε συμπτωματικές είτε νοσοτροποποιητικές. Έρευνες οι οποίες είναι υψηλής ποιότητας, ελεγχόμενες, με επαρκή αριθμό συμμετεχόντων και έχουν ως πρωταρχικό στόχο τη βελτίωση της γνωστικής λειτουργίας είναι απαραίτητες για τη μελλοντική κατεύθυνση της ερευνητικής κοινότητας (He et al., 2013; Chen et al., 2020).

## **2.11 Μη φαρμακευτικές παρεμβάσεις**

Λόγω της έλλειψης φαρμακευτικής αγωγής για την αντιμετώπιση των γνωστικών διαταραχών στη συγκεκριμένη νόσο, κρίνεται απαραίτητη η ανάγκη εναλλακτικών μεθόδων.

### **2.11.1 Γνωστική αποκατάσταση**

Η γνωστική αποκατάσταση είναι μία παρέμβαση η οποία στοχεύει στη βελτίωση των γνωστικών ελλειμμάτων και την αυτό-ενημερότητα των ασθενών για την κατάσταση τους (Miller et al., 2018). Είναι εξατομικευμένη ανά ασθενή ανάλογα την εκάστοτε ανάγκη του και μπορεί να περιλαμβάνει πληθώρας μεθόδους και δραστηριότητες για την αποκατάσταση ενός ή πολλών γνωστικών πεδίων, ενώ μπορεί να γίνει με τη βοήθεια χαρτιού και μολυβιού ή ηλεκτρονικού υλικού. Η παλαιότερη βιβλιογραφία επικεντρωνόταν στην αποκατάσταση της μνήμης και την μάθησης, ενώ σύγχρονες μελέτες είναι πιο ποικιλόμορφες και αναφέρονται στην αποκατάσταση και άλλων γνωστικών πεδίων (Goverover et al., 2018). Η τεχνική modified Story Memory Technique (mSMT), μια συμπεριφορική παρέμβαση για τη μνήμη, η ηλεκτρονική μορφή του Attention Processing Training Program (ATP) και το Rehacom, ένα ηλεκτρονικό πρόγραμμα με ασκήσεις σχεδιασμένο για την παρέμβαση σε πολλά γνωστικά πεδία, έχουν προταθεί ως αξιόπιστες παρεμβάσεις για την αντιμετώπιση των γνωστικών διαταραχών. Μία πρόσφατη μετά-ανάλυση έδειξε ότι υπάρχουν στοιχεία τα οποία είναι υπέρ της εφαρμογής της γνωστικής αποκατάστασης ως επικουρική θεραπεία για την αποκατάσταση των γνωστικών ελλειμμάτων στην ΠΣ, ενώ επιπλέον είναι πιο οικονομική (Chen et al., 2021).

### **2.11.2 Ύπνος**

Είναι γνωστό ότι η έλλειψη ύπνου μπορεί να προκαλέσει δυσλειτουργία στην καθημερινότητα ενός ατόμου, ειδικά του εγκεφάλου. Ο ανεπαρκής και μη ποιοτικός ύπνος μπορεί να διαταράξει πολλά γνωστικά πεδία στην ΠΣ και μπορεί να εμφανιστεί ακόμα και πιο πριν από τη διάγνωση της (Miller et al., 2018).

### **2.11.3 Αερόβια άσκηση**

Οι ασθενείς με ΠΣ αντιμετωπίζουν μειωμένη φυσική δραστηριότητα λόγω της νόσου. Η αερόβια άσκηση αποτελεί υποσχόμενη μη φαρμακευτική μέθοδο σε νευρολογικές διαταραχές. Μελέτη έχει δείξει ότι 6-μηνη παρέμβαση με αερόβια άσκηση 2 φορές την εβδομάδα αυξάνεται ο όγκος του ιππόκαμπου σε ηλικιωμένες γυναίκες με πιθανή ήπια γνωστική εξασθένηση (ten Brinke et al., 2015). Σε ασθενείς με ΠΣ, έχουν παρατηρηθεί οφέλη με 3 μήνες παρέμβασης με αερόβια άσκηση στον όγκο του ιππόκαμπου, τη μνήμη και τη λειτουργική συνδεσιμότητα του ιππόκαμπου (Leavitt et al., 2014a).

#### 2.11.4 Τεχνικές διέγερση εγκεφάλου

Ο παραπάνω όρος αφορά μη παρεμβατικές τεχνικές διέγερσης εγκεφάλου, όπως ο διακρανιακός μαγνητικός ερεθισμός (TMS) και ο διακρανιακός ηλεκτρικός ερεθισμός (tDCS), οι οποίες συμβάλουν στην νευροπλαστικότητα του εγκεφάλου (Miller et al., 2018). Σύμφωνα με την μετά-ανάλυση των Hsu et al. (2021), η εφαρμογή tDCS δύναται να βελτιώσει την ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών. Επιπλέον, έχει γίνει αναφορά για βελτίωση στις αποδόσεις σε τεστ αξιολόγησης της προσοχής και των εκτελεστικών λειτουργιών μετά από εφαρμογή ανοδικού tDCS στον αριστερό πλάγιο ραχιαίο προμετωπιαίο φλοιό (Mattioli et al., 2016). Βελτιωμένες αποδόσεις στην εργαζόμενη μνήμη και αυξημένη λειτουργική συνδεσιμότητα έχει αναφερθεί μετά από εφαρμογή υψηλής συχνότητας rTMS στην παραπάνω περιοχή αλλά στο δεξιό ημισφαίριο σε ένα μικρό δείγμα ασθενών με ΠΣ (Hulst et al., 2017). Η εφαρμογή τους είναι ακόμα υπό μελέτη και η πιθανότητα να εφαρμοστεί στο κοντινό μέλλον στην καθημερινή κλινική είναι μικρή (Nasios et al., 2020).

## 3<sup>ο</sup> ΚΕΦΑΛΑΙΟ

### ΓΛΩΣΣΙΚΑ ΕΛΛΕΙΜΜΑΤΑ

#### 3.1 Γλωσσικές διαταραχές στην ΠΣ

Η γλώσσα αποτελεί αναπόσπαστο κομμάτι της καθημερινότητας του ανθρώπου για την επιτυχή επικοινωνία με τους συνανθρώπους του. Οι ασθενείς με ΠΣ μπορεί να αντιμετωπίσουν γλωσσικές διαταραχές σε σπάνιες περιπτώσεις, στις οποίες μπορεί να μην δοθεί τόση βάση από τους κλινικούς λόγω της επικάλυψης που έχουν από τα γνωστικά και κινητικά ελλείμματα. Συγκριτικά με τον υγιή πληθυσμό, μπορεί να έχουν ελλείμματα σε όλα τα γλωσσολογικά πεδία (Sonkaya & Bayazit, 2018).

##### 3.1.1 Λεκτική ευχέρεια

Λεκτική ευχέρεια είναι η ικανότητα ενός ατόμου να παράγει λέξεις αποτελεσματικά σε συγκεκριμένο χρόνο. Χωρίζεται στη φωνημική (παραγωγή λέξεων από συγκεκριμένο γράμμα) και σημασιολογική ευχέρεια (παραγωγή λέξεων από συγκεκριμένη κατηγορία). Δεν αποτελεί αμιγώς γλωσσική ικανότητα. Σύμφωνα με τους Henry & Beatty (2006), ελλείμματα στη λεκτική ευχέρεια είναι ίσου ή μικρότερου μεγέθους με την ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών, κάτι που το καθιστά ιδιαίτερα ευαίσθητο πεδίο στην αξιολόγηση. Επηρεάζεται τόσο η σημασιολογική όσο και η φωνημική ευχέρεια (Ebrahimipour et al., 2008). Επιπρόσθετα, ελλείμματα στη λεκτική ευχέρεια μπορεί να εμφανιστούν από τα πρώτα στάδια της νόσου, ενώ μειωμένες αποδόσεις σε αυτό το γνωστικό πεδίο μπορεί να αποτελούν προβλεπτικοί παράγοντες για γνωστικά ελλείμματα (Viterbo et al., 2013). Νευροανατομικά, η φωνημική ευχέρεια έχει συσχετιστεί με το ραχιαίο δίκτυο του μοντέλου διπλής ροής του γλωσσικού δικτύου και η σημασιολογική με το κοιλιακό δίκτυο του ίδιου μοντέλου (Blecher et al., 2019).

##### 3.1.2 Κατονομασία

Πολύ συχνά οι ασθενείς με ΠΣ μπορεί να παραπονεθούν για αδυναμία εύρεσης λέξεων ακόμα και στα αρχικά στάδια της, η οποία έχει συσχετιστεί με τη λεπτονση της φαιάς ουσίας στον βρεγματικό λοβό (Brandstadter et al., 2020). Το δείγμα των ασθενών στην έρευνα των Shamsian et al. (2019) έκανε περισσότερα λάθη κατονομασίας συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου στην περσική εκδοχή του τεστ κατονομασίας αφασίας, ανεξαρτήτως του βαθμού αναπηρίας. Σκληρυντικοί ασθενείς με γνωστικά ελλείμματα μπορεί να αδυνατούν να κατονομάσουν ακόμα και αντικείμενα συγκριτικά με γνωστικά άθικτους ασθενείς (Laatu et al., 2001). Στην μελέτη των De Dios et al. (2020), από τους 100 συμμετέχοντες με ραγδαίως εξελισσόμενη υποτροπιάζουσα-

διαλείπουσα ΠΣ, το 42% παρουσίαζε λάθη κατονομασίας και χρειαζόταν παραπάνω χρόνο για την εύρεση της λέξης. Άτομα με δευτεροπαθή προϊούσα μορφή μπορεί να εκδηλώσουν μεγαλύτερα ποσοστά λαθών στην κατονομασία συγκριτικά με την υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα μορφή στο Boston Naming Test (Joly et al., 2014). Μεγαλύτερη αδυναμία μπορεί να παρουσιάσουν στην ανάκληση ρημάτων παρά ουσιαστικών, ενώ η δυσκολία ανάκλησης λέξεων μπορεί να αποτελεί σημάδι αρχόμενης γνωστικής έκπτωσης (Kambanaros et al., 2017).

### **3.1.3 Κατανόηση γλώσσας**

Οι ασθενείς με ΠΣ ενδέχεται να παρουσιάσουν ελλείμματα στην κατανόηση γλώσσας. Σε μια μελέτη (Grossman et al., 1995), το 25% των ατόμων με ΠΣ είχε δυσκολία στην κατανόηση προτάσεων, και γίνονταν πιο έντονα στην κατανόηση δευτερευουσών και παθητικών προτάσεων. Η δυσκολία κατανόησης μπορεί να είναι ακουστική ή οπτική κατά την ανάγνωση (Sofologi et al., 2020). Μία μετά-ανάλυση κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η λεκτική κατανόηση είναι περισσότερο επηρεασμένη στις προοδευτικές μορφές (Zakzanis, 2000).

### **3.1.4 Μορφοσυντακτικό επίπεδο γλώσσας**

Είναι ένα πεδίο το οποίο είναι ελάχιστα μελετημένο. Μία ελληνική έρευνα επιχείρησε να διερευνήσει κατά πόσο επηρεάζεται η μορφοσυντακτική παραγωγή του ρήματος σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα- διαλείπουσα και δευτεροπαθή προϊούσα μορφή (Fyndanis et al., 2020). Εξέτασαν την συμφωνία ρήματος-αντικειμένου, τον χρονικό συσχετισμό και τα γραμματικά στοιχεία. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι οι ασθενείς είχαν χειρότερες αποδόσεις συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου, ενώ γενικά πιο επηρεασμένη ήταν η γραμματική πτυχή. Η γραμματική πτυχή απαιτεί μεγαλύτερη επεξεργασία συγκριτικά με τις άλλες δύο μορφοσυντακτικές κατηγορίες, οπότε είναι λογικό περισσότεροι ασθενείς να αποτυγχάνουν σε αυτόν τον τομέα. Οι ασθενείς με ΠΣ μπορεί να παραλείπουν μορφήματα και να χρησιμοποιούν λάθος τον πληθυντικό αριθμό (Sonkaya & Bayazit, 2018).

### **3.1.5 Αφηγηματικός λόγος και πραγματολογία**

Στον καθημερινό τους λόγο, οι ασθενείς με ΠΣ μπορεί να αντιμετωπίζουν δυσκολίες. Παρουσιάζουν ελλείμματα κατά την κατασκευή προτάσεων, ενώ παράγουν μικρότερο αριθμό λέξεων και μειωμένο μέγεθος προτάσεων (Arrondo et al., 2010). Επιπλέον, τείνουν να είναι πιο έντονα σε ασθενείς με γνωστικά ελλείμματα οι οποίοι αδυνατούν να οργανώσουν περίπλοκες προτάσεις μόνοι τους χωρίς βοήθεια. Κατά τον αφηγηματικό λόγο, η μεταφορά ενός μηνύματος μπορεί να είναι ελλιπής με παράλειψη σημαντικών στοιχείων για την ιστορία, ενώ οι πληροφορίες μπορεί να είναι λανθασμένες ή και αμφίβολες (Arnott et al., 1997).

Η έρευνα των Carotenuto et al. (2018) έχει αναφέρει πραγματολογικές διαταραχές σε ένα 55% του δείγματος τους. Ο αφηγηματικός λόγος και η μεταφορά πληροφοριών είχαν χαμηλές αποδόσεις, ενώ υπήρχαν ελλείμματα στην κατανόηση μεταφορικού λόγου. Επίσης, η κατανόηση χιούμορ ήταν πιο δύσκολη για τους ασθενείς με ΠΣ, κάτι που επηρεάζει την κοινωνική αλληλεπίδραση τους. Οι πραγματολογικές δυσκολίες ήταν εμφανής και σε ασθενείς με γνωστικά ελλείμματα και χωρίς γνωστικά ελλείμματα. Σκληρυντικοί ασθενείς δύναται να αντιμετωπίζουν δυσκολία στην κατανόηση αμφίβολων προτάσεων και μεταφορικών εκφράσεων (Lethlean & Murdoch, 1997). Οι πραγματολογικές δυσκολίες αποτελούν σημείο το οποίο επηρεάζει την κοινωνική ζωή ενός ατόμου με ΠΣ και το αποθαρρύνουν από την αλληλεπίδραση με άλλα άτομα. Ελλείμματα στον αφηγηματικό λόγο έχουν ως αποτέλεσμα την ανεπαρκή μετάδοση πληροφοριών και ιδεών (Arrondo et al., 2010).

### **3.2 Συσχετισμός γνωστικών- γλωσσικών διαταραχών**

Παρόλο που βρίσκεται σε αρχικό στάδιο, γίνεται προσπάθεια βαθύτερης κατανόησης της φύσης των γλωσσικών διαταραχών στην ΠΣ. Οι περισσότερες συσχετίσεις έχουν γίνει με τις εκτελεστικές λειτουργίες (Renauld et al., 2016). Αν ληφθεί υπόψη το πόσο συχνά επηρεάζεται το συγκεκριμένο γνωστικό πεδίο, μπορεί να είναι πιο συνήθη τα γλωσσικά ελλείμματα, αλλά να διαφεύγουν της προσοχής λόγω «επικάλυψης». Δυσκολίες κατονομασίας μπορεί να συσχετίζονται με ελλείμματα στη λεξιλογική πρόσβαση, δηλαδή την ικανότητα χρήσης ή κατανόησης λέξεων από το νοητό λεξικό, τα οποία επηρεάζουν συχνότερα τη δευτεροπαθή προϊούσα μορφή (Joly et al., 2019). Εκτός από τη λεξιλογική πρόσβαση, η νοητή εναλλαγή είχε ρόλο στη μειωμένη λεξικολογική πρόσβαση. Η λειτουργία της μνήμης συσχετίζεται με την σημασιολογική ευχέρεια και την ομαδοποίηση, ενώ η λεκτική ευχέρεια και η εναλλαγή με τις εκτελεστικές λειτουργίες (Delgado-Álvarez et al., 2021). Η δυσκολία στην κατονομασία και τη λεκτική ευχέρεια μπορεί να αποτελεί αδυναμία ανάκλησης στη λεξιλογική γνώση, η οποία γίνεται πιο εξέχουσα λόγω της αργής ταχύτητας επεξεργασίας πληροφοριών (Beatty & Monson, 1990). Οι δυσκολίες στη λεξιλογική πρόσβαση υποδεικνύουν αδυναμία γνωστικής ευελιξίας και ελλείμματα ανάκτησης, οι οποίες μπορεί να συμβούν από τα πρώιμα στάδια της νόσου (Sepulcre et al., 2011). Η αργή ταχύτητα επεξεργασίας επηρεάζει τις αποδόσεις στη λεκτική ευχέρεια (Diamond et al., 2008). Το λεξιλόγιο και η ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών συμβάλουν στη φωνολογική ευχέρεια ενώ το λεξιλόγιο μόνο του στη σημασιολογική ευχέρεια (Lebkuecher et al., 2021). Αυτό μπορεί να σηματοδοτεί το γεγονός ότι η λεκτική ευχέρεια δεν αποτελεί αποκλειστικά διαταραχή κάποιων γνωστικών πεδίων και ότι επηρεάζεται και από τις γλωσσικές ικανότητες, παρόλο που δεν περιέχει τις περισσότερες πτυχές τους, όπως τη σύνταξη.



Η μειωμένη ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών μπορεί να επηρεάσει την κατανόηση (Grossman et al., 1995). Στην ίδια μελέτη, οι ερευνητές δεν μπόρεσαν να βρουν σχέση μεταξύ των εκτελεστικών λειτουργιών και της παραπάνω γλωσσικής λειτουργίας. Η έρευνα των Laatu et al. (1999) κατέληξε στο συμπέρασμα ότι το δείγμα τους αδυνατούσε να κατανοήσει έννοιες και εννοιολογικούς συσχετισμούς λόγω της σημασιολογικής μνήμης και χρειάζονταν περισσότερη καθοδήγηση για την ολοκλήρωση της άσκησης.

Κατά την παραγωγή λόγου, οι ασθενείς αντιμετωπίζουν δυσκολίες δομής και ευελιξίας τα οποία συσχετίζονται με ελλείμματα στις εκτελεστικές λειτουργίες (Arrondo et al., 2010). Η ίδια έρευνα ωστόσο δεν αποκλείει τη δυσαρθρία σαν παράγοντας που επηρεάζει τον συγκεκριμένο γλωσσολογικό τομέα. Ελλείμματα στην πραγματολογία έχουν συσχετιστεί με δυσκολίες στις εκτελεστικές λειτουργίες και την κοινωνική νόηση (Carotenuto et al., 2018). Η έρευνα των Chanial et al. (2020) αναφέρει ότι η θεωρία του Νου συνδέεται με τις πραγματολογικές ικανότητες στην ΠΣ για τη διεξαγωγή συμπερασμάτων.

## 4<sup>ο</sup> ΚΕΦΑΛΑΙΟ

### ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Τις τελευταίες δεκαετίες, έρευνες έχουν τονίσει τη σημασία των γνωστικών διαταραχών στην ΠΣ και την επιρροή τους στην ποιότητα ζωής των ασθενών (Rao et al., 1991; Chiaravalloti & DeLuca, 2008). Ασθενείς με γνωστικά ελλείμματα αντιμετωπίζουν προκλήσεις σε καθημερινή βάση σε επαγγελματικό και κοινωνικό επίπεδο, ενώ πλήττει περίπου το 50% των ατόμων με ΠΣ (Rao et al., 1991). Μπορεί να αποτελούν ένα πρώιμο σύμπτωμα κατά την εκδήλωση της νόσου, το οποίο δύναται να εντοπιστεί με δυσκολία χωρίς πλήρη νευροψυχολογική αξιολόγηση. Έχουν αναπτυχθεί διάφορες νευροψυχολογικές κλίμακες οι οποίες αξιολογούν τη γνωστική ικανότητα των ασθενών. Σε κάποια κλινικά πλαίσια δεν υπάρχει νευροψυχολόγος, οπότε μία σύντομη γνωστική εκτίμηση από επαγγελματίες υγείας είναι απαραίτητη. Η BICAMS αποτελεί μία σύντομη νευροψυχολογική κλίμακα η οποία μπορεί να χορηγηθεί από επαγγελματίες υγείας χωρίς ειδική εκπαίδευση και με δοκιμασίες ευαίσθητες στον εντοπισμό των γνωστικών διαταραχών.

Τα γνωστικά ελλείμματα τείνουν να είναι πιο σοβαρά στις προοδευτικές μορφές, με πιθανή μεγαλύτερη επικράτηση στη δευτεροπαθή προϊούσα μορφή. Το μοτίβο είναι παρόμοιο τις περισσότερες φορές, σύμφωνα με το οποίο η αργή ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών πλήττεται πιο συχνά και πιο νωρίς. Υπάρχουν αντικρουόμενα αποτελέσματα ως προς το πόσο και αν η κατάθλιψη και η κόπωση επηρεάζουν τη γνωστική απόδοση των ασθενών, ενώ η αντικειμενική μέτρηση τους θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη. Επιπλέον, ο κλινικός πρέπει να λάβει υπόψη το κίνητρο, το γνωστικό απόθεμα, τη φαρμακευτική επιρροή και το επίπεδο φυσικής αναπηρίας κατά τη γνωστική αξιολόγηση. Παρόλο που δεν υπάρχει ξεκάθαρη απάντηση ως προς τη σχέση μεταξύ φυσικής αναπηρίας, διάρκειας νόσου και γνωστικών ελλειμμάτων, ένα μεγάλο ποσοστό ασθενών με ΠΣ μπορεί να είναι σε καλό γνωστικό επίπεδο ακόμα και μετά από 20 χρόνια από τη διάγνωση τους (Harel et al., 2019).

Καθημερινά, ο άνθρωπος χρησιμοποιεί την γνωστική του ικανότητα για την ολοκλήρωση διαφόρων δραστηριοτήτων. Τα άτομα με ΠΣ και γνωστικά ελλείμματα έχουν υψηλότερα ποσοστά ανεργίας, μεγαλύτερη δυσκολία στη διατήρηση εργασίας καθώς και την εκτέλεση καθημερινών ενασχολήσεων, όπως την οδήγηση, την προσωπική οικονομική διαχείριση, το μαγείρεμα και την προσωπική υγιεινή. Όλα τα παραπάνω οδηγούν στην μειωμένη αυτό-εκτίμηση του ατόμου και δυνητικά την κοινωνική του απομόνωση.

Η σύγχρονη νευροαπεικόνιση έχει συμβάλει στην καλύτερη κατανόηση και σύνδεση μεταξύ γνωστικών ελλείμματος και ανατομικών περιοχών του εγκεφάλου. Η συνδυαστική βλάβη στη λευκή και φαιά ουσία δημιουργεί τα γνωστικά ελλείμματα. Ο θάλαμος και ο ιππόκαμπος αποτελούν καίριας σημασίας περιοχές για την πορεία της γνωστικής ικανότητας στη συγκεκριμένη νόσο, ενώ η αμυγδαλή αποτελεί δείκτης πρόβλεψης για την εκδήλωση ελλειμμάτων στην κοινωνική νόηση (Nasios et al., 2020). Υπάρχουν αντικρουόμενα αποτελέσματα αν η εγκεφαλική αναδιοργάνωση αποτελεί προσαρμοστική ικανότητα του εγκεφάλου κατά την εκδήλωση των γνωστικών ελλειμμάτων. Σε αρχικό στάδιο μπορεί να συμβάλει αποτελεσματικά ως αντισταθμιστικός παράγοντας για την «απόκρυψη» τους, ωστόσο με την αύξηση των βλαβών γίνονται πιο έκδηλα (Schoonheim et al., 2015b). Παρομοίως με άλλα νευρολογικά νοσήματα, το γνωστικό απόθεμα πιθανώς καθυστερεί την ανάπτυξη γνωστικών ελλειμμάτων στην ΠΣ, αλλά δεν τα εξαλείφει.

Όσον αφορά την φαρμακευτική αγωγή των γνωστικών ελλειμμάτων, υπάρχουν έρευνες οι οποίες υποστηρίζουν τη χρήση ορισμένων φαρμάκων, ωστόσο τα στοιχεία τους δεν αρκούν (He et al., 2013; Chen et al., 2020). Επιπλέον, χρησιμοποιούνται μη φαρμακευτικές παρεμβάσεις, με την πιο γνωστή να είναι η γνωστική αποκατάσταση, οι οποίες χρησιμοποιούνται επικουρικά. Πιο σύγχρονες παρεμβάσεις, όπως οι τεχνικές διέγερσης εγκεφάλου, είναι υπό μελέτη. Ο συνδυασμός φαρμακευτικής και μη φαρμακευτικής αγωγής μπορεί να οδηγήσει στα βέλτιστα αποτελέσματα όσον αφορά την αποκατάσταση των ατόμων με ΠΣ και την βελτίωση της ποιότητας της ζωής τους.

Σε αντίθεση με τα γνωστικά ελλείμματα, τα γλωσσικά ελλείμματα δεν έχουν μελετηθεί σε μεγάλη έκταση, πιθανώς λόγω των μικρών ποσοστών εκδήλωσης στη νόσο. Η λεκτική ευχέρεια αποτελεί το πιο μελετημένο γλωσσικό έλλειμμα στην ΠΣ, το οποίο αξιολογείται και σε δοκιμασίες γνωστικής αξιολόγησης. Επιπλέον, δύναται να αποτελεί το πρώτο σύμπτωμα στην ΠΣ. Μπορεί να παρουσιάσουν αδυναμία κατονομασίας ακόμα και καθημερινών αντικειμένων, και χρειάζονται παραπάνω χρόνο για την εύρεση της λέξης στόχου (De Dios et al., 2020). Η αδυναμία κατανόησης προτάσεων είναι πιο έντονη σε παθητικές και δευτερεύουσες προτάσεις (Grossman et al., 1995). Πιο σπάνια, η μορφοσύνταξη είναι επηρεασμένη και ειδικά η γραμματική πτυχή (Fyndanis et al., 2020), ενώ ο αυθόρμητος τους λόγος μπορεί να είναι μειωμένος και να παραλείπουν βασικές πληροφορίες κατά την αφήγηση μιας ιστορίας (Arnott et al., 1997). Μεταφορικός λόγος, κατανόηση χιούμορ και κατανόηση αμφίβολων προτάσεων αποτελούν πρόκληση για τους ασθενείς με ΠΣ, αδυνατώντας να συμμετάσχουν σε καθημερινές συζητήσεις με φιλικά πρόσωπα (Carotenuto et al., 2018).

Οι διαταραχές στις εκτελεστικές λειτουργίες επηρεάζουν σε μεγάλο βαθμό τις γλωσσικές ικανότητες (κυρίως τη λεκτική ευχέρεια και την κατονομασία) (Renauld et al., 2016), ενώ η μειωμένη ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών συμβάλει στη μειωμένη απόδοση σε γλωσσολογικές δοκιμασίες. Οι γνωστικές διαταραχές μπορεί να επηρεάζουν από μόνες τους τις γλωσσικές λειτουργίες. Ωστόσο, δεν έχουν βρεθεί σαφείς απαντήσεις στη συσχέτιση μεταξύ γνωστικών και γλωσσικών διαταραχών στην εκδήλωση των γλωσσικών ελλειμμάτων. Αν και σε πρώιμο στάδιο, έρευνες έχουν δείξει ότι συμμετέχουν και οι γλωσσικές λειτουργίες για την εκδήλωση αυτών των διαταραχών, είτε συνδυαστικά με τα γνωστικά ελλείμματα, είτε μόνες τους. Παραδείγματος χάριν, η αδυναμία λεξιλογικής πρόσβασης επηρεάζει την ανάκληση λέξεων, η οποία μπορεί να είναι πιο απαιτητική λόγω της μειωμένης ταχύτητας επεξεργασίας πληροφοριών (Beatty & Monson, 1990).. Οι διαταραχές στην πραγματολογία ίσως είναι αποτελέσματα των ελλειμμάτων στην κοινωνική νόηση (Carotenuto et al., 2018).

Συμπερασματικά, οι γνωστικές διαταραχές έχουν διερευνηθεί σε μεγάλο βαθμό, αν και ακόμα και τώρα υπάρχουν πολλά αντικρουόμενα αποτελέσματα. Η ύπαρξη τους μπορεί να επηρεάσει σε μεγάλο βαθμό τη λειτουργικότητα του ασθενούς και κατά συνέπεια τη ψυχική τους υγεία. Η πρώιμη εκτίμηση των γνωστικών λειτουργιών είναι καθοριστική για τον εντοπισμό ελλειμμάτων και την πορεία της νόσου, καθώς και για την έναρξη προγράμματος αποκατάστασης. Σημαντικό κομμάτι έχει η νευροαπεικόνιση και ο εντοπισμός καθοριστικών νευροανατομικών σημείων τα οποία έχουν υποστεί βλάβη και πως μπορούν να επηρεάσουν τη γνωστική ικανότητα του ασθενή. Λόγω του μικρού ποσοστού, οι γλωσσικές διαταραχές δεν έχουν εξεταστεί ενδελεχώς, ενώ «επικαλύπτονται» από τα γνωστικά και σωματικά ελλείμματα, με αποτέλεσμα να μην δίνεται η απαραίτητη προσοχή. Παρόλα αυτά, το ίδιο μειωμένο ενδιαφέρον υπήρχε και για τα γνωστικά ελλείμματα μέχρι πριν κάποιες δεκαετίες. Η γλώσσα αποτελεί ένα σημαντικό κομμάτι της ζωής ενός ατόμου. Η μελέτη των γλωσσικών διαταραχών στην ΠΣ ίσως οδηγήσει στην καλύτερη κατανόηση τους και της σχέσης τους με τις γνωστικές διαταραχές, τις περιοχές του εγκεφάλου που επηρεάζονται κατά την ύπαρξη τους, την ένταξη γλωσσικών δοκιμασιών για την αξιολόγηση τους και τον βαθμό που επηρεάζουν την ποιότητα ζωής των ασθενών σε διάφορες πτυχές της ζωής του ατόμου. Δεν πρέπει να υπο-εκτιμούνται τα γνωστικά και γλωσσικά ελλείμματα, ακόμα και αν δεν επηρεάζουν τον ασθενή και το περιβάλλον του.

## Βιβλιογραφία

1. Achiron, A., Chapman, J., Magalashvili, D., Dolev, M., Lavie, M., Bercovich, E., Polliack, M., Doniger, G. M., Stern, Y., Khilkevich, O., Menascu, S., Hararai, G., Gurevich, M., & Barak, Y. (2013). Modeling of cognitive impairment by disease duration in multiple sclerosis: a cross-sectional study. *PloS one*, 8(8), e71058.
2. Alfredsson, L., & Olsson, T. (2019). Lifestyle and Environmental Factors in Multiple Sclerosis. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 9(4), a028944.
3. AlJumah, M., Alkhawajah, M. M., Qureshi, S., Al-Thubaiti, I., Ayoub, O., Bohlega, S. A., Bushnag, A., Cupler, E., Daif, A., El Boghdady, A., Hassan, A., Al Malik, Y., Saeedi, J., Al-Shamrany, F., Shosha, E., & Rieckmann, P. (2020). Cladribine Tablets and Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: A Pragmatic, Narrative Review of What Physicians Need to Know. *Neurology and therapy*, 9(1), 11–23.
4. Amato, M. P., Portaccio, E., Goretti, B., Zipoli, V., Ricchiuti, L., De Caro, M. F., Patti, F., Vecchio, R., Sorbi, S., & Trojano, M. (2006a). The Rao's Brief Repeatable Battery and Stroop Test: normative values with age, education and gender corrections in an Italian population. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 12(6), 787–793.
5. Amato, M. P., Zipoli, V., Goretti, B., Portaccio, E., De Caro, M. F., Ricchiuti, L., Siracusa, G., Masini, M., Sorbi, S., & Trojano, M. (2006b). Benign multiple sclerosis: cognitive, psychological and social aspects in a clinical cohort. *Journal of neurology*, 253(8), 1054–1059.
6. Amato, M. P., Zipoli, V., & Portaccio, E. (2006c). Multiple sclerosis-related cognitive changes: a review of cross-sectional and longitudinal studies. *Journal of the neurological sciences*, 245(1-2), 41–46.
7. Andravizou A, Dardiotis E, Artemiadis A, Sokratous M, Siokas V, Tsouris Z, et al. Brain atrophy in multiple sclerosis: mechanisms, clinical relevance and treatment options. *Auto Immun Highlights*. 2019;10(1):7. doi: 10.1186/s13317-019-0117-5
8. Arnett, P. A., Higginson, C. I., & Randolph, J. J. (2001). Depression in multiple sclerosis: relationship to planning ability. *Journal of the International Neuropsychological Society : JINS*, 7(6), 665–674.
9. Arnett P. A. (2005). Longitudinal consistency of the relationship between depression symptoms and cognitive functioning in multiple sclerosis. *CNS spectrums*, 10(5), 372–382.

10. Arnott, W. L., Jordan, F. M., Murdoch, B. E., & Lethlean, J. B. (1997). Narrative discourse in multiple sclerosis: an investigation of conceptual structure. *Aphasiology*, *11*(10), 969-991.
11. Arreola-Mora, C., Silva-Pereyra, J., Fernández, T., Paredes-Cruz, M., Bertado-Cortés, B., & Grijalva, I. (2019). Effects of 4-aminopyridine on attention and executive functions of patients with multiple sclerosis: Randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. Preliminary report. *Multiple sclerosis and related disorders*, *28*, 117–124.
12. Arrondo, G., Sepulcre, J., Duque, B., Toledo, J., & Villoslada, P. (2010). Narrative speech is impaired in multiple sclerosis. *The European Neurological Journal*, *2*(1), 1.
13. Artemiadis, A., Bakirtzis, C., Ifantopoulou, P., Zis, P., Bargiotas, P., Grigoriadis, N., & Hadjigeorgiou, G. (2020). The role of cognitive reserve in multiple sclerosis: A cross-sectional study in 526 patients. *Multiple sclerosis and related disorders*, *41*, 102047.
14. Ascherio, A., & Munger, K. L. (2007). Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part I: the role of infection. *Annals of neurology*, *61*(4), 288-299.
15. Audoin, B., Ibarrola, D., Ranjeva, J. P., Confort-Gouny, S., Malikova, I., Ali-Chérif, A., Pelletier, J., & Cozzone, P. (2003). Compensatory cortical activation observed by fMRI during a cognitive task at the earliest stage of MS. *Human brain mapping*, *20*(2), 51–58.
16. Bäärnhielm, M., Hedström, A. K., Kockum, I., Sundqvist, E., Gustafsson, S. A., Hillert, J., ... & Alfredsson, L. (2012). Sunlight is associated with decreased multiple sclerosis risk: no interaction with human leukocyte antigen-DRB1\* 15. *European Journal of Neurology*, *19*(7), 955-962.
17. Bäärnhielm, M., Olsson, T., & Alfredsson, L. (2014). Fatty fish intake is associated with decreased occurrence of multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, *20*(6), 726-732.
18. Bakirtzis, C., Grigoriadou, E., Boziki, M. K., Kesidou, E., Siafis, S., Moysiadis, T., Tsakona, D., Thireos, E., Nikolaidis, I., Pourzitaki, C., Kouvelas, D., Papazisis, G., Tsalikakis, D., & Grigoriadis, N. (2020). The Administrative Prevalence of Multiple Sclerosis in Greece on the Basis of a Nationwide Prescription Database. *Frontiers in neurology*, *11*, 1012.
19. Bakirtzis, C., Ioannidis, P., Messinis, L., Nasios, G., Konstantinopoulou, E., Papathanasopoulos, P., & Grigoriadis, N. (2018a). The rationale for monitoring

- cognitive function in multiple sclerosis: practical issues for clinicians. *The open neurology journal*, 12, 31.
20. Bakirtzis, C., Konstantinopoulou, E., Langdon, D. W., Grigoriadou, E., Minti, F., Nikolaidis, I., Boziki, M. K., Tatsi, T., Ioannidis, P., Karapanayiotides, T., Afrantou, T., Hadjigeorgiou, G., & Grigoriadis, N. (2018b). Long-term effects of prolonged-release fampridine in cognitive function, fatigue, mood and quality of life of MS patients: The IGNITE study. *Journal of the neurological sciences*, 395, 106–112.
  21. Barak, Y., & Achiron, A. (2002). Effect of interferon-beta-1b on cognitive functions in multiple sclerosis. *European neurology*, 47(1), 11-14.
  22. Barbu, R. M., Berard, J. A., Gresham, L. M., & Walker, L. A. (2018). Longitudinal stability of cognition in early-phase relapsing-remitting multiple sclerosis: does cognitive reserve play a role?. *International Journal of MS Care*, 20(4), 173-179.
  23. Bar-Or, A., Pachner, A., Menguy-Vacheron, F., Kaplan, J., & Wiendl, H. (2014). Teriflunomide and its mechanism of action in multiple sclerosis. *Drugs*, 74(6), 659-674.
  24. Batista, S., d'Almeida, O. C., Afonso, A., Freitas, S., Macário, C., Sousa, L., Castelo-Branco, M., Santana, I., & Cunha, L. (2017). Impairment of social cognition in multiple sclerosis: Amygdala atrophy is the main predictor. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 23(10), 1358–1366.
  25. Beatty, W. W., Goretti, B., Siracusa, G., Zipoli, V., Portaccio, E., & Amato, M. P. (2003). Changes in neuropsychological test performance over the workday in multiple sclerosis. *The Clinical Neuropsychologist*, 17(4), 551-560.
  26. Beatty, W. W., & Monson, N. (1990). Semantic priming in multiple sclerosis. *Bulletin of the Psychonomic Society*, 28(5), 397-400.
  27. Benedict, R. H., Amato, M. P., Boringa, J., Brochet, B., Foley, F., Fredrikson, S., Hamalainen, P., Hartung, H., Krupp, L., Penner, I., Reder, A. T., & Langdon, D. (2012b). Brief International Cognitive Assessment for MS (BICAMS): international standards for validation. *BMC neurology*, 12, 55.
  28. Benedict, R. H., Cookfair, D., Gavett, R., Gunther, M., Munschauer, F., Garg, N., & Weinstock-Guttman, B. (2006). Validity of the minimal assessment of cognitive function in multiple sclerosis (MACFIMS). *Journal of the International Neuropsychological Society*, 12(4), 549-558.
  29. Benedict, R. H., Fischer, J. S., Archibald, C. J., Arnett, P. A., Beatty, W. W., Bobholz, J., Chelune, G. J., Fisk, J. D., Langdon, D. W., Caruso, L., Foley, F., LaRocca, N. G., Vowels, L., Weinstein, A., DeLuca, J., Rao, S. M., & Munschauer,

- F. (2002). Minimal neuropsychological assessment of MS patients: a consensus approach. *The Clinical neuropsychologist*, 16(3), 381–397.
30. Benedict, R. H., Morrow, S. A., Guttman, B. W., Cookfair, D., & Schretlen, D. J. (2010). Cognitive reserve moderates decline in information processing speed in multiple sclerosis patients. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 16(5), 829-835.
31. Benedict, R. H., Smerbeck, A., Parikh, R., Rodgers, J., Cadavid, D., & Erlanger, D. (2012a). Reliability and equivalence of alternate forms for the Symbol Digit Modalities Test: implications for multiple sclerosis clinical trials. *Multiple Sclerosis Journal*, 18(9), 1320-1325.
32. Benedict, R. H., Amato, M. P., DeLuca, J., & Geurts, J. J. (2020). Cognitive impairment in multiple sclerosis: clinical management, MRI, and therapeutic avenues. *The Lancet Neurology*, 19(10), 860-871.
33. Benedict, R., Fox, R., Tomic, D., Cree, B., Vermersch, P., Giovannoni, G., ... & Kappos, L. (2019). Effect of Siponimod on Cognition in Patients with Secondary Progressive Multiple Sclerosis (SPMS): Phase 3 EXPAND Study Subgroup Analysis (P3. 2-051).
34. Berard, J. A., Smith, A. M., & Walker, L. A. (2018). A longitudinal evaluation of cognitive fatigue on a task of sustained attention in early relapsing-remitting multiple sclerosis. *International Journal of MS Care*, 20(2), 55-61.
35. Bergamaschi, R. (2007). Prognostic factors in multiple sclerosis. *International review of neurobiology*, 79, 423-447.
36. Bergsland, N., Zivadinov, R., Dwyer, M. G., Weinstock-Guttman, B., & Benedict, R. H. (2016). Localized atrophy of the thalamus and slowed cognitive processing speed in MS patients. *Multiple Sclerosis Journal*, 22(10), 1327-1336.
37. Bisecco, A., Capuano, R., Caiazzo, G., d'Ambrosio, A., Docimo, R., Cirillo, M., Russo, A., Altieri, M., Bonavita, S., Rocca, M. A., Filippi, M., Tedeschi, G., & Gallo, A. (2021). Regional changes in thalamic shape and volume are related to cognitive performance in multiple sclerosis. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 27(1), 134–138.
38. Blecher, T., Miron, S., Schneider, G. G., Achiron, A., & Ben-Shachar, M. (2019). Association between white matter microstructure and verbal fluency in patients with multiple sclerosis. *Frontiers in psychology*, 1607.
39. Bonavita, S., Gallo, A., Sacco, R., Corte, M. D., Bisecco, A., Docimo, R., Lavorgna, L., Corbo, D., Costanzo, A. D., Tortora, F., Cirillo, M., Esposito, F., & Tedeschi, G.



- (2011). Distributed changes in default-mode resting-state connectivity in multiple sclerosis. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 17(4), 411–422.
40. Brandstadter, R., Fabian, M., Leavitt, V. M., Krieger, S., Yeshokumar, A., Katz Sand, I., Klineova, S., Riley, C. S., Lewis, C., Pelle, G., Lublin, F. D., Miller, A. E., & Sumowski, J. F. (2020). Word-finding difficulty is a prevalent disease-related deficit in early multiple sclerosis. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 26(13), 1752–1764.
41. Buschke, H. (1973). Selective reminding for analysis of memory and learning. *Journal of Verbal Learning and Verbal Behavior*, 12(5), 543-550.
42. Cader, S., Cifelli, A., Abu-Omar, Y., Palace, J., & Matthews, P. M. (2006). Reduced brain functional reserve and altered functional connectivity in patients with multiple sclerosis. *Brain*, 129(2), 527-537.
43. Calabrese, M., Agosta, F., Rinaldi, F., Mattisi, I., Grossi, P., Favaretto, A., Atzori, M., Bernardi, V., Barachino, L., Rinaldi, L., Perini, P., Gallo, P., & Filippi, M. (2009). Cortical lesions and atrophy associated with cognitive impairment in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Archives of neurology*, 66(9), 1144–1150.
44. Campbell, J., Rashid, W., Cercignani, M., & Langdon, D. (2017). Cognitive impairment among patients with multiple sclerosis: associations with employment and quality of life. *Postgraduate medical journal*, 93(1097), 143-147.
45. Caporro, M., Disanto, G., Gobbi, C., & Zecca, C. (2014). Two decades of subcutaneous glatiramer acetate injection: current role of the standard dose, and new high-dose low-frequency glatiramer acetate in relapsing–remitting multiple sclerosis treatment. *Patient preference and adherence*, 8, 1123.
46. Carotenuto, A., Arcara, G., Orefice, G., Cerillo, I., Giannino, V., Rasulo, M., Iodice, R., & Bambini, V. (2018). Communication in Multiple Sclerosis: Pragmatic Deficit and its Relation with Cognition and Social Cognition. *Archives of clinical neuropsychology : the official journal of the National Academy of Neuropsychologists*, 33(2), 194–205.
47. Castellazzi, G., Debernard, L., Melzer, T. R., Dalrymple-Alford, J. C., D'Angelo, E., Miller, D. H., Gandini Wheeler-Kingshott, C., & Mason, D. F. (2018). Functional Connectivity Alterations Reveal Complex Mechanisms Based on Clinical and Radiological Status in Mild Relapsing Remitting Multiple Sclerosis. *Frontiers in neurology*, 9, 690.
48. Chan, J. W. (2002). Optic neuritis in multiple sclerosis. *Ocular Immunology and Inflammation*, 10(3), 161-186.

49. Chaniel, C., Basaglia-Pappas, S., Jacqueline, S., Boulange, A., Gourdon, C., Donya, S., Fagnou, S., Laurent, B., Camdessanche, J. P., & Borg, C. (2020). Assessment of implicit language and theory of mind in multiple sclerosis. *Annals of physical and rehabilitation medicine*, 63(2), 111–115.
50. Chen, M. H., Goverover, Y., Genova, H. M., & DeLuca, J. (2020). Cognitive efficacy of pharmacologic treatments in multiple sclerosis: a systematic review. *CNS drugs*, 34(6), 599-628.
51. Chen, M. H., Chiaravalloti, N. D., & DeLuca, J. (2021). Neurological update: Cognitive rehabilitation in multiple sclerosis. *Journal of Neurology*, 268(12), 4908-4914.
52. Cheng, S. T. (2016). Cognitive reserve and the prevention of dementia: the role of physical and cognitive activities. *Current psychiatry reports*, 18(9), 1-12.
53. Chiang, F. L., Wang, Q., Yu, F. F., Romero, R. S., Huang, S. Y., Fox, P. M., Tantiwongkosi, B., & Fox, P. T. (2019). Localised grey matter atrophy in multiple sclerosis is network-based: a coordinate-based meta-analysis. *Clinical radiology*, 74(10), 816.e19–816.e28.
54. Chiaravalloti, N., Hillary, F., Ricker, J., Christodoulou, C., Kalnin, A., Liu, W. C., Steffener, J., & DeLuca, J. (2005). Cerebral activation patterns during working memory performance in multiple sclerosis using FMRI. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*, 27(1), 33–54.
55. Chiaravalloti, N. D., & DeLuca, J. (2008). Cognitive impairment in multiple sclerosis. *The Lancet Neurology*, 7(12), 1139-1151.
56. Ciampi, E., Uribe-San-Martin, R., Vásquez, M., Ruiz-Tagle, A., Labbe, T., Cruz, J. P., Lillo, P., Slachevsky, A., Reyes, D., Reyes, A., & Cárcamo-Rodríguez, C. (2018). Relationship between Social Cognition and traditional cognitive impairment in Progressive Multiple Sclerosis and possible implicated neuroanatomical regions. *Multiple sclerosis and related disorders*, 20, 122–128.
57. Cinar, B. P., Kösehasanoğulları, G., Yigit, P., & Ozakbas, S. (2017). Cognitive dysfunction in patients with multiple sclerosis treated with first-line disease-modifying therapy: a multi-center, controlled study using the BICAMS battery. *Neurological sciences*, 38(2), 337-342.
58. Clemens, L., & Langdon, D. (2018). How does cognition relate to employment in multiple sclerosis? A systematic review. *Multiple sclerosis and related disorders*, 26, 183-191.

59. Corfield, F., & Langdon, D. (2018). A systematic review and meta-analysis of the brief cognitive assessment for multiple sclerosis (BICAMS). *Neurology and therapy*, 7(2), 287-306.
60. Cotter, J., Firth, J., Enzinger, C., Kontopantelis, E., Yung, A. R., Elliott, R., & Drake, R. J. (2016). Social cognition in multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Neurology*, 87(16), 1727–1736.
61. Crayton, H. J., & Rossman, H. S. (2006). Managing the symptoms of multiple sclerosis: a multimodal approach. *Clinical therapeutics*, 28(4), 445-460.
62. Cruz-Gómez, Á. J., Ventura-Campos, N., Belenguer, A., Ávila, C., & Forn, C. (2014). The link between resting-state functional connectivity and cognition in MS patients. *Multiple Sclerosis Journal*, 20(3), 338-348.
63. Dalton, C. M., Brex, P. A., Miszkiel, K. A., Hickman, S. J., MacManus, D. G., Plant, G. T., Thompson, A. J., & Miller, D. H. (2002). Application of the new McDonald criteria to patients with clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis. *Annals of neurology*, 52(1), 47–53.
64. Damjanovic, D., Valsasina, P., Rocca, M. A., Stromillo, M. L., Gallo, A., Enzinger, C., Hulst, H. E., Rovira, A., Muhlert, N., De Stefano, N., Bisecco, A., Fazekas, F., Arévalo, M. J., Yousry, T. A., & Filippi, M. (2017). Hippocampal and Deep Gray Matter Nuclei Atrophy Is Relevant for Explaining Cognitive Impairment in MS: A Multicenter Study. *AJNR. American journal of neuroradiology*, 38(1), 18–24.
65. Dardiotis E, Tsouris Z, Aslanidou P, Aloizou AM, Sokratous M, Provas A, et al. Body mass index in patients with Multiple Sclerosis: a meta-analysis. *Neurol Res*. 2019;41(9):836-46. doi: 10.1080/01616412.2019.1622873
66. De Dios Pérez, B., Cordova Luna, E., Cloutman, L., Rog, D., Preston, E., & Conroy, P. (2020). Anomia in people with rapidly evolving severe relapsing-remitting multiple sclerosis: both word retrieval inaccuracy and delay are common symptoms. *Aphasiology*, 34(2), 195-213.
67. De Giglio, L., De Luca, F., Gurreri, F., Ferrante, I., Prosperini, L., Borriello, G., Quartuccio, E., Gasperini, C., & Pozzilli, C. (2019). Effect of dalfampridine on information processing speed impairment in multiple sclerosis. *Neurology*, 93(8), e733–e746.
68. de Sa, J. C., Airas, L., Bartholome, E., Grigoriadis, N., Mattle, H., Oreja-Guevara, C., O'Riordan, J., Sellebjerg, F., Stankoff, B., Vass, K., Walczak, A., Wiendl, H., & Kieseier, B. C. (2011). Symptomatic therapy in multiple sclerosis: a review for a

multimodal approach in clinical practice. *Therapeutic advances in neurological disorders*, 4(3), 139–168.

69. De Stefano, N., Airas, L., Grigoriadis, N., Mattle, H. P., O'Riordan, J., Oreja-Guevara, C., Sellebjerg, F., Stankoff, B., Walczak, A., Wiendl, H., & Kieseier, B. C. (2014). Clinical relevance of brain volume measures in multiple sclerosis. *CNS drugs*, 28(2), 147–156.
70. Delgado-Álvarez, A., Matias-Guiu, J. A., Delgado-Alonso, C., Hernández-Lorenzo, L., Cortés-Martínez, A., Vidorreta, L., Montero-Escribano, P., Pytel, V., & Matias-Guiu, J. (2021). Cognitive Processes Underlying Verbal Fluency in Multiple Sclerosis. *Frontiers in neurology*, 11, 629183.
71. Delis, D.C., Kaplan, E., & Kramer, J.H. (2001). California Sorting Test. Psychological Corporation
72. Deloire, M. S., Bonnet, M. C., Salort, E., Arimone, Y., Boudineau, M., Petry, K. G., & Brochet, B. (2006). How to detect cognitive dysfunction at early stages of multiple sclerosis?. *Multiple Sclerosis Journal*, 12(4), 445-452.
73. Deloire, M. S., Salort, E., Bonnet, M., Arimone, Y., Boudineau, M., Amieva, H., Barroso, B., Ouallet, J. C., Pachai, C., Galliaud, E., Petry, K. G., Dousset, V., Fabrigoule, C., & Brochet, B. (2005). Cognitive impairment as marker of diffuse brain abnormalities in early relapsing remitting multiple sclerosis. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 76(4), 519–526.
74. DeLuca, J., Barbieri-Berger, S., & Johnson, S. K. (1994). The nature of memory impairments in multiple sclerosis: acquisition versus retrieval. *Journal of clinical and experimental Neuropsychology*, 16(2), 183-189.
75. DeLuca, J., Chelune, G. J., Tulsky, D. S., Lengenfelder, J., & Chiaravalloti, N. D. (2004). Is speed of processing or working memory the primary information processing deficit in multiple sclerosis?. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*, 26(4), 550-562.
76. Demaree, H. A., Gaudino, E., & DeLuca, J. (2003). The relationship between depressive symptoms and cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Cognitive neuropsychiatry*, 8(3), 161–171.
77. Demarin, V., & MOROVIĆ, S. (2014). Neuroplasticity. *Periodicum biologorum*, 116(2), 209-211.
78. Dendrou, C. A., Fugger, L., & Friese, M. A. (2015). Immunopathology of multiple sclerosis. *Nature Reviews Immunology*, 15(9), 545-558.

79. Denney, D. R., Sworowski, L. A., & Lynch, S. G. (2005). Cognitive impairment in three subtypes of multiple sclerosis. *Archives of clinical neuropsychology*, 20(8), 967-981.
80. Devonshire, V., Lapierre, Y., Macdonell, R., Ramo-Tello, C., Patti, F., Fontoura, P., Suchet, L., Hyde, R., Balla, I., Frohman, E. M., Kieseier, B. C., & GAP Study Group (2011). The Global Adherence Project (GAP): a multicenter observational study on adherence to disease-modifying therapies in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *European journal of neurology*, 18(1), 69–77.
81. Devos, H., Ranchet, M., Backus, D., Abisamra, M., Anschutz, J., Allison, C. D., Jr, Mathur, S., & Akinwuntan, A. E. (2017). Determinants of On-Road Driving in Multiple Sclerosis. *Archives of physical medicine and rehabilitation*, 98(7), 1332–1338.e2.
82. Diamond, B. J., Johnson, S. K., Kaufman, M., & Graves, L. (2008). Relationships between information processing, depression, fatigue and cognition in multiple sclerosis. *Archives of clinical neuropsychology*, 23(2), 189-199.
83. Didonna, A., & Oksenberg, J. R. (2015). Genetic determinants of risk and progression in multiple sclerosis. *Clinica chimica acta*, 449, 16-22.
84. Dobson, R., & Giovannoni, G. (2019). Multiple sclerosis—a review. *European journal of neurology*, 26(1), 27-40.
85. Dubey, D., Kieseier, B. C., Hartung, H. P., Hemmer, B., Warnke, C., Menge, T., Miller-Little, W. A., & Stuve, O. (2015). Dimethyl fumarate in relapsing-remitting multiple sclerosis: rationale, mechanisms of action, pharmacokinetics, efficacy and safety. *Expert review of neurotherapeutics*, 15(4), 339–346.
86. Dulau, C., Deloire, M., Diaz, H., Saubusse, A., Charre-Morin, J., Prouteau, A., & Brochet, B. (2017). Social cognition according to cognitive impairment in different clinical phenotypes of multiple sclerosis. *Journal of neurology*, 264(4), 740-748.
87. Dutta, R., Chang, A., Doud, M. K., Kidd, G. J., Ribaud, M. V., Young, E. A., Fox, R. J., Staugaitis, S. M., & Trapp, B. D. (2011). Demyelination causes synaptic alterations in hippocampi from multiple sclerosis patients. *Annals of neurology*, 69(3), 445–454.
88. Ebers G. C. (2004). Natural history of primary progressive multiple sclerosis. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 10 Suppl 1, S8–S15.
89. Ebrahimipour, M., Shahbeigi, S., Jenabi, M., Amiri, Y., Kamali, M. (2008) Verbal fluency performance in patients with multiple sclerosis. *Iranian Journal of Neurology*, 7(21):138-142

90. Edan, G., Morrissey, S., & Le Page, E. (2004). Rationale for the use of mitoxantrone in multiple sclerosis. *Journal of the neurological sciences*, 223(1), 35-39.
91. Ehtesham, N., Rafie, M. Z., & Mosallaei, M. (2021). The global prevalence of familial multiple sclerosis: an updated systematic review and meta-analysis. *BMC neurology*, 21(1), 1-16.
92. Eijlers, A., van Geest, Q., Dekker, I., Steenwijk, M. D., Meijer, K. A., Hulst, H. E., Barkhof, F., Uitdehaag, B., Schoonheim, M. M., & Geurts, J. (2018). Predicting cognitive decline in multiple sclerosis: a 5-year follow-up study. *Brain : a journal of neurology*, 141(9), 2605–2618.
93. Ferreira, M. L. B. (2010). Cognitive deficits in multiple sclerosis: a systematic review. *Arquivos de neuro-psiquiatria*, 68, 632-641.
94. Feuillet, L., Reuter, F., Audoin, B., Malikova, I., Barrau, K., Cherif, A. A., & Pelletier, J. (2007). Early cognitive impairment in patients with clinically isolated syndrome suggestive of multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, 13(1), 124-127.
95. Figved, N., Klevan, G., Myhr, K. M., Glad, S., Nyland, H., Larsen, J. P., Harboe, E., Omdal, R., & Aarsland, D. (2005). Neuropsychiatric symptoms in patients with multiple sclerosis. *Acta psychiatrica Scandinavica*, 112(6), 463–468.
96. Fisher, E., Lee, J. C., Nakamura, K., & Rudick, R. A. (2008). Gray matter atrophy in multiple sclerosis: a longitudinal study. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*, 64(3), 255-265.
97. Flechter, S., Vardi, J., Finkelstein, Y., & Pollak, L. (2007). Cognitive dysfunction evaluation in multiple sclerosis patients treated with interferon beta-1b: an open-label prospective 1 year study. *IMAJ-RAMAT GAN-*, 9(6), 457.
98. Fleischer, V., Koirala, N., Droby, A., Gracien, R. M., Deichmann, R., Ziemann, U., Meuth, S. G., Muthuraman, M., Zipp, F., & Groppa, S. (2019). Longitudinal cortical network reorganization in early relapsing-remitting multiple sclerosis. *Therapeutic advances in neurological disorders*, 12, 1756286419838673.
99. Florou, D., Katsara, M., Feehan, J., Dardiotis, E., & Apostolopoulos, V. (2020). Anti-CD20 agents for multiple sclerosis: spotlight on ocrelizumab and ofatumumab. *Brain Sciences*, 10(10), 758.
100. Foong, J., Rozewicz, L., Chong, W. K., Thompson, A. J., Miller, D. H., & Ron, M. A. (2000). A comparison of neuropsychological deficits in primary and secondary progressive multiple sclerosis. *Journal of neurology*, 247(2), 97-101.

101. Frischer, J. M., Bramow, S., Dal-Bianco, A., Lucchinetti, C. F., Rauschka, H., Schmidbauer, M., Laursen, H., Sorensen, P. S., & Lassmann, H. (2009). The relation between inflammation and neurodegeneration in multiple sclerosis brains. *Brain : a journal of neurology*, *132*(Pt 5), 1175–1189.
102. Fyndanis, V., Messinis, L., Nasios, G., Dardiotis, E., Martzoukou, M., Pitopoulou, M., Ntoskou, A., & Malefaki, S. (2020). Impaired Verb-Related Morphosyntactic Production in Multiple Sclerosis: Evidence From Greek. *Frontiers in psychology*, *11*, 2051.
103. Gafson, A., Giovannoni, G., & Hawkes, C. H. (2012). The diagnostic criteria for multiple sclerosis: From Charcot to McDonald. *Multiple sclerosis and related disorders*, *1*(1), 9-14.
104. Gaines, J. J., Gavett, R. A., Lynch, J. J., Bakshi, R., & Benedict, R. H. (2008). New error type and recall consistency indices for the Brief Visuospatial Memory Test–Revised: Performance in healthy adults and multiple sclerosis patients. *The Clinical Neuropsychologist*, *22*(5), 851-863.
105. Gaudino, E. A., Chiaravalloti, N. D., DeLuca, J., & Diamond, B. J. (2001). A comparison of memory performance in relapsing–remitting, primary progressive and secondary progressive, multiple sclerosis. *Cognitive and Behavioral Neurology*, *14*(1), 32-44.
106. Gerstenecker, A., Myers, T., Lowry, K., Martin, R. C., Triebel, K. L., Bashir, K., & Marson, D. C. (2017). Financial capacity and its cognitive predictors in progressive multiple sclerosis. *Archives of Clinical Neuropsychology*, *32*(8), 943-950.
107. Ghaffar, O., Fiati, M., & Feinstein, A. (2012). Occupational attainment as a marker of cognitive reserve in multiple sclerosis. *PloS one*, *7*(10), e47206.
108. Ghasemi, N., Razavi, S., & Nikzad, E. (2017). Multiple sclerosis: pathogenesis, symptoms, diagnoses and cell-based therapy. *Cell Journal (Yakhteh)*, *19*(1), 1.
109. Giazkoulidou, A., Messinis, L., & Nasios, G. (2019). Cognitive functions and social cognition in multiple sclerosis: an overview. *Hell J Nucl Med*, *22*(Suppl. 102–10).
110. Giovannoni, G. (2017). Cladribine to treat relapsing forms of multiple sclerosis. *Neurotherapeutics*, *14*(4), 874-887.
111. Goldenberg, M. M. (2012). Multiple sclerosis review. *Pharmacy and therapeutics*, *37*(3), 175.

112. Goverover, Y., Chiaravalloti, N. D., O'Brien, A. R., & DeLuca, J. (2018). Evidenced-based cognitive rehabilitation for persons with multiple sclerosis: an updated review of the literature from 2007 to 2016. *Archives of physical medicine and rehabilitation*, 99(2), 390-407.
113. Grossman, M., Robinson, K. M., Onishi, K., Thompson, H., Cohen, J., & D'Esposito, M. (1995). Sentence comprehension in multiple sclerosis. *Acta Neurologica Scandinavica*, 92(4), 324-331.
114. Groves, A., Kihara, Y., & Chun, J. (2013). Fingolimod: direct CNS effects of sphingosine 1-phosphate (S1P) receptor modulation and implications in multiple sclerosis therapy. *Journal of the neurological sciences*, 328(1-2), 9-18.
115. Grzegorski, T., & Losy, J. (2017). Cognitive impairment in multiple sclerosis—a review of current knowledge and recent research. *Reviews in the Neurosciences*, 28(8), 845-860.
116. Guimarães, J., & Sá, M. J. (2012). Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Frontiers in neurology*, 3, 74.
117. Guzzetti, S., Mancini, F., Caporali, A., Manfredi, L., & Daini, R. (2019). The association of cognitive reserve with motor and cognitive functions for different stages of Parkinson's disease. *Experimental gerontology*, 115, 79-87.
118. Hadjigeorgiou GM, Kountra PM, Koutsis G, Tsimourtou V, Siokas V, Dardioti M, et al. Replication study of GWAS risk loci in Greek multiple sclerosis patients. *Neurol Sci*. 2019;40(2):253-60. doi: 10.1007/s10072-018-3617-6
119. Handel, A. E., Williamson, A. J., Disanto, G., Dobson, R., Giovannoni, G., & Ramagopalan, S. V. (2011). Smoking and multiple sclerosis: an updated meta-analysis. *PloS one*, 6(1), e16149.
120. Hanna, M., & Strober, L. B. (2020). Anxiety and depression in multiple sclerosis (MS): antecedents, consequences, and differential impact on well-being and quality of life. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 44, 102261.
121. Harel, Y., Kalron, A., Menascu, S., Magalashvili, D., Dolev, M., Doniger, G., Simon, E., & Achiron, A. (2019). Cognitive function in multiple sclerosis: A long-term look on the bright side. *PloS one*, 14(8), e0221784.
122. Hartung, H. P., Aktas, O., & Boyko, A. N. (2015). Alemtuzumab: a new therapy for active relapsing–remitting multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, 21(1), 22-34.
123. Hauser, S. L., & Cree, B. A. (2020). Treatment of multiple sclerosis: a review. *The American journal of medicine*, 133(12), 1380-1390.



124. Havrdova, E., Horakova, D., & Kovarova, I. (2015). Alemtuzumab in the treatment of multiple sclerosis: key clinical trial results and considerations for use. *Therapeutic advances in neurological disorders*, 8(1), 31-45.
125. He, D., Zhang, Y., Dong, S., Wang, D., Gao, X., & Zhou, H. (2013). Pharmacological treatment for memory disorder in multiple sclerosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (12).
126. Hedström, A. K., Åkerstedt, T., Hillert, J., Olsson, T., & Alfredsson, L. (2011). Shift work at young age is associated with increased risk for multiple sclerosis. *Annals of neurology*, 70(5), 733-741.
127. Hedström, A. K., Lima Bomfim, I., Barcellos, L., Gianfrancesco, M., Schaefer, C., Kockum, I., Olsson, T., & Alfredsson, L. (2014). Interaction between adolescent obesity and HLA risk genes in the etiology of multiple sclerosis. *Neurology*, 82(10), 865–872.
128. Hedström, A. K., Lima Bomfim, I., Hillert, J., Olsson, T., & Alfredsson, L. (2015). Obesity interacts with infectious mononucleosis in risk of multiple sclerosis. *European journal of neurology*, 22(3), 578-e38.
129. Hedström, A. K., Mowry, E. M., Gianfrancesco, M. A., Shao, X., Schaefer, C. A., Shen, L., Olsson, T., Barcellos, L. F., & Alfredsson, L. (2016a). High consumption of coffee is associated with decreased multiple sclerosis risk; results from two independent studies. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 87(5), 454–460.
130. Hedström, A. K., Olsson, T., & Alfredsson, L. (2016b). Body mass index during adolescence, rather than childhood, is critical in determining MS risk. *Multiple Sclerosis Journal*, 22(7), 878-883.
131. Hedström, A. K., Olsson, T., & Alfredsson, L. (2012). High body mass index before age 20 is associated with increased risk for multiple sclerosis in both men and women. *Multiple Sclerosis Journal*, 18(9), 1334-1336.
132. Heesen, C., Schulz, K. H., Fiehler, J., Von der Mark, U., Otte, C., Jung, R., Poettgen, J., Krieger, T., & Gold, S. M. (2010). Correlates of cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Brain, behavior, and immunity*, 24(7), 1148–1155.
133. Henry, J. D., & Beatty, W. W. (2006). Verbal fluency deficits in multiple sclerosis. *Neuropsychologia*, 44(7), 1166-1174.
134. Hoffmann, S., Tittgemeyer, M., & von Cramon, D. Y. (2007). Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Current opinion in neurology*, 20(3), 275-280.

135. Honarmand, K., Akbar, N., Kou, N., & Feinstein, A. (2011). Predicting employment status in multiple sclerosis patients: the utility of the MS functional composite. *Journal of neurology*, 258(2), 244-249.
136. Howard, J., Trevick, S., & Younger, D. S. (2016). Epidemiology of multiple sclerosis. *Neurologic clinics*, 34(4), 919-939.
137. Hsu, W. Y., Cheng, C. H., Zanto, T. P., Gazzaley, A., & Bove, R. M. (2021). Effects of transcranial direct current stimulation on cognition, mood, pain, and fatigue in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Neurology*, 12, 626113.
138. Huijbregts, S. C. J., Kalkers, N. F., De Sonneville, L. M. J., De Groot, V. R. I. E., Reuling, I. E. W., & Polman, C. H. (2004). Differences in cognitive impairment of relapsing remitting, secondary, and primary progressive MS. *Neurology*, 63(2), 335-339.
139. Hulst, H. E., Goldschmidt, T., Nitsche, M. A., de Wit, S. J., van den Heuvel, O. A., Barkhof, F., Paulus, W., van der Werf, Y. D., & Geurts, J. (2017). rTMS affects working memory performance, brain activation and functional connectivity in patients with multiple sclerosis. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 88(5), 386–394.
140. Hulst, H. E., Schoonheim, M. M., Roosendaal, S. D., Popescu, V., Schweren, L. J., van der Werf, Y. D., Visser, L. H., Polman, C. H., Barkhof, F., & Geurts, J. J. (2012). Functional adaptive changes within the hippocampal memory system of patients with multiple sclerosis. *Human brain mapping*, 33(10), 2268–2280.
141. Hulst, H. E., Schoonheim, M. M., Van Geest, Q., Uitdehaag, B. M., Barkhof, F., & Geurts, J. J. (2015). Memory impairment in multiple sclerosis: relevance of hippocampal activation and hippocampal connectivity. *Multiple Sclerosis Journal*, 21(13), 1705-1712.
142. Huolman, S., Hämäläinen, P., Vorobyev, V., Ruutiainen, J., Parkkola, R., Laine, T., & Hämäläinen, H. (2011). The effects of rivastigmine on processing speed and brain activation in patients with multiple sclerosis and subjective cognitive fatigue. *Multiple Sclerosis Journal*, 17(11), 1351-1361.
143. Johnen, A., Landmeyer, N. C., Bürkner, P. C., Wiendl, H., Meuth, S. G., & Holling, H. (2017). Distinct cognitive impairments in different disease courses of multiple sclerosis—A systematic review and meta-analysis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 83, 568-578.

144. Joly, H., Cohen, M., Bresch, S., & Lebrun-Frenay, C. (2019). Impact of executive dysfunction on naming ability in multiple sclerosis. *Revue Neurologique*, *175*(9), 552-559.
145. Joly, H., Cohen, M., & Lebrun, C. (2014). Demonstration of a lexical access deficit in relapsing-remitting and secondary progressive forms of multiple sclerosis. *Revue neurologique*, *170*(8-9), 527–530.
146. Kalmar, J. H., Gaudino, E. A., Moore, N. B., Halper, J., & DeLuca, J. (2008). The relationship between cognitive deficits and everyday functional activities in multiple sclerosis. *Neuropsychology*, *22*(4), 442.
147. Kambanaros, M., Messinis, L., Nasios, G., Nousia, A., & Papathanasopoulos, P. (2017). Verb–noun dissociations in relapsing-remitting multiple sclerosis: verb effects of semantic complexity and phonological relatedness. *Aphasiology*, *31*(1), 49-66.
148. Kappos, L., Radue, E. W., Chin, P., Ritter, S., Tomic, D., & Lublin, F. (2016). Onset of clinical and MRI efficacy occurs early after fingolimod treatment initiation in relapsing multiple sclerosis. *Journal of neurology*, *263*(2), 354-360.
149. Kavaliunas, A., Danylaite Karrenbauer, V., Gyllensten, H., Manouchehrinia, A., Glaser, A., Olsson, T., Alexanderson, K., & Hillert, J. (2019). Cognitive function is a major determinant of income among multiple sclerosis patients in Sweden acting independently from physical disability. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, *25*(1), 104–112.
150. Kern, K. C., Gold, S. M., Lee, B., Montag, M., Horsfall, J., O'Connor, M. F., & Sicotte, N. L. (2014). Thalamic-hippocampal-prefrontal disruption in relapsing-remitting multiple sclerosis. *NeuroImage. Clinical*, *8*, 440–447.
151. Khalil, M., Enzinger, C., Langkammer, C., Petrovic, K., Loitfelder, M., Tscherner, M., Jehna, M., Bachmaier, G., Wallner-Blazek, M., Ropele, S., Schmidt, R., Fuchs, S., & Fazekas, F. (2011). Cognitive impairment in relation to MRI metrics in patients with clinically isolated syndrome. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, *17*(2), 173–180.
152. Kinsinger, S. W., Lattie, E., & Mohr, D. C. (2010). Relationship between depression, fatigue, subjective cognitive impairment, and objective neuropsychological functioning in patients with multiple sclerosis. *Neuropsychology*, *24*(5), 573.
153. Koch-Henriksen, N., & Sørensen, P. S. (2010). The changing demographic pattern of multiple sclerosis epidemiology. *The Lancet Neurology*, *9*(5), 520-532.

154. Koenig, K. A., Rao, S. M., Lowe, M. J., Lin, J., Sakaie, K. E., Stone, L., Bermel, R. A., Trapp, B. D., & Phillips, M. D. (2019). The role of the thalamus and hippocampus in episodic memory performance in patients with multiple sclerosis. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 25(4), 574–584.
155. Koenig, K. A., Sakaie, K. E., Lowe, M. J., Lin, J., Stone, L., Bermel, R. A., Beall, E. B., Rao, S. M., Trapp, B. D., & Phillips, M. D. (2014). Hippocampal volume is related to cognitive decline and fornical diffusion measures in multiple sclerosis. *Magnetic resonance imaging*, 32(4), 354–358.
156. Korakas, N., & Tsolaki, M. (2016). Cognitive impairment in multiple sclerosis: a review of neuropsychological assessments. *Cognitive And Behavioral Neurology*, 29(2), 55-67.
157. Kosmidis MH, Vlachos GS, Anastasiou CA, Yannakoulia M, Dardiotis E, Hadjigeorgiou G, et al. Dementia Prevalence in Greece: The Hellenic Longitudinal Investigation of Aging and Diet (HELIAD). *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2018;32(3):232-9. doi: 10.1097/wad.0000000000000249.
158. Kostic, M., Zivkovic, N., & Stojanovic, I. (2013). Multiple sclerosis and glutamate excitotoxicity. *Reviews in the neurosciences*, 24(1), 71-88.
159. Koubiyr, I., Deloire, M., Besson, P., Coupé, P., Dulau, C., Pelletier, J., Tourdias, T., Audoin, B., Brochet, B., Ranjeva, J. P., & Ruet, A. (2020). Longitudinal study of functional brain network reorganization in clinically isolated syndrome. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 26(2), 188–200.
160. Krasniuk, S., Classen, S., Morrow, S. A., Alvarez, L., He, W., Srinivasan, S., & Monahan, M. (2021). Clinical predictors of driving simulator performance in drivers with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, 27(13), 2085-2092.
161. Krause, M., Wendt, J., Dressel, A., Berneiser, J., Kessler, C., Hamm, A. O., & Lotze, M. (2009). Prefrontal function associated with impaired emotion recognition in patients with multiple sclerosis. *Behavioural brain research*, 205(1), 280-285.
162. Krupp, L. B., Christodoulou, C., Melville, P., Scherl, W. F., MacAllister, W. S., & Elkins, L. E. (2004). Donepezil improved memory in multiple sclerosis in a randomized clinical trial. *Neurology*, 63(9), 1579-1585.
163. Krupp, L. B., Christodoulou, C., Melville, P., Scherl, W. F., Pai, L. Y., Muenz, L. R., He, D., Benedict, R. H., Goodman, A., Rizvi, S., Schwid, S. R., Weinstock-Guttman, B., Westervelt, H. J., & Wishart, H. (2011). Multicenter

- randomized clinical trial of donepezil for memory impairment in multiple sclerosis. *Neurology*, 76(17), 1500–1507.
164. Krupp, L. B., & Elkins, L. E. (2000). Fatigue and declines in cognitive functioning in multiple sclerosis. *Neurology*, 55(7), 934-939.
165. Laatu, S., Hämäläinen, P., Revonsuo, A., Portin, R., & Ruutiainen, J. (1999). Semantic memory deficit in multiple sclerosis; impaired understanding of conceptual meanings. *Journal of the neurological sciences*, 162(2), 152-161.
166. Laatu, S., Revonsuo, A., Hämäläinen, P., Ojanen, V., & Ruutiainen, J. (2001). Visual object recognition in multiple sclerosis. *Journal of the neurological sciences*, 185(2), 77-88.
167. Labbe, T., Ciampi, E., & Carcamo Rodriguez, C. (2018). Social cognition: Concepts, neural basis and its role in multiple sclerosis. *Neurology and Clinical Neuroscience*, 6(1), 3-8.
168. Lamb, Y. N. (2022). Ocrelizumab: A review in multiple sclerosis. *Drugs*, 1-12.
169. Landrø, N. I., Celius, E. G., & Sletvold, H. (2004). Depressive symptoms account for deficient information processing speed but not for impaired working memory in early phase multiple sclerosis (MS). *Journal of the neurological sciences*, 217(2), 211-216.
170. Langdon, D. W., Amato, M. P., Boringa, J., Brochet, B., Foley, F., Fredrikson, S., Hämäläinen, P., Hartung, H. P., Krupp, L., Penner, I. K., Reder, A. T., & Benedict, R. H. (2012). Recommendations for a Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS). *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 18(6), 891–898.
171. Langdon, D. W. (2011). Cognition in multiple sclerosis. *Current opinion in neurology*, 24(3), 244-249.
172. Lassmann, H., & van Horssen, J. (2011). The molecular basis of neurodegeneration in multiple sclerosis. *FEBS letters*, 585(23), 3715-3723.
173. Leavitt, V. M., Cirnigliaro, C., Cohen, A., Farag, A., Brooks, M., Wecht, J. M., Wylie, G. R., Chiaravalloti, N. D., DeLuca, J., & Sumowski, J. F. (2014a). Aerobic exercise increases hippocampal volume and improves memory in multiple sclerosis: preliminary findings. *Neurocase*, 20(6), 695–697.
174. Leavitt, V. M., Wylie, G., Genova, H. M., Chiaravalloti, N. D., & DeLuca, J. (2012). Altered effective connectivity during performance of an information processing speed task in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, 18(4), 409-417.

175. Leavitt, V. M., Wylie, G., Krch, D., Chiaravalloti, N., DeLuca, J., & Sumowski, J. F. (2014b). Does slowed processing speed account for executive deficits in multiple sclerosis? Evidence from neuropsychological performance and structural neuroimaging. *Rehabilitation psychology, 59*(4), 422.
176. Leavitt, V. M., Wylie, G. R., Girgis, P. A., DeLuca, J., & Chiaravalloti, N. D. (2014c). Increased functional connectivity within memory networks following memory rehabilitation in multiple sclerosis. *Brain Imaging and Behavior, 8*(3), 394-402.
177. Lebkuecher, A. L., Chiaravalloti, N. D., & Strober, L. B. (2021). The role of language ability in verbal fluency of individuals with multiple sclerosis. *Multiple sclerosis and related disorders, 50*, 102846.
178. Lebrun, C., Blanc, F., Brassat, D., Zephir, H., de Seze, J., & behalf of CFSEP. (2010). Cognitive function in radiologically isolated syndrome. *Multiple Sclerosis Journal, 16*(8), 919-925.
179. Lebrun, C. (2015). The radiologically isolated syndrome. *Revue neurologique, 171*(10), 698-706.
180. Leray, E., Moreau, T., Fromont, A., & Edan, G. (2016). Epidemiology of multiple sclerosis. *Revue neurologique, 172*(1), 3-13.
181. Lethlean, J. B., & Murdoch, B. E. (1997). Performance of subjects with multiple sclerosis on tests of high-level language. *Aphasiology, 11*(1), 39-57.
182. Lima M, Aloizou AM, Siokas V, Bakirtzis C, Liampas I, Tsouris Z, et al. Coronaviruses and their relationship with multiple sclerosis: is the prevalence of multiple sclerosis going to increase after the Covid-19 pandemia? *Rev Neurosci. 2022;33*(7):703-20. doi: 10.1515/revneuro-2021-0148
183. Loitfelder, M., Filippi, M., Rocca, M., Valsasina, P., Ropele, S., Jehna, M., Fuchs, S., Schmidt, R., Neuper, C., Fazekas, F., & Enzinger, C. (2012). Abnormalities of resting state functional connectivity are related to sustained attention deficits in MS. *PloS one, 7*(8), e42862.
184. Loma, I., & Heyman, R. (2011). Multiple sclerosis: pathogenesis and treatment. *Current neuropharmacology, 9*(3), 409-416.
185. López-Góngora, M., Querol, L., & Escartín, A. (2015). A one-year follow-up study of the Symbol Digit Modalities Test (SDMT) and the Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT) in relapsing-remitting multiple sclerosis: an appraisal of comparative longitudinal sensitivity. *BMC neurology, 15*(1), 1-8.

186. Lublin, F. D., Reingold, S. C., Cohen, J. A., Cutter, G. R., Sørensen, P. S., Thompson, A. J., Wolinsky, J. S., Balcer, L. J., Banwell, B., Barkhof, F., Bebo, B., Jr, Calabresi, P. A., Clanet, M., Comi, G., Fox, R. J., Freedman, M. S., Goodman, A. D., Inglese, M., Kappos, L., Kieseier, B. C., ... Polman, C. H. (2014). Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology*, *83*(3), 278–286.
187. Lublin, F. D., & Reingold, S. C. (1996). Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. *Neurology*, *46*(4), 907-911.
188. Luerding, R., Gebel, S., Gebel, E. M., Schwab-Malek, S., & Weissert, R. (2016). Influence of formal education on cognitive reserve in patients with multiple sclerosis. *Frontiers in neurology*, *7*, 46.
189. Lynch, S. G., Parmenter, B. A., & Denney, D. R. (2005). The association between cognitive impairment and physical disability in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, *11*(4), 469-476.
190. Macías Islas, M. Á., & Ciampi, E. (2019). Assessment and impact of cognitive impairment in multiple sclerosis: an overview. *Biomedicines*, *7*(1), 22.
191. Mainero, C., Caramia, F., Pozzilli, C., Pisani, A., Pestalozza, I., Borriello, G., Bozzao, L., & Pantano, P. (2004). fMRI evidence of brain reorganization during attention and memory tasks in multiple sclerosis. *NeuroImage*, *21*(3), 858–867.
192. Marcotte, T. D., Rosenthal, T. J., Roberts, E., Lampinen, S., Scott, J. C., Allen, R. W., & Corey-Bloom, J. (2008). The contribution of cognition and spasticity to driving performance in multiple sclerosis. *Archives of physical medicine and rehabilitation*, *89*(9), 1753-1758.
193. Marcus, J. F., & Waubant, E. L. (2013). Updates on clinically isolated syndrome and diagnostic criteria for multiple sclerosis. *The Neurohospitalist*, *3*(2), 65-80.
194. Martinelli Boneschi, F., Vacchi, L., Rovaris, M., Capra, R., & Comi, G. (2013). Mitoxantrone for multiple sclerosis. *The Cochrane database of systematic reviews*, (5), CD002127.
195. Martins Da Silva, A., Cavaco, S., Moreira, I., Bettencourt, A., Santos, E., Pinto, C., Gonçalves, A., Coutinho, E., Samões, R., Dias, C. C., Teixeira-Pinto, A., Da Silva, B. M., & Montalban, X. (2015). Cognitive reserve in multiple sclerosis: Protective effects of education. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, *21*(10), 1312–1321.

196. Massa, J., O'reilly, E. J., Munger, K. L., & Ascherio, A. (2013). Caffeine and alcohol intakes have no association with risk of multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, *19*(1), 53-58.
197. Matías-Guiu, J. A., Cortés-Martínez, A., Montero, P., Pytel, V., Moreno-Ramos, T., Jorquera, M., Yus, M., Arrazola, J., & Matías-Guiu, J. (2018). Identification of Cortical and Subcortical Correlates of Cognitive Performance in Multiple Sclerosis Using Voxel-Based Morphometry. *Frontiers in neurology*, *9*, 920.
198. Mattioli, F., Bellomi, F., Stampatori, C., Capra, R., & Miniussi, C. (2016). Neuroenhancement through cognitive training and anodal tDCS in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, *22*(2), 222-230.
199. Mattioli, F., Bellomi, F., Stampatori, C., Parrinello, G., & Capra, R. (2011a). Depression, disability and cognitive impairment in multiple sclerosis: a cross sectional Italian study. *Neurological Sciences*, *32*(5), 825-832.
200. Mattioli, F., Stampatori, C., Bellomi, F., Scarpazza, C., & Capra, R. (2015). Natalizumab significantly improves cognitive impairment over three years in MS: pattern of disability progression and preliminary MRI findings. *PloS one*, *10*(7), e0131803.
201. Mattioli, F., Stampatori, C., & Capra, R. (2011b). The effect of natalizumab on cognitive function in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: preliminary results of a 1-year follow-up study. *Neurological sciences*, *32*(1), 83-88.
202. Mäurer, M., Ortler, S., Baier, M., Meergans, M., Scherer, P., Hofmann, W. E., & Tracik, F. (2013). Randomised multicentre trial on safety and efficacy of rivastigmine in cognitively impaired multiple sclerosis patients. *Multiple Sclerosis Journal*, *19*(5), 631-638.
203. McGinley, M. P., Goldschmidt, C. H., & Rae-Grant, A. D. (2021). Diagnosis and treatment of multiple sclerosis: a review. *Jama*, *325*(8), 765-779.
204. McIntosh-Michaelis, S. A., Roberts, M. H., Wilkinson, S. M., Diamond, I. D., McLellan, D. L., Martin, J. P., & Spackman, A. J. (1991). The prevalence of cognitive impairment in a community survey of multiple sclerosis. *British Journal of Clinical Psychology*, *30*(4), 333-348.
205. Meijer, K. A., Muhlert, N., Cercignani, M., Sethi, V., Ron, M. A., Thompson, A. J., Miller, D. H., Chard, D., Geurts, J. J., & Ciccarelli, O. (2016). White matter tract abnormalities are associated with cognitive dysfunction in secondary progressive multiple sclerosis. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, *22*(11), 1429–1437.



206. Mentis AA, Dardiotis E, Grigoriadis N, Petinaki E, Hadjigeorgiou GM. Viruses and endogenous retroviruses in multiple sclerosis: From correlation to causation. *Acta Neurol Scand.* 2017;136(6):606-16. doi: 10.1111/ane.12775
207. Messinis, L., Papathanasopoulos, P., Kosmidis, M. H., Nasios, G., & Kambanaros, M. (2018). Neuropsychological features of multiple sclerosis: impact and rehabilitation. *Behavioural neurology*, 2018.
208. Messmer Uccelli, M., Specchia, C., Battaglia, M. A., & Miller, D. M. (2009). Factors that influence the employment status of people with multiple sclerosis: a multi-national study. *Journal of neurology*, 256(12), 1989-1996.
209. Mike, A., Strammer, E., Aradi, M., Orsi, G., Perlaki, G., Hajnal, A., Sandor, J., Banati, M., Illes, E., Zaitsev, A., Herold, R., Guttmann, C. R., & Illes, Z. (2013). Disconnection mechanism and regional cortical atrophy contribute to impaired processing of facial expressions and theory of mind in multiple sclerosis: a structural MRI study. *PloS one*, 8(12), e82422.
210. Miller, D. H., & Leary, S. M. (2007). Primary-progressive multiple sclerosis. *The Lancet. Neurology*, 6(10), 903–912. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(07\)70243-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(07)70243-0)
211. Miller, D. H., Chard, D. T., & Ciccarelli, O. (2012). Clinically isolated syndromes. *The Lancet Neurology*, 11(2), 157-169.
212. Miller, D., Barkhof, F., Montalban, X., Thompson, A., & Filippi, M. (2005). Clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis, part I: natural history, pathogenesis, diagnosis, and prognosis. *The Lancet. Neurology*, 4(5), 281–288.
213. Miller, E., Morel, A., Redlicka, J., Miller, I., & Saluk, J. (2018). Pharmacological and non-pharmacological therapies of cognitive impairment in multiple sclerosis. *Current neuropharmacology*, 16(4), 475-483.
214. Milo, R., & Kahana, E. (2010). Multiple sclerosis: geoepidemiology, genetics and the environment. *Autoimmunity reviews*, 9(5), A387-A394.
215. Milo, R., & Miller, A. (2014). Revised diagnostic criteria of multiple sclerosis. *Autoimmunity reviews*, 13(4-5), 518-524.
216. Mokhber, N., Azarpazhooh, A., Orouji, E., Rao, S. M., Khorram, B., Sahraian, M. A., Foroghi-poor, M., Gharavi, M. M., Kakhi, S., Nikkhah, K., & Azarpazhooh, M. R. (2014). Cognitive dysfunction in patients with multiple sclerosis treated with different types of interferon beta: a randomized clinical trial. *Journal of the neurological sciences*, 342(1-2), 16–20.

217. Möller, A., Wiedemann, G., Rohde, U., Backmund, H., & Sonntag, A. (1994). Correlates of cognitive impairment and depressive mood disorder in multiple sclerosis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *89*(2), 117-121.
218. Mondini, S., Madella, I., Zangrossi, A., Bigolin, A., Tomasi, C., Michieletto, M., Villani, D., Di Giovanni, G., & Mapelli, D. (2016). Cognitive Reserve in Dementia: Implications for Cognitive Training. *Frontiers in aging neuroscience*, *8*, 84.
219. Morrow, S. A., Drake, A., Zivadinov, R., Munschauer, F., Weinstock-Guttman, B., & Benedict, R. H. (2010). Predicting loss of employment over three years in multiple sclerosis: clinically meaningful cognitive decline. *The clinical neuropsychologist*, *24*(7), 1131-1145.
220. Morrow, S. A., Weinstock-Guttman, B., Munschauer, F. E., Hojnacki, D., & Benedict, R. H. B. (2009). Subjective fatigue is not associated with cognitive impairment in multiple sclerosis: cross-sectional and longitudinal analysis. *Multiple Sclerosis Journal*, *15*(8), 998-1005.
221. Morse, C. L., Schultheis, M. T., McKeever, J. D., & Leist, T. (2013). Multitasking in multiple sclerosis: can it inform vocational functioning?. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, *94*(12), 2509-2514.
222. Muhlert, N., Atzori, M., De Vita, E., Thomas, D. L., Samson, R. S., Wheeler-Kingshott, C. A., Geurts, J. J., Miller, D. H., Thompson, A. J., & Ciccarelli, O. (2014). Memory in multiple sclerosis is linked to glutamate concentration in grey matter regions. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, *85*(8), 833–839.
223. Munger, K. L., Bentzen, J., Laursen, B., Stenager, E., Koch-Henriksen, N., Sørensen, T. I., & Baker, J. L. (2013). Childhood body mass index and multiple sclerosis risk: a long-term cohort study. *Multiple Sclerosis Journal*, *19*(10), 1323-1329.
224. Munger, K. L., Chitnis, T., & Ascherio, A. (2009). Body size and risk of MS in two cohorts of US women. *Neurology*, *73*(19), 1543-1550.
225. Munger, K. L., Zhang, S. M., O'reilly, E., Hernan, M. A., Olek, M. J., Willett, W. C., & Ascherio, A. (2004). Vitamin D intake and incidence of multiple sclerosis. *Neurology*, *62*(1), 60-65.
226. Muñoz-Culla, M., Irizar, H., & Otaegui, D. (2013). The genetics of multiple sclerosis: review of current and emerging candidates. *The application of clinical genetics*, *6*, 63.

227. Nagy, H., Bencsik, K., Rajda, C., Benedek, K., Beniczky, S., Kéri, S., & Vécsei, L. (2006). The effects of reward and punishment contingencies on decision-making in multiple sclerosis. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *12*(4), 559-565.
228. Nasios, G., Bakirtzis, C., & Messinis, L. (2020). Cognitive impairment and brain reorganization in MS: underlying mechanisms and the role of neurorehabilitation. *Frontiers in neurology*, *11*, 147.
229. Neuhaus, O., Kieseier, B. C., & Hartung, H. P. (2006). Therapeutic role of mitoxantrone in multiple sclerosis. *Pharmacology & therapeutics*, *109*(1-2), 198-209.
230. Nourbakhsh, B., & Mowry, E. M. (2019). Multiple sclerosis risk factors and pathogenesis. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*, *25*(3), 596-610.
231. Ntoskou, K., Messinis, L., Nasios, G., Martzoukou, M., Makris, G., Panagiotopoulos, E., & Papathanasopoulos, P. (2018). Cognitive and language deficits in multiple sclerosis: comparison of relapsing remitting and secondary progressive subtypes. *The open neurology journal*, *12*, 19.
232. Oh, J., Vidal-Jordana, A., & Montalban, X. (2018). Multiple sclerosis: clinical aspects. *Current opinion in neurology*, *31*(6), 752-759.
233. Ömerhoca, S., Akkaş, S. Y., & İcen, N. K. (2018). Multiple sclerosis: diagnosis and differential diagnosis. *Archives of Neuropsychiatry*, *55*(Suppl 1), S1.
234. Oreja-Guevara, C., Ayuso Blanco, T., Brieva Ruiz, L., Hernández Pérez, M. Á., Meca-Lallana, V., & Ramió-Torrentà, L. (2019). Cognitive dysfunctions and assessments in multiple sclerosis. *Frontiers in neurology*, *10*, 581.
235. Panda, S. P., Das, R. C., Srivastava, K., Ratnam, A., & Sharma, N. (2018). Psychiatric comorbidity in multiple sclerosis. *Neurologia i neurochirurgia polska*, *52*(6), 704-709.
236. Pantano, P., Mainero, C., & Caramia, F. (2006). Functional brain reorganization in multiple sclerosis: evidence from fMRI studies. *Journal of Neuroimaging*, *16*(2), 104-114.
237. Paolicelli, D., Drenzo, V., & Trojano, M. (2009). Review of interferon beta-1b in the treatment of early and relapsing multiple sclerosis. *Biologics: targets & therapy*, *3*, 369.
238. Papadopoulou, A., Müller-Lenke, N., Naegelin, Y., Kalt, G., Bendfeldt, K., Kuster, P., Stoeklin, M., Gass, A., Sprenger, T., Radue, E. W., Kappos, L., & Penner, I. K. (2013). Contribution of cortical and white matter lesions to cognitive

impairment in multiple sclerosis. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 19(10), 1290–1296.

239. Parmenter, B. A., Denney, D. R., & Lynch, S. G. (2003). The cognitive performance of patients with multiple sclerosis during periods of high and low fatigue. *Multiple Sclerosis Journal*, 9(2), 111-118.
240. Parmenter, B. A., Shucard, J. L., & Shucard, D. W. (2007). Information processing deficits in multiple sclerosis: A matter of complexity. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 13(3), 417-423.
241. Patsopoulos, N. A. (2018). Genetics of multiple sclerosis: an overview and new directions. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 8(7), a028951.
242. Patti, F., Morra, V. B., Amato, M. P., Trojano, M., Bastianello, S., Tola, M. R., Cottone, S., Plant, A., Picconi, O., & COGIMUS Study Group (2013). Subcutaneous interferon  $\beta$ -1a may protect against cognitive impairment in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: 5-year follow-up of the COGIMUS study. *PloS one*, 8(8), e74111.
243. Patti, F. (2009). Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, 15(1), 2-8.
244. Pearce, J. M. S. (2021). Multiple sclerosis: early descriptions. *JMS*.
245. Pelletier, D., & Hafler, D. A. (2012). Fingolimod for multiple sclerosis. *The New England journal of medicine*, 366(4), 339–347.
246. Pham, T., Jetté, N., Bulloch, A. G., Burton, J. M., Wiebe, S., & Patten, S. B. (2018). The prevalence of anxiety and associated factors in persons with multiple sclerosis. *Multiple sclerosis and related disorders*, 19, 35-39.
247. Pierrot-Deseilligny, C., & Souberbielle, J. C. (2017). Vitamin D and multiple sclerosis: An update. *Multiple sclerosis and related disorders*, 14, 35-45.
248. Pitteri, M., Genova, H., Lengenfelder, J., DeLuca, J., Ziccardi, S., Rossi, V., & Calabrese, M. (2019). Social cognition deficits and the role of amygdala in relapsing remitting multiple sclerosis patients without cognitive impairment. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 29, 118-123.
249. Polman, C. H., O'Connor, P. W., Havrdova, E., Hutchinson, M., Kappos, L., Miller, D. H., Phillips, J. T., Lublin, F. D., Giovannoni, G., Wajgt, A., Toal, M., Lynn, F., Panzara, M. A., Sandrock, A. W., & AFFIRM Investigators (2006). A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *The New England journal of medicine*, 354(9), 899–910.

250. Poser, C. M., & Brinar, V. V. (2004). Diagnostic criteria for multiple sclerosis: an historical review. *Clinical neurology and neurosurgery*, 106(3), 147-158.
251. Potagas, C., Giogkaraki, E., Koutsis, G., Mandellos, D., Tsirempoulou, E., Sfagos, C., & Vassilopoulos, D. (2008). Cognitive impairment in different MS subtypes and clinically isolated syndromes. *Journal of the neurological sciences*, 267(1-2), 100-106.
252. Pöttgen, J., Dziobek, I., Reh, S., Heesen, C., & Gold, S. M. (2013). Impaired social cognition in multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 84(5), 523-528.
253. Povolito, C. A., Blair, M., Mehta, S., Rosehart, H., & Morrow, S. A. (2019). Predictors of vocational status among persons with multiple sclerosis. *Multiple sclerosis and related disorders*, 36, 101411.
254. Prat, A., & Antel, J. (2005). Pathogenesis of multiple sclerosis. *Current opinion in neurology*, 18(3), 225-230.
255. Przybek, J., Gniatkowska, I., Mirowska-Guzel, D., & Członkowska, A. (2015). Evolution of diagnostic criteria for multiple sclerosis. *Neurologia i neurochirurgia polska*, 49(5), 313-321.
256. Pugliatti, M., Rosati, G., Carton, H., Riise, T., Drulovic, J., Vécsei, L., & Milanov, I. (2006). The epidemiology of multiple sclerosis in Europe. *European journal of Neurology*, 13(7), 700-722.
257. Rae-Grant, A., Bennett, A., Sanders, A. E., Phipps, M., Cheng, E., & Bever, C. (2015). Quality improvement in neurology: Multiple sclerosis quality measures: Executive summary. *Neurology*, 85(21), 1904-1908.
258. Ramsaransing, G. S. M., & De Keyser, J. (2006). Benign course in multiple sclerosis: a review. *Acta Neurologica Scandinavica*, 113(6), 359-369.
259. Ransohoff R. M. (2007). Natalizumab for multiple sclerosis. *The New England journal of medicine*, 356(25), 2622-2629.
260. Rao, S. M. (1986). Neuropsychology of multiple sclerosis: a critical review. *Journal of Clinical and experimental Neuropsychology*, 8(5), 503-542.
261. Rao, S. M., Leo, G. J., & St Aubin-Faubert, P. (1989). On the nature of memory disturbance in multiple sclerosis. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*, 11(5), 699-712.
262. Rao, S. M., Leo, G. J., Ellington, L., Nauertz, T., Bernardin, L., & Unverzagt, F. (1991). Cognitive dysfunction in multiple sclerosis.: II. Impact on employment and social functioning. *Neurology*, 41(5), 692-696.

263. Renauld, S., Mohamed-Saïd, L., & Macoir, J. (2016). Language disorders in multiple sclerosis: A systematic review. *Multiple sclerosis and related disorders*, *10*, 103-111.
264. Riise, T., Nortvedt, M. W., & Ascherio, A. (2003). Smoking is a risk factor for multiple sclerosis. *Neurology*, *61*(8), 1122-1124.
265. Rocca, M. A., Amato, M. P., De Stefano, N., Enzinger, C., Geurts, J. J., Penner, I. K., Rovira, A., Sumowski, J. F., Valsasina, P., Filippi, M., & MAGNIMS Study Group (2015). Clinical and imaging assessment of cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *The Lancet. Neurology*, *14*(3), 302–317.
266. Rocca, M. A., Battaglini, M., Benedict, R. H., De Stefano, N., Geurts, J. J., Henry, R. G., Horsfield, M. A., Jenkinson, M., Pagani, E., & Filippi, M. (2017). Brain MRI atrophy quantification in MS: From methods to clinical application. *Neurology*, *88*(4), 403–413.
267. Rocca, M. A., Riccitelli, G., Rodegher, M., Ceccarelli, A., Falini, A., Falautano, M., Meani, A., Comi, G., & Filippi, M. (2010a). Functional MR imaging correlates of neuropsychological impairment in primary-progressive multiple sclerosis. *AJNR. American journal of neuroradiology*, *31*(7), 1240–1246.
268. Rocca, M. A., Riccitelli, G. C., Meani, A., Pagani, E., Del Sette, P., Martinelli, V., Comi, G., Falini, A., & Filippi, M. (2019). Cognitive reserve, cognition, and regional brain damage in MS: A 2 -year longitudinal study. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, *25*(3), 372–381.
269. Rocca, M. A., Valsasina, P., Absinta, M., Riccitelli, G., Rodegher, M. E., Misci, P., Rossi, P., Falini, A., Comi, G., & Filippi, M. (2010b). Default-mode network dysfunction and cognitive impairment in progressive MS. *Neurology*, *74*(16), 1252–1259.
270. Rocca, M. A., Valsasina, P., Hulst, H. E., Abdel-Aziz, K., Enzinger, C., Gallo, A., Pareto, D., Riccitelli, G., Muhlert, N., Ciccarelli, O., Barkhof, F., Fazekas, F., Tedeschi, G., Arévalo, M. J., Filippi, M., & MAGNIMS fMRI Study Group (2014). Functional correlates of cognitive dysfunction in multiple sclerosis: A multicenter fMRI Study. *Human brain mapping*, *35*(12), 5799–5814.
271. Rogers, J. M., & Panegyres, P. K. (2007). Cognitive impairment in multiple sclerosis: evidence-based analysis and recommendations. *Journal of Clinical Neuroscience*, *14*(10), 919-927.
272. Rojas, J. I., Murphy, G., Sanchez, F., Patrucco, L., Fernandez, M. C., Miguez, J., Funes, J., Golimstok, A., & Cristiano, E. (2018). Thalamus volume

- change and cognitive impairment in early relapsing-remitting multiple sclerosis patients. *The neuroradiology journal*, 31(4), 350–355.
273. Roosendaal, S. D., Hulst, H. E., Vrenken, H., Feenstra, H. E., Castelijns, J. A., Pouwels, P. J., Barkhof, F., & Geurts, J. J. (2010). Structural and functional hippocampal changes in multiple sclerosis patients with intact memory function. *Radiology*, 255(2), 595–604.
274. Rosti-Otajärvi, E., Ruutiainen, J., Huhtala, H., & Hämäläinen, P. (2014). Cognitive performance profile in different phenotypes of MS with cognitive complaints. *Multiple sclerosis and related disorders*, 3(4), 463-472.
275. Rotstein, D., O'Connor, P., Lee, L., & Murray, B. J. (2012). Multiple sclerosis fatigue is associated with reduced psychomotor vigilance. *Canadian journal of neurological sciences*, 39(2), 180-184.
276. Rovaris, M., Confavreux, C., Furlan, R., Kappos, L., Comi, G., & Filippi, M. (2006). Secondary progressive multiple sclerosis: current knowledge and future challenges. *The Lancet. Neurology*, 5(4), 343–354.
277. Ruano, L., Portaccio, E., Goretti, B., Niccolai, C., Severo, M., Patti, F., Cilia, S., Gallo, P., Grossi, P., Ghezzi, A., Roscio, M., Mattioli, F., Stampatori, C., Trojano, M., Viterbo, R. G., & Amato, M. P. (2017). Age and disability drive cognitive impairment in multiple sclerosis across disease subtypes. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 23(9), 1258–1267.
278. Russo, C., Morabito, F., Luise, F., Piromalli, A., Battaglia, L., Vinci, A., Trapani Lombardo, V., de Marco, V., Morabito, P., Condino, F., Quattrone, A., & Aguglia, U. (2008). Hyperhomocysteinemia is associated with cognitive impairment in multiple sclerosis. *Journal of neurology*, 255(1), 64–69.
279. Sand, I. K. (2015). Classification, diagnosis, and differential diagnosis of multiple sclerosis. *Current opinion in neurology*, 28(3), 193-205.
280. Santangelo, G., Altieri, M., Enzinger, C., Gallo, A., & Trojano, L. (2019a). Cognitive reserve and neuropsychological performance in multiple sclerosis: A meta-analysis. *Neuropsychology*, 33(3), 379.
281. Santangelo, G., Altieri, M., Gallo, A., & Trojano, L. (2019b). Does cognitive reserve play any role in multiple sclerosis? A meta-analytic study. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 30, 265-276..
282. Satchidanand, N., Drake, A., Smerbeck, A., Hojnacki, D., Kolb, C., Patrick, K., Weinstock-Guttman, B., Motl, R., & Benedict, R. H. (2020). Dalfampridine

- benefits ambulation but not cognition in multiple sclerosis. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 26(1), 91–98.
283. Schiavolin, S., Leonardi, M., Giovannetti, A. M., Antozzi, C., Brambilla, L., Confalonieri, P., Mantegazza, R., & Raggi, A. (2013). Factors related to difficulties with employment in patients with multiple sclerosis: a review of 2002-2011 literature. *International journal of rehabilitation research. Internationale Zeitschrift fur Rehabilitationsforschung. Revue internationale de recherches de readaptation*, 36(2), 105–111.
284. Schindelmeiser, J. (2013). *Νευρολογία για λογοθεραπευτές*. Εκδόσεις Ρόδων .
285. Schoonheim, M. M., Hulst, H. E., Brandt, R. B., Strik, M., Wink, A. M., Uitdehaag, B. M., Barkhof, F., & Geurts, J. J. (2015a). Thalamus structure and function determine severity of cognitive impairment in multiple sclerosis. *Neurology*, 84(8), 776–783.
286. Schoonheim, M. M., Meijer, K. A., & Geurts, J. J. (2015b). Network collapse and cognitive impairment in multiple sclerosis. *Frontiers in neurology*, 6, 82.
287. Schultheis, M. T., Garay, E., & DeLuca, J. (2001). The influence of cognitive impairment on driving performance in multiple sclerosis. *Neurology*, 56(8), 1089-1094.
288. Schultheis, M. T., Garay, E., Millis, S. R., & DeLuca, J. (2002). Motor vehicle crashes and violations among drivers with multiple sclerosis. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 83(8), 1175-1178.
289. Schultheis, M. T., Weisser, V., Ang, J., Elovic, E., Nead, R., Sestito, N., Fleksher, C., & Millis, S. R. (2010). Examining the relationship between cognition and driving performance in multiple sclerosis. *Archives of physical medicine and rehabilitation*, 91(3), 465–473.
290. Schwartz, C. E., Snook, E., Quaranto, B., Benedict, R. H., & Vollmer, T. (2013). Cognitive reserve and patient-reported outcomes in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, 19(1), 87-105.
291. Sepulcre, J., Peraita, H., Goni, J., Arrondo, G., Martincorena, I., Duque, B., Velez de Mendizabal, N., Masdeu, J. C., & Villoslada, P. (2011). Lexical access changes in patients with multiple sclerosis: a two-year follow-up study. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*, 33(2), 169–175.
292. Shamsian, F., Dastjerdi, R. M., Kavosh, A., & Ashtari, F. (2019). Naming error in multiple sclerosis patients: A pilot study in Isfahan, Iran. *Journal of*



293. Shaygannejad, V., Janghorbani, M., Ashtari, F., Zanjani, H. A., & Zakizade, N. (2008). Effects of rivastigmine on memory and cognition in multiple sclerosis. *Canadian journal of neurological sciences, 35*(4), 476-481.
294. Sicotte, N. L., Kern, K. C., Giesser, B. S., Arshanapalli, A., Schultz, A., Montag, M., Wang, H., & Bookheimer, S. Y. (2008). Regional hippocampal atrophy in multiple sclerosis. *Brain : a journal of neurology, 131*(Pt 4), 1134–1141.
295. Silveira, C., Guedes, R., Maia, D., Curral, R., & Coelho, R. (2019). Neuropsychiatric symptoms of multiple sclerosis: state of the art. *Psychiatry Investigation, 16*(12), 877.
296. Simioni, S., Ruffieux, C., Bruggimann, L., Annoni, J. M., & Schlupe, M. (2007). Cognition, mood and fatigue in patients in the early stage of multiple sclerosis. *Swiss medical weekly, 137*(35-36), 496-501.
297. Siokas V, Tsouris Z, Aloizou AM, Bakirtzis C, Liampas I, Koutsis G, et al. Multiple Sclerosis: Shall We Target CD33? *Genes (Basel)*. 2020;11(11). doi: 10.3390/genes11111334
298. Siokas V, Katsiardanis K, Aloizou AM, Bakirtzis C, Liampas I, Koutlas E, et al. Impact of Body Mass Index on the Age of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis Onset: A Retrospective Study. *Neurol Int*. 2021;13(4):517-26. doi: 10.3390/neurolint13040051
299. Smith, M. M., & Arnett, P. A. (2005). Factors related to employment status changes in individuals with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal, 11*(5), 602-609.
300. Sofologi, M., Markou, E., Kougioumtzis, G., Kamari, A., Efstratopoulou, M., Tsiviki, E., & Tachmatzidis, D. (2020). Linguistic deficiencies in primary progressive multiple sclerosis. *Dual Diagnosis, 5*(1), 1-4.
301. Sokratous M, Dardiotis E, Bellou E, Tsouris Z, Michalopoulou A, Dardioti M, et al. CpG Island Methylation Patterns in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *J Mol Neurosci*. 2018;64(3):478-84. doi: 10.1007/s12031-018-1046-x.
302. Sokratous M, Dardiotis E, Tsouris Z, Bellou E, Michalopoulou A, Siokas V, et al. Deciphering the role of DNA methylation in multiple sclerosis: emerging issues. *Auto Immun Highlights*. 2016;7(1):12. doi: 10.1007/s13317-016-0084-z.
303. Solomon, A. J., Pettigrew, R., Naismith, R. T., Chahin, S., Krieger, S., & Weinshenker, B. (2021). Challenges in multiple sclerosis diagnosis:

- Misunderstanding and misapplication of the McDonald criteria. *Multiple Sclerosis Journal*, 27(2), 250-258.
304. Sonder, J. M., Burggraaff, J., Knol, D. L., Polman, C. H., & Uitdehaag, B. M. (2014). Comparing long-term results of PASAT and SDMT scores in relation to neuropsychological testing in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, 20(4), 481-488.
305. Sonkaya, A. R., & Bayazit, Z. Z. (2018). Language aspects of patients with multiple sclerosis. *EJMI*, 2(3), 133-138.
306. Stadelmann, C. (2011). Multiple sclerosis as a neurodegenerative disease: pathology, mechanisms and therapeutic implications. *Current opinion in neurology*, 24(3), 224-229.
307. Stegen, S., Stepanov, I., Cookfair, D., Schwartz, E., Hojnacki, D., Weinstock-Guttman, B., & Benedict, R. H. (2010). Validity of the California Verbal Learning Test-II in multiple sclerosis. *The Clinical Neuropsychologist*, 24(2), 189-202.
308. Stephenson, E., Nathoo, N., Mahjoub, Y., Dunn, J. F., & Yong, V. W. (2014). Iron in multiple sclerosis: roles in neurodegeneration and repair. *Nature Reviews Neurology*, 10(8), 459-468.
309. Stern, Y. (2002). What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept. *Journal of the international neuropsychological society*, 8(3), 448-460.
310. Strober, L., Englert, J., Munschauer, F., Weinstock-Guttman, B., Rao, S., & Benedict, R. H. B. (2009). Sensitivity of conventional memory tests in multiple sclerosis: comparing the Rao Brief Repeatable Neuropsychological Battery and the Minimal Assessment of Cognitive Function in MS. *Multiple Sclerosis Journal*, 15(9), 1077-1084.
311. Sumowski, J. F., Chiaravalloti, N., Leavitt, V. M., & DeLuca, J. (2012). Cognitive reserve in secondary progressive multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, 18(10), 1454-1458.
312. Sumowski, J. F., Chiaravalloti, N., Wylie, G., & Deluca, J. (2009). Cognitive reserve moderates the negative effect of brain atrophy on cognitive efficiency in multiple sclerosis. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 15(4), 606-612.
313. Sumowski, J. F., Rocca, M. A., Leavitt, V. M., Dackovic, J., Mesaros, S., Drulovic, J., DeLuca, J., & Filippi, M. (2014). Brain reserve and cognitive reserve protect against cognitive decline over 4.5 years in MS. *Neurology*, 82(20), 1776-1783.

314. Sumowski, J. F., Rocca, M. A., Leavitt, V. M., Riccitelli, G., Sandry, J., DeLuca, J., Comi, G., & Filippi, M. (2016). Searching for the neural basis of reserve against memory decline: intellectual enrichment linked to larger hippocampal volume in multiple sclerosis. *European journal of neurology*, 23(1), 39–44.
315. Sumowski, J. F., Wylie, G. R., Chiaravalloti, N., & DeLuca, J. (2010). Intellectual enrichment lessens the effect of brain atrophy on learning and memory in multiple sclerosis. *Neurology*, 74(24), 1942-1945.
316. Ten Brinke, L. F., Bolandzadeh, N., Nagamatsu, L. S., Hsu, C. L., Davis, J. C., Miran-Khan, K., & Liu-Ambrose, T. (2015). Aerobic exercise increases hippocampal volume in older women with probable mild cognitive impairment: a 6-month randomised controlled trial. *British journal of sports medicine*, 49(4), 248-254.
317. Tintore, M., Vidal-Jordana, A., & Sastre-Garriga, J. (2019). Treatment of multiple sclerosis—success from bench to bedside. *Nature Reviews Neurology*, 15(1), 53-58.
318. Thompson, A. J., Banwell, B. L., Barkhof, F., Carroll, W. M., Coetzee, T., Comi, G., Correale, J., Fazekas, F., Filippi, M., Freedman, M. S., Fujihara, K., Galetta, S. L., Hartung, H. P., Kappos, L., Lublin, F. D., Marrie, R. A., Miller, A. E., Miller, D. H., Montalban, X., Mowry, E. M., ... Cohen, J. A. (2018). Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *The Lancet. Neurology*, 17(2), 162–173.
319. Toro, J., Cárdenas, S., Martínez, C. F., Urrutia, J., & Díaz, C. (2013). Multiple sclerosis in Colombia and other Latin American countries. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 2(2), 80-89.
320. Tortorella, C., Romano, R., Drenzo, V., Taurisano, P., Zoccollella, S., Iaffaldano, P., Fazio, L., Viterbo, R., Popolizio, T., Blasi, G., Bertolino, A., & Trojano, M. (2013). Load-dependent dysfunction of the putamen during attentional processing in patients with clinically isolated syndrome suggestive of multiple sclerosis. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 19(9), 1153–1160.
321. Tracy, V. L., Basso, M. R., Marson, D. C., Combs, D. R., & Whiteside, D. M. (2017). Capacity for financial decision making in multiple sclerosis. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*, 39(1), 46-57.
322. Tsang, B. K., & Macdonell, R. (2011). Multiple sclerosis: diagnosis, management and prognosis. *Australian family physician*, 40(12), 948-955.
323. Tsapanou A, Gu Y, O'Shea DM, Yannakoulia M, Kosmidis M, Dardiotis E, et al. Sleep quality and duration in relation to memory in the elderly: Initial results

from the Hellenic Longitudinal Investigation of Aging and Diet. *Neurobiol Learn Mem.* 2017;141:217-25. doi: 10.1016/j.nlm.2017.04.011.

324. Tsapanou A, Vlachos GS, Cosentino S, Gu Y, Manly JJ, Brickman AM, et al. Sleep and subjective cognitive decline in cognitively healthy elderly: Results from two cohorts. *J Sleep Res.* 2019;28(5):e12759. doi: 10.1111/jsr.12759
325. Tullman, M. J., Oshinsky, R. J., Lublin, F. D., & Cutter, G. R. (2004). Clinical characteristics of progressive relapsing multiple sclerosis. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 10(4), 451–454.
326. van der Hiele, K., van Gorp, D., Ruimschotel, R., Kamminga, N., Visser, L., & Middelkoop, H. (2015). Work participation and executive abilities in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *PLoS One*, 10(6), e0129228.
327. Viterbo, R. G., Iaffaldano, P., & Trojano, M. (2013). Verbal fluency deficits in clinically isolated syndrome suggestive of multiple sclerosis. *Journal of the neurological sciences*, 330(1-2), 56-60.
328. Vleugels, L., Lafosse, C., van Nunen, A., Nachtergaele, S., Ketelaer, P., Charlier, M., & Vandenbussche, E. (2000). Visuo-perceptual impairment in multiple sclerosis patients diagnosed with neuropsychological tasks. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 6(4), 241–254.
329. Wachowius, U., Talley, M., Silver, N., Heinze, H. J., & Sailer, M. (2005). Cognitive impairment in primary and secondary progressive multiple sclerosis. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 27(1), 65-77.
330. Walton, C., King, R., Rechtman, L., Kaye, W., Leray, E., Marrie, R. A., Robertson, N., La Rocca, N., Uitdehaag, B., van der Mei, I., Wallin, M., Helme, A., Angood Napier, C., Rijke, N., & Baneke, P. (2020). Rising prevalence of multiple sclerosis worldwide: Insights from the Atlas of MS, third edition. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 26(14), 1816–1821.
331. Warnke, C., Stüve, O., & Kieseier, B. C. (2013). Teriflunomide for the treatment of multiple sclerosis. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 115, S90-S94.
332. Waxman, S. G. (2006). Axonal conduction and injury in multiple sclerosis: the role of sodium channels. *Nature Reviews Neuroscience*, 7(12), 932-941.
333. Weinges-Evers, N., Brandt, A. U., Bock, M., Pfueller, C. F., Dörr, J., Bellmann-Strobl, J., Scherer, P., Urbanek, C., Boers, C., Ohlraun, S., Zipp, F., & Paul, F. (2010). Correlation of self-assessed fatigue and alertness in multiple sclerosis. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 16(9), 1134–1140.

334. Weinstein, A., Schwid, S. I., Schiffer, R. B., McDermott, M. P., Giang, D. W., & Goodman, A. D. (1999). Neuropsychologic status in multiple sclerosis after treatment with glatiramer. *Archives of neurology*, *56*(3), 319-324.
335. Wiese, M. D., Rowland, A., Polasek, T. M., Sorich, M. J., & O'Doherty, C. (2013). Pharmacokinetic evaluation of teriflunomide for the treatment of multiple sclerosis. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, *9*(8), 1025-1035.
336. Willis, M. D., & Robertson, N. P. (2016). Alemtuzumab for multiple sclerosis. *Current neurology and neuroscience reports*, *16*(9), 1-9. Winkelmann A, Engel C, Apel A, Zettl UK. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *J Neurol*. 2007;254 Suppl 2:II35-42.
337. Wojcik, C., Fuchs, T. A., Tran, H., Dwyer, M. G., Jakimovski, D., Unverdi, M., Weinstock-Guttman, B., Zivadinov, R., Eshaghi, A., & Benedict, R. H. (2022). Staging and stratifying cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, *28*(3), 463–471.
338. Wu, G. F., & Alvarez, E. (2011). The immunopathophysiology of multiple sclerosis. *Neurologic clinics*, *29*(2), 257-278.
339. Yadav, S. K., Soin, D., Ito, K., & Dhib-Jalbut, S. (2019). Insight into the mechanism of action of dimethyl fumarate in multiple sclerosis. *Journal of Molecular Medicine*, *97*(4), 463-472.
340. Yamout, B., & Al Khawajah, M. (2017). Radiologically isolated syndrome and multiple sclerosis. *Multiple sclerosis and related disorders*, *17*, 234-237.
341. Yigit, P., Acikgoz, A., Mehdiyev, Z., Dayi, A., & Ozakbas, S. (2021). The relationship between cognition, depression, fatigue, and disability in patients with multiple sclerosis. *Irish Journal of Medical Science (1971-)*, *190*(3), 1129-1136.
342. Zakzanis, K. K. (2000). Distinct neurocognitive profiles in multiple sclerosis subtypes. *Archives of Clinical Neuropsychology*, *15*(2), 115-136.
343. Zhang, X., Zhang, F., Huang, D., Wu, L., Ma, L., Liu, H., ... & Shi, J. (2016). Contribution of gray and white matter abnormalities to cognitive impairment in multiple sclerosis. *International journal of molecular sciences*, *18*(1), 46.
344. Zipoli, V., Portaccio, E., Hakiki, B., Siracusa, G., Sorbi, S., & Amato, M. P. (2008). Intravenous mitoxantrone and cyclophosphamide as second-line therapy in multiple sclerosis: an open-label comparative study of efficacy and safety. *Journal of the neurological sciences*, *266*(1-2), 25-30.