ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ – ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΤΟΜΕΑΣ ΝΕΥΡΟΕΠΙΣΤΗΜΩΝ
ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΑΣ

Πανεπιστημιακό έτος: 2011-2012

ΓΝΩΣΤΙΚΕΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΕΣ ΚΑΙ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ ΚΑΤΑ ΠΛΑΚΑΣ

ΘΕΟΔΩΡΑΣ Α. ΠΑΝΟΥ
ΨΥΧΟΛΟΓΟΥ, MSc

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ
ΥΠΟΒΛΗΘΗΚΕ ΣΤΟ ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΤΗΣ ΣΧΟΛΗΣ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΟΥ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΚΡΗΤΗΣ

Κρήτη 2012

Η ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Α. ΠΛΑΪΤΑΚΗΣ, Καθηγητής Νευρολογίας

Π. ΣΙΜΟΣ, Καθηγητής Αναπτυξιακής Νευροψυχολογίας

Α. ΚΑΣΤΕΛΛΑΚΗΣ, Αν. Καθηγητής Ψυχοφυσιολογίας

Η ΕΠΤΑΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Α. ΠΛΑΪΤΑΚΗΣ, Καθηγητής Νευρολογίας

Π. ΣΙΜΟΣ, Καθηγητής Νευροψυχολογίας

Α. ΚΑΣΤΕΛΛΑΚΗΣ, Αν. Καθηγητής Ψυχοφυσιολογίας

Α. ΒΓΟΝΤΖΑΣ, Καθηγητής Ψυχιατρικής

Γρ. ΧΛΟΥΒΕΡΑΚΗΣ, Αν. Καθηγητής Βιοστατιστικής

Κλ. ΣΠΑΝΑΚΗ, Επίκουρη Καθηγήτρια Νευρολογίας

Ευφρ. ΠΑΠΑΔΑΚΗ, Λέκτορας Ακτινολογίας

«Η έγκριση της Διδακτορικής Διατριβής υπό της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Κρήτης δεν υποδηλοί αποδοχήν των γνωμών του συγγραφέως»

(Νόμος 5343/32, άρθρο 202 §2 και ν. 1268/82, άρθρο 50 §8)

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΤΟΥ ΤΜΗΜΑΤΟΣ

Α. ΜΑΡΓΙΩΡΗΣ

ΔΙΕΥΘΥΝΤΡΙΑ ΤΟΥ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΟΣ
ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ ΣΤΙΣ
«ΝΕΥΡΟΕΠΙΣΤΗΜΕΣ»

Κ. ΘΕΡΜΟΥ

Στην οικογένειά μου

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΡΟΛΟΓΟΣ 10

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. **ΕΙΣΑΓΩΓΗ** 14
2. **ΦΥΣΙΚΗ ΙΣΤΟΡΙΑ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ 15**
3. **ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ 17**
4. **ΠΑΘΟΓΕΝΕΣΗ 20**
5. **ΚΛΙΝΙΚΗ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΟΛΟΓΙΑ 25**
   - **5.1 Αισθητικές και κινητικές διαταραχές 25**
   - **5.2 Οπτικές διαταραχές 26**
   - **5.3 Διαταραχές νωτιαίου μυελού 27**
   - **5.4 Διαταραχές εγκεφαλικού στελέχους και παρεγκεφαλίδας .. 28**
6. **ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΟΡΕΙΑ 28**
   - **6.1 Κλινικά Μεμονωμένο Σύνδρομο 29**
   - **6.2 Υποτροπιάζουσα-Διαλείπουσα μορφή της ΣΚΠ 31**
   - **6.3 Δευτεροπαθής Προϊούσα μορφή της ΣΚΠ 32**
   - **6.4 Πρωτοπαθής Προϊούσα μορφή της ΣΚΠ 32**
7. **ΔΙΑΓΝΩΣΗ – ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ 33**
8. **ΤΟ ΜΝΗΜΟΝΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ 37**
   - **8.1 Το σύστημα της πρωτογενούς μνήμης 37**
     - 8.1.1 Επιμέρους διεργασίες της πρωτογενούς μνήμης..... 38
     - 8.1.2 Εγκεφαλικοί μηχανισμοί που εμπλέκονται με τις διεργασίες της πρωτογενούς μνήμης..... 40
   - **8.2 Το σύστημα της δευτερογενούς μνήμης..... 41**
     - 8.2.1 Επιμέρους διεργασίες της δευτερογενούς μνήμης 41
     - 8.2.2 Εγκεφαλικοί μηχανισμοί που εμπλέκονται με τις διεργασίες της δευτερογενούς μνήμης 43
9. **ΕΠΙΤΕΛΙΚΕΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΕΣ 44**

9.1 Προσδιορισμός επιτελικών λειτουργιών που μελετώνται εύκολα με γνωσιακά έργα 46

10. ΓΝΩΣΙΑΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΣΤΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ ΚΑΤΑ ΠΛΑΚΑΣ 49

10.1 Η μνήμη στη Σκλήρυνση Κατά Πλάκας 50

10.1.1 Η μνημονική λειτουργία στην Υποτροπιάζουσα - Διαλείπουσα μορφή της ΣΚΠ 51

10.1.2 Η μνημονική λειτουργία στο Κλινικά Μεμονωμένο Σύνδρομο 56

10.2 Επιτελικές λειτουργίες στην Υποτροπιάζουσα-Διαλείπουσα ΣΚΠ και στο Κλινικά Μεμονωμένο Σύνδρομο 58

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ 60

1.1 Σκοπός της έρευνας 60

1.1.1 Διερεύνηση μνημονικών ελλειμμάτων στους ασθενείς με Υποτροπιάζουσα- Διαλείπουσα μορφή της ΣΚΠ 61

1.1.2 Διερεύνηση γνωσιακών ελλειμμάτων στους ασθενείς με Κλινικά Μεμονωμένο Σύνδρομο 62

1.2 Σχεδιασμός της μελέτης 65

1.2.1 Κριτήρια εισόδου για τους ασθενείς με Υποτροπιάζουσα-Διαλείπουσα μορφή της ΣΚΠ 66

1.2.2 Κριτήρια εισόδου για τους ασθενείς με Κλινικά Μεμονωμένο Σύνδρομο 67

1.2.3 Κριτήρια αποκλεισμού των ασθενών 70

1.3 Νευροψυχολογικές Δοκιμασίες 72

1.3.1 Αξιολόγηση γενικής νοητικής κατάστασης 72

1.3.2 Αξιολόγηση λεκτικής μάθησης και μνήμης: δοκιμασία «Μνήμη Ψηφίων» 73

1.3.3 Αξιολόγηση λεκτικής μάθησης και μνήμης: δοκιμασία

«Μνήμη Ιστοριών» 73
1.3.4 Αξιολόγηση λεκτικής μάθησης και μνήμης: δοκιμασία «Ανάκληση Καταλόγου Λέξεων» 75
1.3.5 Αξιολόγηση οπτικής μνήμης: δοκιμασία «Οπτικοχωρική Μνήμη» 77
1.3.6 Αξιολόγηση επιτελικών λειτουργιών: δοκιμασία «Αναστολή Απόκρισης»..... 78
1.3.7 Αξιολόγηση επιτελικών λειτουργιών: δοκιμασία «Εναλλαγή Στρατηγικής»… 79
1.3.8 Αξιολόγηση συναισθηματικής κατάστασης: «Ερωτηματολόγιο αυτοαναφοράς της κατάθλιψης (CES-D)» 81
1.3.9 Αξιολόγηση συναισθηματικής κατάστασης: «Ερωτηματολόγιο αυτοαναφοράς περιστασιακού και ιδιοσυγκρασιακού άγχους (STAI A/B)» 81
1.3.10 Αξιολόγηση κινητικότητας, λειτουργικής κατάστασης και αναπηρίας των ασθενών: «Κλίμακα βαρύτητας της κόπωσης»…… 82
1.4 Μαγνητική Τομογραφία 83
1.5 Δεδομένα στάθμισης 84
1.6 Στατιστική ανάλυση των δεδομένων 85
1.6.1 Διερεύνηση γνωσιακών και μνημονικών ελλειμμάτων στους ασθενείς με Υποτροπιάζουσα-Διαλείπουσα μορφή της ΣΚΠ 85
1.6.2 Διερεύνηση γνωσιακών και μνημονικών ελλειμμάτων σε ασθενείς με Κλινικά Μεμονωμένο Σύνδρομο……88

2. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ 91
2.1 Επιδόσεις των ασθενών με Υποτροπιάζουσα-Διαλείπουσα μορφή της ΣΚΠ 91

2.1.1 Γνωσιακά, κλινικά και δημογραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών με Υποτροπιάζουσα-Διαλείπουσα μορφή της νόσου 91

2.1.2 Επίδοση των ασθενών με Υποτροπιάζουσα-Διαλείπουσα μορφή στις δοκιμασίες μνήμης σε σχέση με τον τυπικό πληθυσμό 95

2.1.3 Διερεύνηση του φαινομένου της Προσθενεργού Παρεμβολής 100

2.1.4 Αξιολόγηση της επίδρασης της Κατά Σειρά Θέσης: Φαινόμενο της προσφατότητας 101

2.2 Επιδόσεις των ασθενών με Κλινικά Μεμονωμένο Σύνδρομο……106

2.2.1 Κλινικά και δημογραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών με Κλινικά Μεμονωμένο Σύνδρομο και της εξομοιωμένης υπο-ομάδας ασθενών με Υποτροπιάζουσα-Διαλείπουσα μορφή της ΣΚΠ 106

2.2.2 Γνωσιακά χαρακτηριστικά και ψυχοσυναισθηματική κατάσταση των ασθενών με Κλινικά Μεμονωμένο Σύνδρομο και της εξομοιωμένης υπο-ομάδας ασθενών με Υποτροπιάζουσα-Διαλείπουσα μορφή της ΣΚΠ 110

2.2.3 Επίδοση των ασθενών με Κλινικά Μεμονωμένο Σύνδρομο και της εξομοιωμένης υπο-ομάδας ασθενών με Υποτροπιάζουσα-Διαλείπουσα μορφή της ΣΚΠ στις μνημονικές και επιτελικές λειτουργίες σε σχέση με την ομάδα ελέγχου 113

2.2.4 Συσχέτιση μεταξύ δημογραφικών, κλινικών, ψυχοσυναισθηματικών και γνωσιακών μεταβλητών των ασθενών με Κλινικά Μεμονωμένο Σύνδρομο και μνημονικών και επιτελικών δεικτών 124

2.2.5 Επίδραση κλινικών, γνωσιακών και ψυχοσυναισθηματικών παραγόντων ως πιθανοί προγνωστικοί δείκτες για την

επιδείνωση της νόσου στους ασθενείς με Κλινικά Μεμονωμένο Σύνδρομο…......126
2.2.6 Ευρήματα μαγνητικής τομογραφίας...……126

3. ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....128
3.1 Μελέτη ασθενών με Υποτροπιάζουσα-Διαλείπουσα μορφή της ΣΚΠ…….…129
3.2 Μελέτη ασθενών με Κλινικά Μεμονωμένο Σύνδρομο.....136

4. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....145

5. ΠΕΡΙΛΗΨΗ 146
5.1 **Μελέτη ασθενών** με Υποτροπιάζουσα-Διαλείπουσα μορφή της ΣΚΠ……. 146
5.2 **Μελέτη ασθενών** με Κλινικά Μεμονωμένο Σύνδρομο 147

6. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....150

7. ΠΑΡΑΡΤΗΜΑΤΑ 167

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η Σκλήρυνση Κατά Πλάκας είναι αυτοάνοση φλεγμονώδης νόσος που χαρακτηρίζεται από απομυελίνωση και εκφύλιση του κεντρικού νευρικού συστήματος. Η παρουσία γνωσιακών ελλειμμάτων στην Σκλήρυνση Κατά Πλάκας συχνά αγνοείται, καθώς τέτοιου είδους συμπτωματολογία είναι λιγότερο προφανής συγκριτικά με τις οργανικές εκδηλώσεις. Περίπου 40-60% των ασθενών με Σκλήρυνση Κατά Πλάκας παρουσιάζουν ήπιου έως μετρίου βαθμού νευροψυχολογική εξασθένιση. Λόγω της πρώιμης έναρξης της νόσου κατά την ενηλικίωση (μια περίοδος κατά την οποία το άτομο είναι επαγγελματικά και κοινωνικά ενεργό), η ύπαρξη γνωσιακών ελλειμμάτων πιθανόν να επηρεάσει και να αλλάξει σημαντικά τις καθημερινές δραστηριότητες διαβίωσης του ασθενούς, καθώς και τα μελλοντικά σχέδια ζωής. Παρόλο που η γνωσιακή εξασθένιση μπορεί να είναι μια πρόωρη εκδήλωση της νόσου σε ένα μικρό ποσοστό των ασθενών, ωστόσο τείνει να αναπτύσσεται αργά κατά τη διάρκεια της νόσου στην πλειοψηφία των εμπλεκόμενων περιπτώσεων.

Αρχικός σκοπός της παρούσας διατριβή είναι η διερεύνηση της φύσης μνημονικών ελλειμμάτων ασθενών με Υποτροπιάζουσα-Διαλείπουσα Σκλήρυνση Κατά Πλάκας με την καλοήθη μορφή του τύπου αυτού σε σχέση με άτομα του γενικού πληθυσμού, τα οποία δεν νοσούν από τη συγκεκριμένη νόσο και δεν παρουσιάζουν άλλου τύπου νευρολογική ή ψυχιατρική διαταραχή. Ο δεύτερος βασικός σκοπός της μελέτης επικεντρώνεται, αρχικά, στη διερεύνηση πιθανών ελλειμμάτων που εμφανίζει μια ομάδα ασθενών με Κλινικά Μεμονωμένο Σύνδρομο στην πρωτογενή και δευτερογενή μνήμη σε σχέση με μια εξομοιωμένη ομάδα ελέγχου και μιας εξομοιωμένης υπο-ομάδας με Υποτροπιάζουσα-Διαλείπουσα μορφή της νόσου. Επιπλέον, αναφορικά με τις επιτελικές λειτουργίες, ελέγχεται η ικανότητα αναστολής μιας προαποφασισμένης στρατηγικής που έχει υιοθετηθεί για την αντίδραση σε ένα συγκεκριμένο ερέθισμα, καθώς και η ικανότητα εναλλαγής/υιοθέτησης μιας νέας συμπεριφοράς. Τα κλινικά και ψυχοσυναισθηματικά δεδομένα, καθώς και τα απεικονιστικά ευρήματα εξετάζονται, επίσης, ως πιθανοί προγνωστικοί

παράγοντες των μνημονικών ελλειμμάτων και της εξέλιξης της νόσου μεταξύ των ασθενών με Κλινικά Μεμονωμένο Σύνδρομο.

Η μελέτη χωρίζεται σε γενικό και σε ειδικό μέρος. Το γενικό μέρος αναφέρεται στην φυσική ιστορία, στα επιδημιολογικά, στην παθογένεση, στην κλινική συμπτωματολογία, στην κλινική πορεία της νόσου, καθώς και στη διάγνωση και στη θεραπευτική προσέγγιση της Σκλήρυνσης Κατά Πλάκας. Επιπλέον, παρουσιάζεται η διαδικασία του μνημονικού συστήματος και των επιτελικών λειτουργιών, καθώς και τα γνωσιακά χαρακτηριστικά της Υποτροπιάζουσας-Διαλείπουσας μορφής της νόσου και του Κλινικά Μεμονωμένου Συνδρόμου.

Στο ειδικό μέρος, περιγράφεται το πρωτόκολλο των ψυχομετρικών και ψυχοσυναισθηματικών δοκιμασίων που χρησιμοποίηθηακν για τη διερεύνηση του γνωσιακού και ψυχοσυναισθηματικού προφίλ των δύο κλινικών ομάδων, παρουσιάζονται τα αποτελέσματα και συζητούνται τα συμπεράσματα καθώς και οι προοπτικές συνέχισης της έρευνας.

Το πειραματικό μέρος αυτής της διατριβής εκπονήθηκε στο Εργαστήριο Νευρομεταβολικών Νοσημάτων του Τομέα Βασικών Επιστημών της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Κρήτης.

Με την ολοκλήρωση της παρούσης μελέτης, νιώθω την ανάγκη να ευχαριστήσω τους ανθρώπους που με βοήθησαν στην πραγματοποίηση της, χωρίς την συνεργασία των οποίων, την υποστήριξη και τη διάθεση του πολύτιμου χρόνου τους δεν θα είχε ολοκληρωθεί.

Πρώτα από όλα, ευχαριστώ θερμά τον κ. Ανδρέα Πλαϊτάκη, καθηγητή Νευρολογίας της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Κρήτης και επιβλέποντα καθηγητή της μελέτης, ο οποίος, ως βασικός συντονιστής της επιδημιολογικής μελέτης της Σκλήρυνσης Κατά Πλάκας στην Κρήτη, μου προσέφερε την ευκαιρία να εντριφήσω στην επιστήμη της Νευροψυχολογίας με την ανάθεση του συγκεκριμένου θέματος. Η στήριξή του, ηθική και πρακτική, καθώς και η άμεση και πολύτιμη επιστημονική καθοδήγησή του συνέβαλαν ώστε να πραγματοποιηθεί η μελέτη.

Οφείλω να ευχαριστήσω από καρδιάς, τον κ. Παναγιώτη Σίμο, καθηγητή Αναπτυξιακής Νευροψυχολογίας του τμήματος Ψυχολογίας της Πανεπιστημίου Κρήτης και επιβλέποντα καθηγητή της μελέτης, για την αμέριστη και ουσιαστική βοήθεια και επίβλεψή του σε όλα τα στάδια αυτής

της έρευνας και της συγγραφής, την επιστημονική του καθοδήγηση, καθώς και την υπομονή και την συμπαράστασή του καθ' όλη τη διάρκεια πραγματοποίησής της. Είμαι ευγνώμων για τη συνεργασία μας στα πλαίσια της μελέτης.

Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον κ. Βασίλειο Μαστοροδήμο, Νευρολόγο, Επιμελητή Β' της Νευρολογικής κλινικής του ΠΑΓΝΥ και υπεύθυνο του Εξωτερικού Ιατρείου της Σκλήρυνσης Κατά Πλάκας της Νευρολογικής κλινικής, η βοήθεια του οποίου ήταν πολύτιμη στο κλινικό σχεδιασμό και τη συλλογή των ασθενών της μελέτης.

Ουσιαστική και εποικοδομητική υπήρξε η συνεργασία με την Επίκουρη καθηγήτρια Ακτινολογίας της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Κρήτης, κα Παπαδάκη Ευφροσύνη, και των συνεργατών της, για την πραγματοποίηση του απεικονιστικού ελέγχου των ασθενών.

Πάνω από όλα, όμως, νιώθω την ανάγκη να ευχαριστήσω τους ασθενείς που εθελοντικά συμμετείχαν στην εργασία αυτή, για την εμπιστοσύνη που έδειξαν, το χρόνο που διέθεσαν αψηφώντας τις δυσκολίες, για τις σκέψεις και τα συναισθήματα που μοιράστηκαν μαζί μου. Χωρίς αυτούς δεν θα υπήρχε η δυνατότητα να γίνει πράξη το σχέδιο αυτής της μελέτης.

Τέλος, δε θα μπορούσα να μην ευχαριστήσω τους «δικούς μου» ανθρώπους για την αγάπη και συμπαράστασή τους.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η Σκλήρυνση Κατά Πλάκας (ΣΚΠ) είναι μια αυτοάνοση νευροεκφυλιστική νόσος του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος (ΚΝΣ), η οποία προσβάλλει 2,5 εκατομμύρια ανθρώπους παγκοσμίως, αποτελώντας τη συχνότερη αιτία αναπηρίας νευρολογικής αρχής σε νεαρούς ενήλικες 20-50 ετών. Το κλασσικό παθολογοανατομικό χαρακτηριστικό της ΣΚΠ είναι η παρουσία φλεγμονώδους απομυελίνωσης (απομυελινωτική πλάκα) σε πολλαπλές εστίες του ΚΝΣ διάσπαρτες σε χρόνο και σε τόπο, με αποτέλεσμα την προσβολή των νευραξόνων και, κατά συνέπεια, την καθυστέρηση στην αγωγή των νευρικών ώσεων κατά μήκος των νευραξόνων, που φυσιολογικά εκτελείται με άλματα μέσω των κόμβων του Ranvier. Οι νευρώνες που, συνήθως, προσβάλλονται στη ΣΚΠ εντοπίζονται κατά προτίμηση στα οπτικά νεύρα, την περικοιλιακή λευκή ουσία, στο στέλεχος, στην παρεγκεφαλίδα και στη λευκή ουσία του νωτιαίου μυελού (Lucchinetti et al., 2000).

Παρά τις προόδους στη διάγνωση και τη θεραπεία της νόσου, η νόσος εμφανίζει σημαντικού βαθμού ετερογένεια τόσο στην κλινική της εικόνα όσο και στην εξέλιξή της, καθιστώντας τη μια ουσιαστικά απρόβλεπτη νοσολογική οντότητα. Το γεγονός αυτό συνεπάγεται, συχνά, λανθασμένες ή καθυστερημένες διαγνώσεις, αλλά και μη έγκαιρες ή αναποτελεσματικές θεραπείες. Δεδομένα νευροφυσιολογικών μελετών υποδεικνύουν την προσβολή των γνωστικών λειτουργιών σε ποσοστό 34-65% (Bagert et al., 2002, Calabrese et al., 2009, Dalton et al. 2004), με παρουσία ασυμπτωματικών, κυρίως, βλαβών συνήθως σε υποφλοιικές και περιμεσολόβιες περιοχές του εγκεφάλου. Οι πιο συχνές διαταραχές εντοπίζονται στην άμεση (ή βραχυπρόθεσμη) μνήμη, στην προσοχή, την ταχύτητα επεξεργασίας της πληροφορίας και στην ικανότητα λήψης σύνθετων αποφάσεων. Νεότερα δεδομένα τα οποία καταδεικνύουν την προσβολή πρωτογενώς όχι μόνο της περικοιλιακής λευκής ουσίας αλλά και της φαιάς ουσίας και των νευραξόνων, τη λέπτυνση του μεσολόβιου, τη μεγέθυνση του κοιλιακού συστήματος από τα πρωιμότερα στάδια της Σκλήρυνσης Κατά Πλάκας (Rudick & Trapp, 2009, Khalil et al., 2011)

καταδεικνύουν την επιτακτικότητα της ανάγκης έγκαιρης εκτίμησης των γνωστικών ελλειμμάτων.

2. ΦΥΣΙΚΗ ΙΣΤΟΡΙΑ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ

Η νόσος, όπως συμβαίνει και σε άλλα αυτοάνοσα νοσήματα, προσβάλλει τις γυναίκες δύο έως τρεις φορές περισσότερο από ότι τους άνδρες και, συνήθως, τα πρώτα κλινικά συμπτώματα εμφανίζονται στη νεαρή ενήλικη ζωή. Είναι η πιο συχνή αιτία νευρολογικής διαταραχής στους νεαρούς και μέσους ενήλικες και προσβάλλει περισσότερο από ένα εκατομμύριο ανθρώπους παγκοσμίως (Hauser & Goodin, 2001). Παρουσιάζει επίπτωση (ο αριθμός των πρόσφατα διαγνωσμένων περιπτώσεων ανά έτος) περίπου επτά ανά 100.000 ανά έτος, επιπολασμό (ο αριθμός των ασθενών σε μια δεδομένη χρονική στιγμή) περίπου 120 ανά 100.000 και κίνδυνο εμφάνισης, σε οποιαδήποτε χρονική στιγμή της ζωής ενός ατόμου, 0,25% (Compston & Coles, 2002). Περίπου το 80% των ασθενών παρουσιάζουν την μορφή της νόσου που χαρακτηρίζεται από εξάρσεις και υφέσεις (Υποτροπιάζουσα-Διαλείπουσα μορφή της ΣΚΠ / Relapsing-Remitting MS, RRMS) και τυπικά η μορφή αυτή της νόσου εμφανίζεται είτε με περιόδους έξαρσης με πλήρη αποκατάσταση είτε με περιόδους έξαρσης με υπολειπόμενη νευρολογική σημειολογία. Περίπου 70% μεταπίπτουν στην Δευτεροπαθής Προϊούσα μορφή (Secondary Progressive multiple sclerosis, SPMS). Στο 20% των πασχόντων, η νόσος είναι προοδευτική εξαρχής και η μορφή αυτή περιγράφεται ως Πρωτοπαθής Προϊούσα (Primary progressive multiple sclerosis, PPMS). Η μορφή αυτή προσβάλλει συχνότερα τον νωτιαίο μυελό και λιγότερο συχνά το οπτικό νεύρο, την παρεγκεφαλίδα και τα εγκεφαλικά ημισφαίρια (Weinshenker et al., 1989).

Περίπου στο ένα τέταρτο των ασθενών, η νόσος δεν επηρεάζει τις καθημερινές τους δραστηριότητες, ενώ στο 15% των περιπτώσεων οι ασθενείς εμφανίζουν βαριά αναπηρία μέσα σε σύντομο χρονικό διάστημα. Τα επεισόδια εμφανίζονται τυχαία, αρχικά κατά μέσο όρο ένα ανά έτος και με φθίνουσα συχνότητα, καθώς εξελίσσεται η νόσος. Συνήθως, η νόσος ξεκινά την τρίτη ή τέταρτη δεκαετία της ζωής, αλλά σε ποσοστό 2% των

ασθενών εμφανίζεται πριν από την ηλικία των 10 ετών και σε 5% πριν από την ηλικία των 16 ετών. Το προσδόκιμο επιβίωσης είναι τουλάχιστον 25 έτη από την έναρξη και οι περισσότεροι ασθενείς καταλήγουν από άλλες μη σχετιζόμενες με τη νόσο αιτίες (Compston & Coles, 2002).

Η πρόγνωση είναι σχετικά καλή, όταν υπάρχει πλήρης αποκατάσταση μετά από κάθε επεισόδιο και όταν τα κύρια συμπτώματα της νόσου είναι αισθητικά ή αφορούν την όραση, με τη μορφή αυτή να συναντάται κυρίως σε νέες γυναίκες. Πρώιμη εμφάνιση παρεγκεφαλιδικών και πυραμιδικών διαταραχών, ύπαρξη πολλαπλών βλαβών στη μαγνητική τομογραφία, καθώς και η εμφάνιση της νόσου σε άνδρες μεγάλης ηλικίας αποτελούν δυσμενείς προγνωστικοί δείκτες. Συχνές και παρατεταμένες ώσεις με ατελή αποκατάσταση κατά την έναρξη, καθώς και σύντομο διάλειμμα μεταξύ του πρώτου επεισοδίου και της πρώτης υποτροπής, αποτελούν αρνητικούς προγνωστικούς παράγοντες (Weinshenker et al., 1989). Ωστόσο ο βασικός παράγοντας που καθορίζει την αναπηρία είναι η έναρξη της προοδευτικής φάσης της νόσου. Ποσοστό 10% των ασθενών οι οποίοι βρίσκονται σε καλή κατάσταση για περισσότερο από 20 έτη από την έναρξη της ασθένειας θεωρείται ότι πάσχουν από την καλοήθη μορφή της νόσου (Benign multiple sclerosis). Οι μισοί ασθενείς χρειάζονται υποστήριξη στη βάδιση μέσα σε 15 έτη από την έναρξη της νόσου.

Προοπτικές μελέτες δείχνουν ότι σε ποσοστό 10% οι αναπνευστικές και γαστρεντερικές λοιμώξεις, που παρατηρούνται σε ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση, ακολουθούνται από έξαρση της νόσου και ότι περίπου το 30% των νέων επεισοδίων σχετίζονται με λοίμωξη, γεγονός που απομακρύνει την πιθανότητα οι εμβολιασμοί να αποτελούν αιτία ενεργοποίησης της νόσου (Compston & Coles, 2002, Ascherio et al., 2001). Όσον αφορά την εγκυμοσύνη, παρατηρείται ελάττωση του ρυθμού υποτροπών σε κάθε τρίμηνο της κύησης, αλλά, κατά τη διάρκεια της λοχείας, ο κίνδυνος υποτροπής είναι τρεις φορές μεγαλύτερος (Confavreux et al., 1998). Δεν υπάρχουν στοιχεία που να ενισχύουν την άποψη ότι οι τραυματισμοί προκαλούν τη νόσο, ή ότι την ενεργοποιούν, όταν βρίσκεται σε λανθάνουσα κατάσταση, ή ότι αλλάζουν την πορεία της σε άτομα που ήδη πάσχουν. Η ψυχολογική κατάσταση των αρρώστων δεν επηρεάζει άμεσα την ενεργότητα

της νόσου, ωστόσο δυσκολεύει τους ασθενείς στην αντιμετώπιση των συμπτωμάτων της (Compston & Coles, 2002).

3. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ

Παγκοσμίως, η κατανομή της συχνότητας της Σκλήρυνσης Κατά Πλάκας δεν είναι ενιαία και παρουσιάζει διακυμάνσεις μεταξύ των γεωγραφικών θέσεων των περιοχών (Pugliatti et al., 2002). Φαίνεται να αυξάνεται με την αύξηση του γεωγραφικού πλάτους τόσο προς το βόρειο όσο και προς το νότιο ημισφαίριο, ενώ είναι πιο διαδεδομένη στις εύκρατες περιοχές και σχετικά σπάνια στις τροπικές περιοχές κοντά στον ισημερινό (Yu et al., 1989, Cook et al., 1998). Σύμφωνα με τον Kurtzke (1975), η νόσος κατανέμεται σε τρεις ζώνες συχνοτήτων· στην περιοχή υψηλού κινδύνου με επιπολασμό μεγαλύτερο από 30/100.000 κατοίκους, στη ζώνη μέσου κινδύνου με επιπολασμό 5-29/100.000 κατοίκους και στη ζώνη χαμηλής επικινδυνότητας με επιπολασμό <5/100.000 κατοίκους. Με βάση την παραπάνω κατανομή, παλαιότερες επιδημιολογικές μελέτες κατεδείκνυαν μια τάση υψηλότερης συχνότητας της νόσου στις βόρειες περιοχές από ότι στις νότιες [north-south MS gradient], όπως στην βόρεια και κεντρική Ευρώπη, στο βόρειο τμήμα των Ηνωμένων Πολιτειών Αμερικής, στον Καναδά, στη νότια Αυστραλία, στη Νέα Ζηλανδία και σε τμήματα της παλιάς Σοβιετικής Ένωσης (Kurtzke et al., 1977, Ebers et al., 1993, Kurtzke et al., 1985, Hernán et al., 1999, Miller et al., 1990).

Αναφορικά με την κατανομή της νόσου στην Ευρώπη, ο συνολικός εκτιμώμενος δείκτης επιπολασμού της ΣΚΠ για τις τρεις προηγούμενες δεκαετίες κυμαινόταν κατά μέσο όρο σε 83 άτομα ανά 100.000 πληθυσμού, με υψηλότερους δείκτες στις βορειότερες χώρες (Σουηδία, Νορβηγία, Φιλανδία και Ηνωμένο Βασίλειο) και χαμηλότερους στις νοτιότερες (Ιταλία, Ισπανία), γεγονός που επιβεβαίωνε τη συσχέτιση του γεωγραφικού εντοπισμού με τη συχνότητα της νόσου (Granieri et al., 1996, Matías-Guiu et al., 1990, Mumford et al., 1992, Koch-Henriksen et al., 1999, Sarasoja et al., 2004). Ωστόσο, πρόσφατες μελέτες επιδεικνύουν μια σημαντική αύξηση της συχνότητας της νόσου τις τελευταίες δεκαετίες σε μεσογειακές χώρες,

όπως σε περιοχές της νότιας Ιταλικής χερσονήσου (Σαρδηνία και η Σικελία), θέτοντας υπό αμφισβήτηση την υπόθεση της σύνδεσης της Σκλήρυνσης Κατά Πλάκας με τον γεωγραφικό εντοπισμό (Celius et al., 2001, Grimaldi et al., 2007, Nicoletti et al., 2005). Οι δείκτες επιπολασμού είναι υψηλότεροι στις γυναίκες σε όλες τις ευρωπαϊκές χώρες, με αναλογία γυναικών: ανδρών περί του 2:1 (Beatty et al., 2002, Birgit et al., 2004). Ωστόσο, η συσχέτιση με το φύλο μεταβάλλεται ανάλογα με τον τύπο της νόσου. Επιπλέον, οι υψηλότεροι δείκτες επιπολασμού έχουν εκτιμηθεί για την ηλικιακή ομάδα 35-64 και για τα δύο φύλα σε όλες τις ευρωπαϊκές χώρες (Pugliatti et al., 2006).

Παλαιότερη επιδημιολογική έρευνα για την ΣΚΠ στον ελληνικό πληθυσμό προέρχεται από το νομό του Έβρου το έτος 1999, η οποία εκτιμά τον επιπολασμό της νόσου σε 39 ανά 100.000, με αναλογία γυναικών:ανδρών, 2,8:1, και τους δείκτες επιπολασμού να είναι υψηλότεροι στην ηλικιακή ομάδα 25-45 έτη. Η μέση ετήσια επίπτωση κυμαίνεται στις 2,4 νέες περιπτώσεις ανά 100.000 πληθυσμού για την πενταετία 1994-1999 (Piperidou et al., 2003). Νεότερη επιδημιολογική μελέτη στον ελλαδικό χώρο αφορά τον πληθυσμό της Κρήτης, σύμφωνα με την οποία κατά το έτος 2008 ο επιπολασμός της νόσου εκτιμάται σε 108 περιπτώσεις ανά 100.000, με 137 περιστατικά γυναικών και 84 περιπτώσεις ανδρών ανά 100.000 [Θ/Α: 1,7] να έχουν νοσήσει κατά τη συγκεκριμένη χρονική περίοδο. Επιπλέον, με βάση τα αποτελέσματα της παραπάνω μελέτης παρατηρήθηκε μια ραγδαία αύξηση της επίπτωσης της νόσου στις 7,5 νέες περιπτώσεις γυναικών ανά 100.000 πληθυσμού κατά την τετραετία 2005-2008 και στις 3,7 νέες περιπτώσεις ανδρών κατά το ίδιο χρονικό διάστημα, συγκριτικά με τη χαμηλή επίπτωση που παρατηρούνταν κατά την τετραετία 1980-1984 (1,5 νέες περιπτώσεις ανά 100.000 πληθυσμού, με ίση κατανομή μεταξύ των γυναικών, 1,4 περιπτώσεις στις 10^5, και ανδρών, 1,6 περιπτώσεις στις 10^5). Η αναλογία γυναικών-ανδρών, η οποία κατά το χρονικό διάστημα 1980-1984 ήταν 0,87 περιστατικά, έφτασε στα 2,03 κατά το διάστημα 2005-2008 (Kotzamani et al., 2012, in press). Αντίστοιχη μελέτη καταγραφής των επιδημιολογικών χαρακτηριστικών των ασθενών του πληθυσμού της Κρήτης, η οποία διεξήχθη κατά το ίδιο χρονικό διάστημα με τη παραπάνω μελέτη, κατέδειξε πως ένα σημαντικό ποσοστό των ασθενών με Σκλήρυνση

Κατά Πλάκας ακολουθεί μια μάλλον καλοήθη πορεία της νόσου, και αυτό μπορεί να σχετίζεται με το γενετικό υπόβαθρο του πληθυσμού της Κρήτης ή/και σε περιβαλλοντικούς παράγοντες (Mastorodemos et al., 2010).

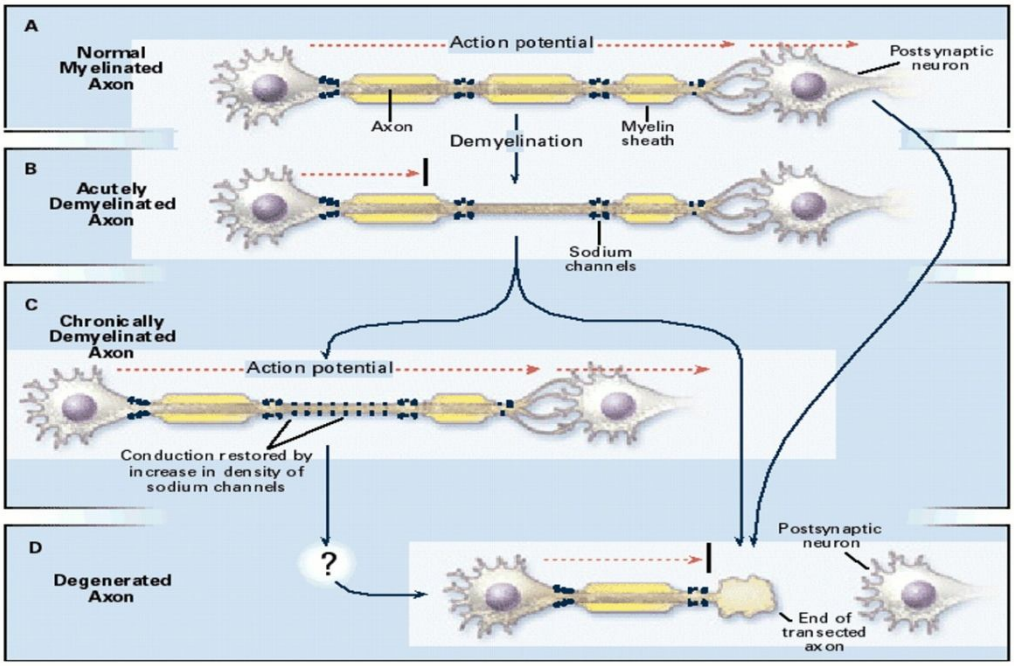
Η διαφορετική επικράτηση της νόσου στις διάφορες περιοχές φαίνεται να σχετίζεται, τουλάχιστον εν μέρει, με τον τόπο διαμονής. Μελέτες επιδεικνύουν ότι άτομα που μεταναστεύουν από ζώνη «υψηλού κινδύνου» σε ζώνη «χαμηλού κινδύνου» φέρουν μαζί τους μέρος του κινδύνου της περιοχής προέλευσής τους (Adams and Victor, 2001). Δεδομένα από μελέτη των Dean και Kurtzke (1971) κατέδειξαν ότι άτομα που μετανάστευσαν σε μικρή ηλικία από χώρες με υψηλή συχνότητα (π.χ. Μεγάλη Βρετανία) σε χώρες με χαμηλή (π.χ. Νότια Αφρική) εμφάνιζαν τη συχνότητα της χώρας προορισμού τους, ενώ αν μετανάστευαν σε ηλικία μεγαλύτερη των 15 ετών εμφάνιζαν συχνότητα ανάλογη με της χώρας από όπου μετανάστευαν. Αυτό είναι ενδεικτικό της πιθανής δράσης κάποιου περιβαλλοντικού παράγοντα στα πρώτα χρόνια της ζωής του πάσχοντα.

Η αιτιολογία για την παρατηρούμενη διακύμανση στην επίπτωση και στον επιπολασμό παγκοσμίως δεν είναι κατανοητές. Ακόμη, μέσα στην ίδια γεωγραφική περιοχή, όπου το γεωγραφικό πλάτος και το κλίμα είναι σχεδόν πανομοιότυπα, οι δείκτες επιπολασμού μπορεί να διαφέρουν σημαντικά, αναδεικνύοντας ότι οι γεωγραφικοί δεν αποτελούν τους μόνους εμπλεκόμενους παράγοντες. Έχουν προταθεί θεωρίες για εμπλοκή τόσο περιβαλλοντικών όσο και γενετικών παραγόντων στην παθογένεια της νόσου. Η μεταβολή στη συχνότητα της νόσου μεταξύ γονέων και απογόνων, όταν οι τελευταίοι μεταναστεύουν προς και από περιοχές με υψηλό επιπολασμό, ενισχύει τη θεωρία ότι υπάρχει κάποιος εμπλεκόμενος περιβαλλοντικός παράγοντας (Alter et al., 1966, Dean et al., 1967). Ορισμένες μελέτες δείχνουν ότι η επίπτωση της νόσου στα υιοθετημένα παιδιά ασθενών με Σκλήρυνση Κατά Πλάκας δεν είναι υψηλότερη από την αναμενόμενη, γεγονός που αποδυναμώνει την πιθανότητα ύπαρξης κάποιου ενδοοικογενειακού μεταδοτικού παράγοντα, ενώ ενισχύει τη θεωρία του κοινού γενετικού παράγοντα μεταξύ συγγενών (Ebers et al., 1995).

4. ΠΑΘΟΓΕΝΕΣΗ

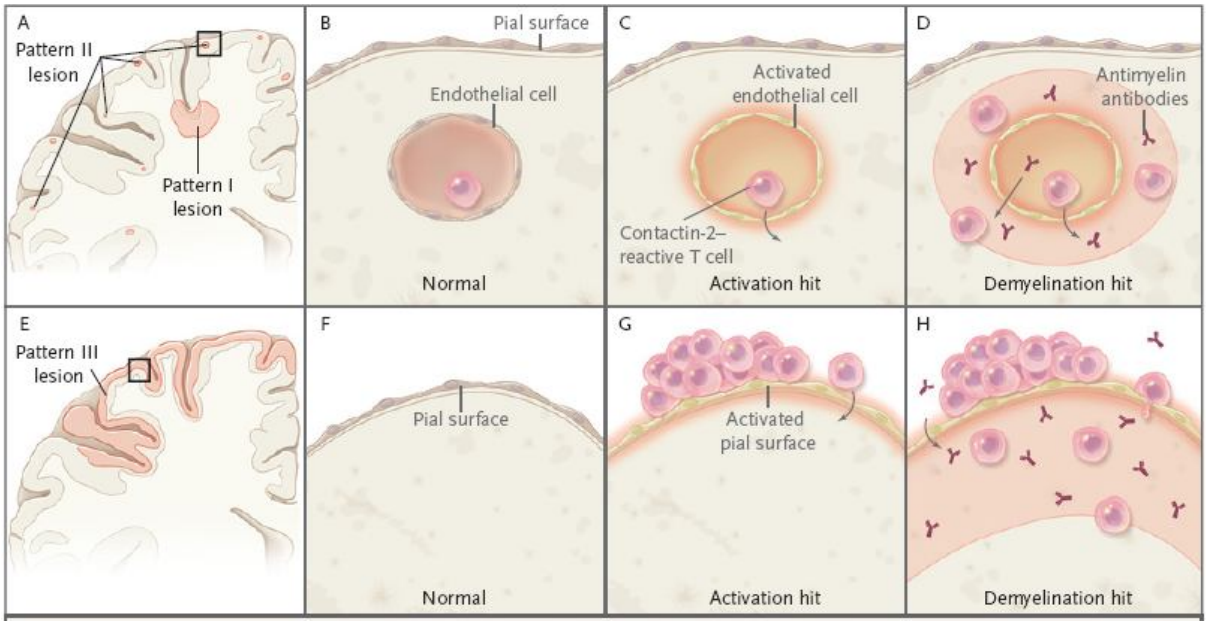
Η Σκλήρυνση Κατά Πλάκας θεωρείται μια χρόνια αυτοάνοση οντότητα που χαρακτηρίζεται τόσο από στοιχεία φλεγμονής (καταστροφή μυελίνης) όσο και από στοιχεία εκφύλισης (απώλεια αξόνων) που υφίσταται το ΚΝΣ. Η πλειοψηφία των βλαβών στη ΣΚΠ εντοπίζονται τυπικά στην περικοιλιακή λευκή ουσία και τις επιπολείς στιβάδες του νωτιαίου μυελού, σε περιοχές δηλαδή που βρίσκονται σε στενή ανατομική γειτνίαση με τον υπαραχνοειδή χώρο και το εγκεφαλονωτιαίο υγρό (ΕΝΥ).

Μέχρι πρόσφατα θεωρείτο ότι η νόσος ξεκινά με την κινητοποίηση Τ λεμφοκυττάρων τα οποία αναγνωρίζουν αντιγόνα της μυελίνης, διαπερνούν τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό (ΑΕΦ) και δίνουν γένεση σε μια ειδική ανοσολογική απάντηση. Η παραπάνω ανοσολογική απάντηση στρέφεται, καταρχήν, εναντίον των ολιγοδενδροκυττάρων και της μυελίνης που περιβάλλει τους νευράξονες. Η μυελίνη είναι σημαντική για την αποτελεσματική αγωγιμότητα των ηλεκτρικών σημάτων στο νευρικό σύστημα. Αργότερα, κυρίως ως δευτερογενές αποτέλεσμα της απομυελινωτικής διεργασίας, προσβάλλονται και οι νευράξονες. Τα στάδια της απώλειας του περιβλήματος της μυελίνης από τους νευράξονες των νευρικών κυττάρων και η σταδιακή οξεία και αργότερα φλεγμονή που οδηγεί τελικά στην εκφύλιση του νευρώνα φαίνονται στην Εικόνα 1.



<u>Εικόνα 1</u>: Απομυελίνωση και αξονική εκφύλιση στην Σκλήρυνση Κατά Πλάκας.
Σε έναν φυσιολογικό άξονα (σχήμα A), το δυναμικό ενέργειας μετεφέρεται με υψηλή ταχύτητα και ακρίβεια στον μετασυναπτικό νευρώνα. Σε οξείς φάσεις απομυελίνωσης του νευράξονα (σχήμα B), η μεταφορά του σήματος εμποδίζεται (μαύρο εμπόδιο). Σε μερικούς χρόνιους απομυελινωμένους άξονες, οι οποίοι έχουν αποκτήσει μια πιο υψηλή από την κανονική πυκνότητα των καναλιών νατρίου (σχήμα C), η μεταφορά αποκαθίσταται σε κάποιο βαθμό. Αντίθετα, κατά την εκφύλιση του νευράξονα (σχήμα D) διακόπτεται η διάδοση του δυναμικού ενεργείας με μόνιμο τρόπο (Waxman, 1998).

Εντούτοις, σήμερα θεωρείται ότι η προσβολή της φαιάς ουσίας και των νευραξόνων μπορεί να λαμβάνει χώρα πρωτογενώς, οφειλόμενη σε μια ανοσολογική αντίδραση που στρέφεται ενάντια σε νευρωνικά/αξονικά αντιγόνα (Derfuss et al., 2009, Rudick and Trapp, 2009). Μάλιστα, υποστηρίζεται ότι η έκδηλη κλινική ετερογένεια της ΣΚΠ μπορεί να οφείλεται στη συμμετοχή, σε διαφορετικούς ασθενείς, διαφορετικών αυτοαντιγόνων-στόχων στην πρωτογενή ανοσολογική αντίδραση που δίνει γένεση στη παθοφυσιολογική διεργασία της νόσου.



<u>Εικόνα 2</u>: Σχηματική αναπαράσταση της παθογένειας των βλαβών της φαιάς ουσίας στην ΣΚΠ.
Τρείς διαφορετικοί τύποι απομυελινωτικών εστιών εμφανίζονται στον εγκεφαλικό φλοιό των ασθενών με ΣΚΠ, δεν είναι, όμως, ακόμα σαφές πώς προκαλούνται. Πρόσφατα, οι Derfuss και συνεργάτες (2009) περιέγραψαν ένα μοντέλο στο οποίο δύο διακριτοί μηχανισμοί, ένας ενεργοποιητικός και ένας απομυελινωτικός, δίνουν γένεση στην παθοφυσιολογική διεργασία της νόσου. Στις βλάβες του εγκεφαλικού φλοιού τύπου I και II (εικόνες A-D), η ενεργοποίηση προκαλείται από λεμφοκύτταρα στην κυκλοφορία που αντιδρούν στην contactin-2. Τα κύτταρα αυτά ενεργοποιούν το αγγειακό δίκτυο του εγκεφαλικού φλοιού επιτρέποντας σε κυκλοφορούντα αντισώματα που στρέφονται ενάντια στη μυελίνη, να εισέλθουν στο ΚΝΣ. Τα αντισώματα αυτά κινητοποιούν έναν δεύτερο απομυελινωτικό αυτή τη φορά μηχανισμό δίνοντας γένεση σε απομυελινωτικές φλοιικές βλάβες τύπου I και II. Στις απομυελινωτικές εστίες του εγκεφαλικού φλοιού τύπου III (Εικόνες E-H) τα ειδικά για την contactin-2 λεμφοκύτταρα που βρίσκονται στα λεμφικά οζίδια του υπαραχνοειδούς χώρου κινητοποιούν έναν πρώτο ενεργοποιητικό μηχανισμό επιτρέποντας σε αντισώματα που στρέφονται ενάντια στη μυελίνη να εισέλθουν από τον υπαραχνοειδή χώρο στο ΚΝΣ. Αυτά με τη σειρά τους κινητοποιούν τον 2^{ο} απομυελινωτικό μηχανισμό που θα οδηγήσει στην εμφάνιση των απομυελινωτικών φλοιικών βλαβών τύπου III (Rudick and Trapp, 2009)

Παρόλο την πρόοδο που έχει σημειωθεί τις τελευταίες δεκαετίες σχετικά με την κατανόηση των ανοσοβιολογικών μηχανισμών που οδηγούν στην προσβολή της μυελίνης, η αιτιολογία της νόσου παραμένει σχετικά άγνωστη. Το κλασικό παθολογοανατομικό χαρακτηριστικό της ΣΚΠ είναι η παρουσία φλεγμονώδους απομυελίνωσης (απομυελινωτική πλάκα) σε πολλαπλές εστίες του ΚΝΣ διάσπαρτες σε χρόνο και σε τόπο. Οι βλάβες αυτές εντοπίζονται κατά προτίμηση στα οπτικά νεύρα, την περικοιλιακή λευκή ουσία, στο στέλεχος, στην παρεγκεφαλίδα και στη λευκή ουσία του νωτιαίου μυελού. Τέσσερις διαφορετικοί τύποι παθολογοανατομικής

εικόνας έχουν βρεθεί σε βιοψίες ασθενών (Lucchinetti et al., 2000, Pittock et al., 2005). Ο τύπος Ι χαρακτηρίζεται από απομυελίνωση και παρουσία Τ λεμφοκυττάρων και ενεργοποιημένων μακροφάγων. Ο τύπος ΙΙ χαρακτηρίζεται από απομυελίνωση που σχετίζεται με την παρουσία αντισωμάτων και την ενεργοποίηση του συμπληρώματος. Ο τύπος ΙΙΙ χαρακτηρίζεται από διαταραχή των ολιγοδενδροκυττάρων μακριά από τις βλάβες και ο τύπος IV από διαταραχή των ολιγοδενδροκυττάρων γύρω από τις απομυελινωτικές πλάκες. Μια πρόσφατη ανάλυση των αυτοαντισωμάτων σε ορό και ΕΝΥ ασθενών με ΣΚΠ με μικροσυστοιχίες αντιγόνων του ΚΝΣ (antigen microarrays) αποκάλυψε ότι συγκεκριμένοι συνδυασμοί αυτοαντισωμάτων στον ορό των ασθενών χαρακτηρίζουν συγκεκριμένους υποτύπους και στάδια της νόσου τόσο κλινικούς (Υποτροπιάζουσα-Διαλείπουσα ΣΚΠ, Πρωτοπαθής-Προϊούσα ΣΚΠ, Δευτεροπαθής-Προϊούσα ΣΚΠ) όσο και παθολογοανατομικούς (Quintana et al., 2008). Ως εκ τούτου διαφορετικά αντιγόνα φαίνεται ότι εμπλέκονται σε διαφορετικούς φαινοτύπους και παθολογοανατομικές εικόνες της νόσου.

Κλινικά χαρακτηριστικά που θεωρείται ότι μπορεί να σχετίζονται περισσότερο με απώλεια (καταστροφή) νευραξόνων παρά με την απομυελινωτική διεργασία είναι μεταξύ άλλων τα μη αναστρέψιμα νευρολογικά ελλείμματα (μόνιμες αναπηρίες), οι γνωσιακές διαταραχές, η κακή πρόγνωση και η μη ικανοποιητική απάντηση στη θεραπεία.

Οι βλάβες απομυελίνωσης αναπτύσσονται σε συνδυασμό με τη διάσπαση του ΑΕΦ και την επακόλουθη είσοδο στο ΚΝΣ ενεργοποιημένων Τ-λεμφοκυττάρων και άλλων μεσολαβητών της ανοσολογικής απάντησης, με αποτέλεσμα την οξεία καταστροφή του ιστού, κυρίως μέσω της διάσπασης της μυελίνης, αλλά και με κάποιου βαθμού καταστροφή των αξόνων. Όταν αυτές οι βλάβες λαμβάνουν χώρα σε κλινικά σημαντικές περιοχές δίνουν γένεση σε οξείες υποτροπές νευρολογικών ελλειμμάτων, κυρίως λόγω της παρεμπόδισης της αγωγιμότητας των νευρικών ερεθισμάτων κατά μήκος των νευραξόνων εξαιτίας της καταστροφής της μυελίνης. Ακολουθεί, συνήθως, καλή ανάρρωση από τα νευρολογικά αυτά ελλείμματα εξαιτίας διαφόρων μηχανισμών αναστολής της φλεγμονώδους διεργασίας, επαναμυελίνωσης, αποκατάστασης της αγωγιμότητας στις περιοχές με μόνιμη απομυελίνωση και φλοιϊκής προσαρμογής. Στην

πλειονότητα των ασθενών (85%), η νόσος άρχεται υπό την μορφή υποτροπών και υφέσεων (Υποτροπιάζουσα-Διαλείπουσα μορφή ΣΚΠ). Στο υπόλοιπο 15% αυτών, η νόσος εμφανίζεται με προοδευτικά επιδεινούμενη και μη αναστρέψιμη ανικανότητα (Πρωτοπαθής Προϊούσα μορφή ΣΚΠ). Μετά από χρονικό διάστημα που μπορεί να διαφέρει ανά περίπτωση, 60% από τους ασθενείς με την υποτροπιάζουσα μορφή της νόσου θα αναπτύξουν τελικά την κλινική εικόνα της προοδευτικής μη αναστρέψιμης επιδείνωσης (Δευτεροπαθής Προϊούσα ΣΚΠ). Η φάση αυτή στην εξέλιξη της νόσου χαρακτηρίζεται από φτωχότερη πρόγνωση, ενώ φαίνεται ότι σχετίζεται, κυρίως, με την προσβολή και απώλεια των νευρικών αξόνων.

Όσον αφορά στην προσβολή των αξόνων, υπάρχουν περιπτώσεις στις οποίες δεν μπορεί να δικαιολογηθεί μόνο ως αποτέλεσμα της απομυελίνωσης. Ένας αριθμός από τους ασθενείς με την Πρωτοπαθή Προϊούσα μορφή της νόσου δεν έχουν πολλές απομυελινωτικές εστίες στην MRI ικανές να εξηγήσουν το βαθμό της απώλειας των αξόνων και του νευρολογικού ελλείμματος που παρουσιάζουν, ενώ άλλοι ασθενείς, αν και βρίσκονται σε πρώιμα στάδια της Υποτροπιάζουσας-Διαλείπουσας μορφής της νόσου, εμφανίζουν γνωσιακές διαταραχές ενδεικτικές προσβολής της φαιάς ουσίας είτε παρουσιάζουν απεικονιστικά ευρήματα προσβολής των αξόνων με μεθόδους σύγχρονης νευροαπεικόνισης (Μαγνητική φασματογραφία, τρακτογραφία, κ.α). Επιπρόσθετα, απεικονιστικά και παθολογοανατομικά δεδομένα συνηγορούν υπέρ της συμμετοχής και της φαινομενικά «φυσιολογικής» λευκής και φαιάς ουσίας στην παθογενετική διεργασία της νόσου. Στη «φυσιολογικά» απεικονιζόμενη λευκή ουσία διαπιστώθηκε αστροκυττάρωση, ενεργοποίηση των μικρογλοιακών κυττάρων και περιαγγειακή φλεγμονή με απώλεια αξόνων. Στη φαινομενικά «φυσιολογική» φαιά ουσία διαπιστώθηκε πληθώρα απομυελινωτικών εστιών με πολύ λιγότερη φλεγμονώδη απάντηση από εκείνη που παρατηρείται στη λευκή ουσία αλλά με σημαντική απώλεια νευρώνων και αξόνων (Valzer et al., 2003). Κατά συνέπεια, οι παθολογοανατομικές βλάβες τόσο της λευκής όσο και της φαιάς ουσίας είναι πολύ περισσότερο διάσπαρτες από ό,τι πιστεύαμε παλαιότερα, ενώ παραμένει ασαφές πώς σχετίζονται χρονικά και αιτιολογικά μεταξύ τους, ποιος είναι ο υποκείμενος

παθογενετικός μηχανισμός πρόκλησής τους και ποιος είναι ο ρόλος τους στην εκδήλωση των διαφόρων φαινοτύπων της νόσου.

5. ΚΛΙΝΙΚΗ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΟΛΟΓΙΑ

Η ΣΚΠ χαρακτηρίζεται από ένα ευρύ φάσμα συμπτωμάτων και σημείων, τα οποία ποικίλουν από ασθενή σε ασθενή και αποτελούν την κλινική έκφραση μιας σειράς διακριτών βλαβών που ευρίσκονται διάσπαρτες στο ΚΝΣ, οι οποίες αποτελούν το χαρακτηριστικό της νόσου. Ωστόσο, η συσχέτιση της συμπτωματολογίας με τον αριθμό, τη θέση και το μέγεθος των βλαβών που απεικονίζονται στην μαγνητική τομογραφία είναι μικρή (Poser, 1998).

Η διάκριση των συμπτωμάτων μπορεί να γίνει βάση της παθοφυσιολογίας τους σε εκείνα που οφείλονται στην απομυελίνωση και την απώλεια των νευραξόνων (π.χ. αισθητικές διαταραχές των άκρων, αδυναμία και σπαστικότητα των άκρων, αταξικές διαταραχές, αταξικό βάδισμα, οπτική νευρίτιδα, δυσλειτουργία της ουροδόχου κύστης και του εντέρου, πόνος και διαταραχές των γνωσιακών λειτουργιών), καθώς και σε εκείνα που οφείλονται στην απελευθέρωση κυτοκινών, ελεύθερων ριζών και πρωτεασών (π.χ. γενικό αίσθημα καταβολής, κατάθλιψη) (Ωρολογάς, 2005).

5.1 Αισθητικές και κινητικές διαταραχές

Οι αισθητικές διαταραχές είναι οι πιο συνηθισμένες εκδηλώσεις, καθώς αποτελούν το πρώτο σύμπτωμα σε ποσοστό έως 40% των ασθενών. Τα ενοχλήματα περιγράφονται ως αίσθημα αδυναμίας ή αιμωδίας σε ένα ή περισσότερα μέλη του σώματος, ψύχους, νυγμών, οιδήματος ή πίεσης. Η διαταραχή ενδέχεται να έχει ριζίτικη κατανομή, ιδίως στα άκρα και στο κάτω μέρος του κορμού. Η εγκατάσταση, συνήθως, διαρκεί μερικές ημέρες και η υποχώρηση εβδομάδες ή μήνες. Συχνά, συνδυάζονται συμπτώματα μυρμηγκιάσματος των άκρων και συσφικτικό αίσθημα γύρω από τον κορμό και τα μέλη, ως αποτέλεσμα της συμμετοχής των οπίσθιων δεσμών του νωτιαίου μυελού. Τα κλινικά σύνδρομα που προκύπτουν ποικίλλουν από

απλό σύρσιμο ή ανεπαρκή έλεγχο του ενός ή και των δύο άκρων έως σπαστική ή αταξική παραπάρεση. Μπορεί να συνυπάρχουν κατάργηση των κοιλιακών αντανακλαστικών και ποικίλου βαθμού διαταραχή της επιπολής και εν τω βάθει αισθητικότητας.

Η παθητική κάμψη του αυχένα μπορεί να προκαλέσει μυρμήγκιασμα, αίσθημα διόδου ηλεκτρικού ρεύματος στον αυχένα και τη ράχη ή και, σπανιότερα, στο πρόσθιο τμήμα των μηρών, γνωστό ως σημείο Lhermitte. Αποτελεί συχνό φαινόμενο κατά την έναρξη της νόσου, ως αποτέλεσμα αυξημένης ευαισθησίας των νευραξόνων, που έχουν υποστεί απομυελίνωση, στην πίεση ή τη διάταση του νωτιαίου μυελού που προάγεται με την κάμψη του αυχένα. Συχνό σύμπτωμα είναι, επίσης, ένα βύθιο, συνεχές άλγος στο κάτω μέρος της ράχης. Σπάνια εκδηλώνεται, επίσης, ένα οξύ, καυστικό, ασαφώς εντοπισμένο άλγος ή χαρακτηριστικό ριζίτικο άλγος, σε ένα μέλος ή σε τμήμα του κορμού. Ωστόσο, αυτοί οι τύποι άλγους προκαλούνται από απομυελινωτικές εστίες στις ζώνες εισόδου των ριζών και μπορεί να αποτελούν είτε το πρώτο σύμπτωμα της νόσου είτε να εκδηλωθούν σε οποιαδήποτε φάση της ήδη εγκαταστημένης νόσου (Ramirez-Lassepas et al., 1992).

Η συνηθέστερη κινητική εκδήλωση αναφέρεται σε παραπάρεση ή τετραπάρεση, που προκαλείται κυρίως από βλάβες του νωτιαίου μυελού. Συχνά, ξεκινά με επιβράδυνση της βάδισης, εξαιτίας αδυναμίας των κάτω άκρων. Σε οψιμότερα στάδια της νόσου εξελίσσεται σε παραπληγία, με πιθανή έντονη σπαστικότητα, αύξηση των αντανακλαστικών και εκτατική αντίδραση πελμάτων. Η ασυνήθιστα έντονη κόπωση είναι ένα άλλο ιδιόμορφο σύμπτωμα της ΣΚΠ. Συχνά, είναι παροδική και συνήθως παρατηρείται όταν υπάρχει πυρετός ή άλλη εκδήλωση νόσου. Ωστόσο, μπορεί να αποτελεί επίμονο σύμπτωμα και αιτία σημαντικής δυσφορίας.

5.2 Οπτικές διαταραχές

Στο 25% περίπου όλων των ασθενών με ΣΚΠ, η αρχική εκδήλωση της νόσου αποτελεί ένα επεισόδιο οπτικής ή οπισθοβολβικής νευρίτιδας. Κλινικά πρόκειται για επεισόδιο μείωσης της οπτικής οξύτητας, συχνά μονόπλευρα και σπάνια αμφιτερόπλευρα, το οποίο εκδηλώνεται ως θάμβος

οράσεως, το οποίο μερικές φορές οδηγεί μέσα σε ώρες ή μέρες σε ολοκληρωτική τύφλωση (McDonald et al., 1992). Ενδέχεται να συνυπάρχουν άλγος (με μεγαλύτερη συχνότητα στις περιπτώσεις της οπισθοβολβικής νευρίτιδας), το οποίο επιτείνεται κατά την οφθαλμική κίνηση, σχετική διαταραχή του φωτοκινητικού αντανακλαστικού και κεντρικό σκότωμα που αφορά την ωχρά κηλίδα και την οπτική θηλή. Μετά από αρκετές εβδομάδες, επέρχεται αυτόματη αποκατάσταση˙ η όραση επιστρέφει στα φυσιολογικά επίπεδα σε περισσότερο από τα δύο τρίτα όλων των περιπτώσεων. Η υποχώρηση των συμπτωμάτων μπορεί να συμβεί αυτόματα ή να επιταχυνθεί με την ενδοφλέβια χορήγηση υψηλών δόσεων κορτικοστεροειδών. Σε μερικές περιπτώσεις, παραμένει μείωση της αντίληψης φωτεινότητας της εικόνας, κροταφικό αποχρωματισμό της θηλής ή οπτική ατροφία (Slamovitis et al., 1991).

Με την πάροδο του χρόνου, περίπου το ήμισυ αυτών των ασθενών θα εμφανίσει μέσα σε 5 χρόνια και άλλα συμπτώματα και σημεία της ΣΚΠ και το ποσοστό αυτό, ενδεχομένως, να αυξηθεί, αν οι ασθενείς παρακολουθηθούν για μεγαλύτερες περιόδους. Αντιστρόφως, περίπου στο 15% των ασθενών με ΣΚΠ, το ιστορικό αποκαλύπτει ότι το πρώτο σύμπτωμα ήταν οπισθοβολβική νευρίτιδα. Δεν είναι σαφές εάν η οπτική νευρίτιδα που συμβαίνει μεμονωμένα και δεν ακολουθείται από άλλα στοιχεία απομυελινωτικής νόσου, αποτελεί απλά περιορισμένη μορφή ΣΚΠ ή εκδήλωση άλλης νόσου, π.χ. μεταλοιμώδους εγκεφαλομυελίτιδας.

Η διπλωπία είναι, επίσης, κοινό σύμπτωμα με το οποίο εμφανίζεται η νόσος. Συνήθως οφείλεται σε προσβολή της έσω επιμήκους δεσμίδας, η οποία προκαλεί διαπυρηνική οφθαλμοπληγία, συνήθως αμφιτερόπλευρα. Η τελευταία χαρακτηρίζεται από πάρεση του έσω ορθού μυός κατά την πλάγια βλεμματική κίνηση, με συνοδό ευρύ νυσταγμό του απαγόμενου οφθαλμού (Barnes et al., 1992).

5.3 Διαταραχές νωτιαίου μυελού

Τα κινητικά και αισθητικά προβλήματα ενδέχεται να αποτελούν εκδηλώσεις μεμονωμένης βλάβης του νωτιαίου μυελού (μυελίτις). Η οξεία μυελίτιδα αποτελεί το συνήθη ορισμό μιας οξέως φλεγμονώδους

απομυελινωτικής βλάβης του νωτιαίου μυελού, που αφορά τις μακρές ανιούσες και κατιούσες οδούς του νωτιαίου μυελού και που, στις περισσότερες περιπτώσεις, αποδεικνύεται έκφραση της ΣΚΠ είτε μονοφασικού ή χρόνιου (πολυφασικού) τύπου. Η βλάβη χαρακτηρίζεται κλινικά από ταχέως εξελισσόμενη (μέσα σε μερικές ώρες ή ημέρες) συμμετρική ή ασύμμετρη παραπάρεση, επίπεδο υπαισθησίας στον κορμό, σφικτηριακές διαταραχές και αμφοτερόπλευρα σημεία Babinski.

5.4 Διαταραχές εγκεφαλικού στελέχους και παρεγκεφαλίδας

Η διπλωπία αποτελεί συχνό πρώιμο σύμπτωμα, που είναι δυνατόν να συνδυάζεται με ποικίλες διαταραχές της οφθαλμοκινητικότητας, στραβισμό, παραλύσεις του βλέμματος και, πιο χαρακτηριστικά, διαπυρηνική οφθαλμοπληγία. Είναι δυνατόν να παρατηρηθεί ζάλη, συνήθως σε συνδυασμό με άλλα συμπτώματα προσβολής του εγκεφαλικού στελέχους (διπλωπία, αιμωδία προσώπου ή δυσαρθρία). Επιπλέον, δεν είναι σπάνια η εμφάνιση της νόσου με νυσταγμό και αταξία, με ή χωρίς αδυναμία και σπαστικότητα των άκρων – σύνδρομο που υποδηλώνει την προσβολή παρεγκεφαλιδικών και φλοιονωτιαίων οδών. Η παρεγκεφαλιδική αταξία αναγνωρίζεται από την εκρηκτική και κολλώδη ομιλία, τη ρυθμική αστάθεια της κεφαλής και του κορμού, τον τελικό τρόμο των άκρων και την ασυνέργεια των εκουσίων κινήσεων και της βάδισης. Αταξική βάδιση και κορμική αταξία παρατηρούνται συχνά στα οψιμότερα στάδια της νόσου. Ενδέχεται να υπάρχει έκδηλη έλλειψη συντονισμού κινήσεων των άκρων με συνοδό παρεγκεφαλιδικό τρόμο.

6. ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΟΡΕΙΑ

Η κλινική πορεία της νόσου ποικίλλει ευρέως. Σύμφωνα με τον Lublin και συν.(1996) αναγνωρίζονται 5 βασικές μορφές της ΣΚΠ ανάλογα με την κλινική της πορεία.

6.1 Κλινικά Μεμονωμένο Σύνδρομο

Το Κλινικά Μεμονωμένο Σύνδρομο συνίσταται σε ένα μονήρες, οξύ ή υποξύ επεισόδιο προσβολής του ΚΝΣ, ενδεικτικό απομυελινωτικής αρχής, όπως η οπτική νευρίτιδα ή μεμονωμένα σύνδρομα του εγκεφαλικού στελέχους ή του νωτιαίου μυελού. Αν και χρησιμοποιείται ευρέως για να σηματοδοτήσει την πρώτη παρουσίαση μιας φλεγμονώδους απομυελινωτικής νόσου, ο όρος είναι διφορούμενος. Μπορεί να εμφανιστεί με μονοεστιακά συμπτώματα, όπου το άτομο παρουσιάζει ένα μεμονωμένο σύμπτωμα-μονοφασική παρουσίαση-, π.χ. οπτική νευρίτιδα, το οποίο προκαλείται από μία μόνο εγκεφαλική εστία από τις μακρές οδούς, το στέλεχος ή τα οπτικά νεύρα (Polman et al., 2005). Σε μικρότερο ποσοστό, πολυεστιακές ταυτόχρονες κλινικές/παρακλινικές εκδηλώσεις, που αντιπροσωπεύουν διασπορά στο χώρο, όπου το άτομο παρουσιάζει παραπάνω από ένα συμπτώματα, π.χ. οπτική νευρίτιδα συνοδευμένη από αδυναμία ενός ημιμορίου του σώματος, τα οποία προκαλούνται από εστίες σε διαφορετικά σημεία του εγκεφάλου, είναι δυνατό να είναι παρούσες, αυξάνοντας το ποσοστό μετατροπής σε κλινικά βέβαιη Σκλήρυνση Κατά Πλάκας, παρόλο που η διασπορά στο χρόνο δεν πρέπει να είναι εμφανής (Miller et al., 2008).

Εξήντα με ογδόντα τοις εκατό ασθενών που παρουσιάζουν κλινικά μεμονωμένα επεισόδια ενδεικτικά της Σκλήρυνσης Κατά Πλάκας με ορατές απεικονιστικές βλάβες στον εγκέφαλο κατά την εκδήλωση αναπτύσσουν αργότερα κλινικά βέβαιη Σκλήρυνση Κατά Πλάκας (Brex et al., 2002, Beck et al., 2003). Η παρουσία, ο αριθμός και η κατανομή των βλαβών στη μαγνητική τομογραφία κατά την έναρξη του πρώτου κλινικού συμπτώματος είναι ενδεικτικά της πορείας/εξέλιξης της νόσου (χρόνος για υποτροπή) και του βαθμού της επακόλουθης αναπηρίας (Minneboo et al., 2004, Morrisey et al., 1993, O' Riordan et al., 1998). Δυσμενείς κλινικοί προγνωστικοί δείκτες για τη μετάπτωση σε ΣΚΠ είναι η πολυσυμπτωματική προσβολή, η εμφάνιση παρεγκεφαλιδικών ή πυραμιδικών διαταραχών, η παρουσία, ο συνολικός αριθμός και η ενεργότητα των παθολογικών εστιών στη μαγνητική τομογραφία, η μεγαλύτερη ηλικία του ασθενούς και η μη πλήρης ύφεση του επεισοδίου. Από τις παρακλινικές, επίσης, εξετάσεις τα

παθολογικά προκλητά δυναμικά και η παρουσία φλεγμονής στο ΕΝΥ, με αύξηση του αριθμού των κυττάρων, παρουσία ολιγοκλονικών δεσμών και η ανάπτυξη αντισωμάτων έναντι συστατικών της μυελίνης σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο μετάπτωσης σε ΣΚΠ. Ωστόσο, στις περιπτώσεις των μονοεστιακών ή πολυεστιακών κλινικών εκδηλώσεων χωρίς ασυμπτωματικές βλάβες, η μετατροπή σε κλινικά βέβαιη ΣΚΠ είναι απίθανη αλλά δυνατή (Tintoré et al., 2006). Αντίθετα, άλλες μελέτες υποστηρίζουν ότι, ενώ οι βλάβες σχετίζονται με την πορεία της νόσου, υπάρχει μια περιορισμένη σχέση μεταξύ της συσσώρευσης των βλαβών και την επακόλουθη σωματική αναπηρία. Αυτό μπορεί να αντικατοπτρίζει παθολογική ανομοιογένεια μεταξύ των αλλοιώσεων, με διαφορετική επίδραση στην αγωγιμότητα των νεύρων και της κλινικής λειτουργίας (Dalton et al., 2004). Όπως τονίστηκε και σε προηγούμενο κεφάλαιο, κύριο χαρακτηριστικό των πρώιμων σταδίων της ΣΚΠ είναι η φλεγμονώδης συνιστώσα και λιγότερο η εκφυλιστική. Όμως, μια σειρά δεδομένων συγκλίνουν στο ότι η αξονική βλάβη συντελείται από τα αρχικά ακόμη στάδια της νόσου (Bjartmar et al., 2003). Αυτό δικαιολογεί την πρώιμη χορήγηση νοσοτροποποιητικής αγωγής, η οποία στοχεύει, κυρίως, στη φλεγμονή, αλλά κατ' επέκταση διασώζει τους άξονες.

Για να τεθεί η διάγνωση της βεβαίας ΣΚΠ απαιτείται διασπορά των βλαβών σε χώρο και χρόνο. Τα νεότερα διαγνωστικά κριτήρια (McDonald et al., 2001, Polman et al., 2005), ενσωματώνοντας τα ευρήματα της μαγνητικής τομογραφίας, επιτρέπουν δυνητικά την έγκαιρη διάγνωση των ασθενών με κλινικά μεμονωμένα σύνδρομα, καθώς δεν είναι πλέον απαραίτητα δύο κλινικά επεισόδια. Μελέτες αξιολόγησης των νεότερων διαγνωστικών κριτηρίων για την πρόβλεψη της μετατροπής σε ΣΚΠ καταδεικνύουν σημαντικά ποσοστά ευαισθησίας, ειδικότητας και ακρίβειας (Dalton et al., 2002, Tintore et al., 2003). Ωστόσο, δεν είναι σαφές ότι αυτά τα κριτήρια είναι επαρκώς ακριβή στη συγκεκριμένη ομάδα ασθενών, ώστε να ληφθούν αποφάσεις αναφορικά με νοσοτροποποιητικές θεραπείες.

6.2 Υποτροπιάζουσα-Διαλείπουσα μορφή της ΣΚΠ

Η συχνότερη μορφή της Σκλήρυνσης Κατά Πλάκας, που εμφανίζεται στο 80% των ασθενών, είναι η Υποτροπιάζουσα-Διαλείπουσα μορφή (Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis, RRMS). Τυπικά εμφανίζεται στη 2η ή 3η δεκαετία της ζωής και προσβάλλει περισσότερο τις γυναίκες σε αναλογία 2:1 σε σχέση με τους άνδρες. Χαρακτηρίζεται από περιόδους οξείας συμπτωματολογίας που ακολουθούνται από περιόδους πλήρους ή μερικής ύφεσης των συμπτωμάτων και επιστροφής στο προηγούμενο επίπεδο αναπηρίας (Noseworthy et al., 2000). Συνήθως, η νόσος ξεκινά με αισθητικές διαταραχές (παραισθησίες ή δυσαισθησίες), ετερόπλευρη οπτική νευρίτιδα, διπλωπία, μυϊκή αδυναμία άκρων, αταξία, σημείο Lhermitte, ορθοκυστικές διαταραχές. Σύνηθες σύμπτωμα είναι η κόπωση. Ορισμένοι ασθενείς παρουσιάζουν διαλείποντα στερεοτυπικά φαινόμενα, όπως παροξυσμικά άλγη ή παραισθησίες, νευραλγία τριδύμου, δυστονία άκρων. Σπάνια, μπορεί να εμφανιστούν εξωπυραμιδικά συμπτώματα (χορεία και δυσκαμψία) και συμπτώματα που υποδηλώνουν φλοιϊκή βλάβη, όπως αφασία, απραξία, επιληπτικές κρίσεις, πρώιμη άνοια. Τα προβλήματα προκύπτουν μετά από επανειλημμένες προσβολές του ΚΝΣ που οδηγούν σε προοδευτική τετραπάρεση, αισθητικές διαταραχές, σεξουαλική δυσλειτουργία, σοβαρού βαθμού αταξία, δυσαρθρία, δυσφαγία, νοητική έκπτωση, συναισθηματική αστάθεια και κατάθλιψη. Χωρίς θεραπεία περίπου το 50% των ασθενών θα χρειαστούν υποβοήθηση στη βάδιση μέσα σε δέκα χρόνια από την έναρξη της νόσου (Weinshenker et al., 1991).

Στην Υποτροπιάζουσα μορφή της νόσου υπάγεται και η *καλοήθης μορφή* (με συχνότητα 20% στο σύνολο της νόσου), η οποία χαρακτηρίζεται από ήπιες εξάρσεις και γρήγορη αποκατάσταση, με μακράς διάρκειας υφέσεις και αργή εξέλιξη της λειτουργικής ανικανότητας στη διάρκεια ετών (>15 έτη). Η καλοήθης μορφή σχετίζεται με έναρξη σε νεαρότερη ηλικία, επίπτωση μεγαλύτερη στις γυναίκες και συνηθέστερες οπτικές και αισθητικές κλινικές εκδηλώσεις.

6.3 Δευτεροπαθής Προϊούσα μορφή της ΣΚΠ

Περίπου ένα ποσοστό 40% των ασθενών με την Υποτροπιάζουσα-Διαλείπουσα μορφή της νόσου αναπτύσσουν μια προοδευτική νευροεκφυλιστική δευτεροπαθή διαταραχή που σχετίζεται με χρόνια φλεγμονή του ΚΝΣ και χαρακτηρίζεται από προϊούσα εξέλιξη της συμπτωματολογίας, με ή χωρίς αραιές υποτροπές, ελάσσονες υφέσεις και περιόδους σταθεροποίησης, γνωστή ως Δευτεροπαθής Προϊούσα μορφή της ΣΚΠ (Secondary Progressive Multiple Sclerosis, SPMS) (Confavreux et al., 2000). Η συνεχιζόμενη επιδείνωση θα πρέπει να τεκμηριώνεται σε δύο διαδοχικές νευρολογικές εκτιμήσεις, οι οποίες να απέχουν μεταξύ τους τουλάχιστον 6 μήνες.

6.4 Πρωτοπαθής Προϊούσα μορφή της ΣΚΠ

Είκοσι τοις εκατό των ασθενών πάσχουν από την Πρωτοπαθής Προϊούσα μορφή της νόσου (Primary Progressive Multiple Sclerosis, PPMS). Αυτή η μορφή χαρακτηρίζεται από προοδευτική πορεία με αραιές περιόδους σταθεροποίησης (plateaus), απουσία υποτροπών και, συχνά, από προοδευτική εγκατάσταση ενός συνδρόμου προσβολής των κάτω άκρων τύπου βλάβης ανώτερου κινητικού νευρώνα (χρόνια προοδευτική μυελοπάθεια). Προοδευτικά εγκαθίστανται τετραπάρεση, νοητική έκπτωση, έκπτωση οπτικής οξύτητας, στελεχιαία σύνδρομα, ορθοκυστικές διαταραχές και παρεγκεφαλιδικές συνδρομές (Noseworthy et al., 2000).

Οι ασθενείς που παρουσιάζουν εξαρχής προϊούσα πορεία από την αρχή της νόσου, με διακριτές περιόδους εξάρσεων, που ακολουθούνται από πλήρη ή μερική ανάνηψη, με ή χωρίς πλήρη αποκατάσταση, και συνεχιζόμενη επιδείνωση στα μεσοδιαστήματα εμφανίζουν την Προοδευτική Υποτροπιάζουσα (Progressive Relapsing, PR) μορφή της νόσου. Υποστηρίζεται ότι περίπου το 5% των ασθενών εμφανίζει τη μορφή αυτή της νόσου. Είναι φανερό ότι η εξέλιξη της Πρωτοπαθής Προϊούσας και της Προοδευτικής Υποτροπιάζουσας μορφής της νόσου προσομοιάζουν, γεγονός που αμφισβητεί την αυτόνομη ύπαρξη της τελευταίας, η οποία θεωρείται από πολλούς υπότυπος της πρώτης.

Τέλος, ένα μικρό ποσοστό των ασθενών με Σκλήρυνση Κατά Πλάκας αναπτύσσουν άτυπα πολύ επιθετική νόσο, η οποία οδηγεί σε σοβαρού βαθμού αναπηρία ή ακόμα και σε θάνατο σε χρονικό διάστημα μηνών (Bjartmar et al., 2003). Τύποι αυτής της κακοήθους μορφής της νόσου είναι η νόσος του Marburg (η οποία παρουσιάζει όλα τα τυπικά χαρακτηριστικά της χρόνιας Σκλήρυνσης Κατά Πλάκας αλλά με ταχεία εξέλιξη και εμφάνιση ιδιαίτερα καταστροφικών βλαβών), η οπτική νευρομυελίτιδα του Devic (μία νόσος με μοναδικά σημεία προσβολής τον νωτιαίο μυελό και τα οπτικά νεύρα) και η νόσος Balo (Balo's concentric sclerosis), η οποία χαρακτηρίζεται από μεγάλες απομυελινωτικές πλάκες, με παρουσία ομόκεντρων ζωνών μυελίνωσης και απομυελίνωσης (Lassmann, 2001).

7. ΔΙΑΓΝΩΣΗ – ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ

Η ποικιλομορφία των συμπτωμάτων της ΣΚΠ, η απρόβλεπτη πορεία της και η έλλειψη εξετάσεων που να θεωρούνται παθογνωμονικές για τη νόσο, καθιστούν τη διάγνωσή της δύσκολη. Ως τώρα έχουν συσταθεί 3 βασικές επιτροπές (Schumacher, 1965, Poser et al., 1983, McDonald et al., 2001) που καθόρισαν διαγνωστικά κριτήρια, τα οποία περιλαμβάνουν ένα συνδυασμό κλινικών και παρακλινικών χαρακτηριστικών.

Η επιλογή των ασθενών στην παρούσα μελέτη διεξήχθη με βάση τα κριτήρια των McDonald και συν. (2001) καθώς και τα αναθεωρημένα κριτήρια αυτών (Polman et al., 2005), για το λόγο αυτό γίνεται αναφορά παρακάτω.

Πίνακας 1: Τα κριτήρια των McDonald και συν. (2001)

Κλινική παρουσίαση	**Πρόσθετα απαιτούμενα στοιχεία για τη διάγνωση της ΣΚΠ**
≥ 2 υποτροπές, αντικειμενική κλινική ένδειξη ≥ 2 βλαβών	Ουδέν
≥ 2 υποτροπές, αντικειμενική κλινική ένδειξη μιας βλάβης	Διασπορά στο χώρο, όπως επιδεικνύεται στην MRI ή ≥ 2 βλάβες στην MRI συμβατές με ΣΚΠ & θετικό ΕΝΥ ή αναμονή επόμενης υποτροπής με διαφορετική εντόπιση
1 υποτροπή, αντικειμενική κλινική ένδειξη ≥ 2 βλαβών	Διασπορά στο χρόνο, όπως επιδεικνύεται στην MRI ή Δεύτερη κλινική υποτροπή
1 υποτροπή, αντικειμενική κλινική ένδειξη μιας βλάβης (μονοσυμπτωματική έναρξη: **Κλινικά Μεμονωμένο Σύνδρομο**)	Διασπορά στο χώρο, όπως επιδεικνύεται στην MRI ή ≥ 2 βλάβες στην MRI συμβατές με ΣΚΠ & θετικό ΕΝΥ και Διασπορά στο χρόνο, όπως επιδεικνύεται στην MRI ή Δεύτερη κλινική υποτροπή
Υποξεία νευρολογική εξελικτική πορεία που συνηγορεί για ΣΚΠ	Θετικό ΕΝΥ και Διασπορά στο χώρο, όπως επιδεικνύεται με 1) ≥ 9 T2 βλάβες στον εγκέφαλο, ή 2) ≥ 2 βλάβες στην MRI στον Ν.Μ. ή 3) 4-8 βλάβες εγκεφάλου + μία βλάβη Ν.Μ. ή Παθολογικά οπτικά προκλητά δυναμικά μαζί με 4-8 βλάβες εγκεφάλου, ή με < 4 βλάβες εγκεφάλου & μια βλάβη Ν.Μ. και Διασπορά στο χρόνο, όπως επιδεικνύεται στην MRI ή Προοδευτική επιδείνωση για 1 έτος

Πρόσφατα, αναθεωρήθηκαν μερικώς τα διαγνωστικά κριτήρια της νόσου από τους Polman CH. και συν. (2005).

Πίνακας 2: Τα αναθεωρημένα διαγνωστικά κριτήρια των McDonald και συν. (2005)

Κλινική Παρουσίαση	**Πρόσθετα απαιτούμενα στοιχεία για τη διάγνωση της ΣΚΠ**
≥2 υποτροπές, αντικειμενική κλινική ένδειξη ≥2 βλαβών	Ουδέν
≥2 υποτροπές, αντικειμενική κλινική ένδειξη μιας βλάβης	Διασπορά στο χώρο, όπως επιδεικνύεται στην MRI ή ≥2 βλάβες στην MRI συμβατές με ΣΚΠ & θετικό ΕΝΥ ή αναμονή επόμενης υποτροπής με διαφορετική εντόπιση
1 υποτροπή, αντικειμενική κλινική ένδειξη ≥2 βλαβών	Διασπορά στο χρόνο, όπως επιδεικνύεται στην MRI ή Δεύτερη κλινική υποτροπή
1 υποτροπή, αντικειμενική κλινική ένδειξη μιας βλάβης (μονοσυμπτωματική έναρξη: **Κλινικά Μεμονωμένο Σύνδρομο**)	Διασπορά στο χώρο, όπως επιδεικνύεται στην MRI ή ≥2 βλάβες στην MRI συμβατές με ΣΚΠ & θετικό ΕΝΥ και Διασπορά στο χρόνο, όπως επιδεικνύεται στην MRI ή Δεύτερη κλινική υποτροπή
Υποξεία νευρολογική εξελικτική πορεία που συνηγορεί για ΣΚΠ	Προϊούσα πορεία νόσου για 1 έτος (αναδρομικώς είτε προοπτικώς καθοριζόμενη) και δύο από τα ακόλουθα: • θετική MRI εγκεφάλου (9 T2 βλάβες είτε ≥4 βλάβες με παθολογικά VEP • θετική MRI ΝΜ (2 εστιακές T2 βλάβες) • θετικό ΕΝΥ (παρουσία ολογοκλωνικών ζωνών ανιχνεύσιμες με ισοηλεκρική εστίαση, ή αυξημένου IgG

Η ***διασπορά στον χώρο***, όπως προκύπτει από την MRI, πρέπει να πληρεί τρία από τα τέσσερα ακόλουθα κριτήρια:

1) Μία εστία που προσλαμβάνει παραμαγνητική ουσία ή ≥ εννέα υπέρπυκνες εστίες (T2 MRI εστίες), αν δεν υπάρχει εστία που προσλαμβάνει παραμαγνητική ουσία,

2) Μία τουλάχιστον υποσκηνίδια εστία,

3) Μία τουλάχιστον υποφλοιική εστία,

4) Τρεις τουλάχιστον περικοιλιακές εστίες.

Οι εστίες πρέπει να είναι τουλάχιστον 3 cm.

Μία εστία στο Ν.Μ. θεωρείται ισοδύναμη με μία υποσκηνιδιακή εγκεφαλική εστία.

Η ***διασπορά στο χρόνο***, όπως προκύπτει από την MRI πρέπει να ισχύει τουλάχιστον ένα από τα ακόλουθα:

1) Παρουσία μίας εστίας, που προσλαμβάνει σκιαστικό, τουλάχιστον τρεις μήνες μετά την έναρξη της αρχικής κλινικής προσβολής (εφόσον αυτή δεν αφορά θέση που σχετίζεται με την αρχική προσβολή),

2) Παρουσία μιας νέας T2 εστίας, εφόσον αυτή εμφανίζεται σε οποιοδήποτε χρονικό διάστημα ≥ 30 ημέρες μετά το αρχικό κλινικό επεισόδιο.

Παρόμοια κλινική εικόνα με την ΣΚΠ παρατηρούνται και σε άλλα νοσήματα. Για τον λόγο αυτό καθορίστηκαν κάποια κλινικά και παρακλινικά χαρακτηριστικά που θέτουν την υπόνοια κάποιου άλλου νοσήματος εκτός της Σκλήρυνσης Κατά Πλάκας, τα οποία είναι τα ακόλουθα (Rudick et al., 1986):

- όχι υποτροπές
- όχι συμμετοχή του οπτικού νεύρου ή της οπτικής κινητικότητας στην πορεία του χρόνου
- όχι αισθητικά συμπτώματα ή ευρήματα
- όχι κυστικές διαταραχές
- επαναλαμβανόμενες υποτροπές πάντα στο ίδιο σημείο του Κ.Ν.Σ.
- ασθενής <16 ή >50 ετών
- συνακόλουθη ψυχιατρική νόσος
- φυσιολογικό ΕΝΥ
- πρωτεΐνη >100 mg/dl
- αριθμός κυττάρων >50/Ml
- φυσιολογική ή άτυπη MRI

Η παρουσία κάποιων σημείων από τα παραπάνω δεν αποκλείει την πιθανότητα της νόσου, απλώς επισημαίνει την αναγκαιότητα περισσότερων εκτιμήσεων προκειμένου να καθοριστεί η τελική διάγνωση.

8. ΤΟ ΜΝΗΜΟΝΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

Καθώς η παρούσα μελέτη επικεντρώνεται στον έλεγχο γνωσιακών λειτουργιών και, συγκεκριμένα, της μνήμης και των επιτελικών ικανοτήτων, κρίθηκε, αρχικά, σκόπιμο να παρατεθούν ορισμένες βασικές αρχές του μνημονικού και επιτελικού συστήματος, καθώς και των εγκεφαλικών λειτουργιών που διέπουν τις λειτουργίες αυτές.

Η μνήμη αποτελεί ένα σύνθετο σύστημα το οποίο αναφέρεται στη λειτουργία ή στο σύνολο των επιμέρους διεργασιών που την απαρτίζουν, στις δομές και τις διεργασίες του εγκεφάλου που διεκπεραιώνουν τη λειτουργία αυτή και στους νευρωνικούς κώδικες ή ίχνη ή αποτυπώματα τα οποία, όταν ενεργοποιούνται, προκαλούν συγκεκριμένες μνημονικές εμπειρίες. Οι κώδικες και οι εμπειρίες εκλαμβάνονται ως «περιεχόμενα» του μνημονικού συστήματος. Κάθε λειτουργία (πχ. η *ενεργός μνήμη*), αλλά και οι διεργασίες που τη συναπαρτίζουν (π.χ. η *κωδίκευση* και η *ανάκληση*), νοείται ως σύνολο αλγορίθμων που είναι απαραίτητα για την παραγωγή συγκεκριμένων αναμνήσεων, ενδεικτικών της κάθε λειτουργίας. Η μνήμη διακρίνεται σε δύο μνημονικά συστήματα, κάθε ένα με τις λειτουργίες του και τους εγκεφαλικούς μηχανισμούς του: το ***πρωτογενές*** (primary memory) και το ***δευτερογενές*** μνημονικό σύστημα (secondary memory).

8.1 Το σύστημα της πρωτογενούς μνήμης

Η πρωτογενής μνήμη περιλαμβάνει την πρόσληψη των πληροφοριών, την κωδίκευσή τους για την προσωρινή διατήρησή τους, τον νοητικό τους χειρισμό και την ανάκληση ή επαναφορά τους στη συνείδηση.

Το σύστημα της πρωτογενούς μνήμης περιλαμβάνει δύο βασικές λειτουργίες, τη ***βραχυπρόθεσμη*** ή ***άμεση μνήμη*** (short term ή immediate memory) και την ***ενεργό μνήμη*** (working memory). Η διαφορά των δύο λειτουργιών σπανίως διατυπώνεται σαφώς και, συνήθως, βασίζεται σε έναν από τους εξής παράγοντες: Πρώτον, στον τύπο των επιμέρους διεργασιών που τις απαρτίζουν και, δεύτερον, στο μέγεθος της προσπάθειας που απαιτεί η κάθε μία. Συγκεκριμένα, η *βραχυπρόθεσμη* ή *άμεση μνήμη* περιλαμβάνει τις διεργασίες της αυτόματης, αβίαστης ή κατά σύμπτωση κωδίκευσης, της

νοητής επανάληψης (ή ανακύκλωσης) (rehearsal) και της συγκράτησης (ή συντήρησης) (holding) των κωδικευμένων εμπειριών καθώς, επίσης, και της ανάκλησης, μέσα σε ένα πλαίσιο παθητικής διατήρησης των περιεχομένων της συνείδησης. Η *ενεργός μνήμη* συνεπάγεται τις διεργασίες της εσκεμμένης και ενίοτε κοπιώδους κωδίκευσης, επανάληψης και ανάκλησης μέσω μεθοδεύσεων και στρατηγικών, τα οποία ενέχουν και πρόσθετες διεργασίες. Επίσης, περιλαμβάνει τις οποιεσδήποτε διεργασίες με τις οποίες γίνεται η επεξεργασία των τρεχουσών εμπειριών, δηλαδή, των εμπειριών που απαρτίζουν το περιεχόμενο της συνείδησης (Linden, 2007).

Σύμφωνα με το θεωρητικό μοντέλο των Baddeley και Hitch (1974), η *ενεργός μνήμη* αποτελεί ένα μνημονικό σύστημα με σύνθετη δομή. Περιλαμβάνει τον Κεντρικό Επεξεργαστή (Central Processor), ένα σύστημα ελέγχου και προσοχής περιορισμένης χωρητικότητας, το οποίο συντονίζει την ενεργό μνήμη και ελέγχει τη ροή των πληροφοριών από και προς τα δύο βοηθητικά συστήματα από τα οποία υποστηρίζεται: το φωνολογικό κύκλωμα (phonological loop) ή αρθρωτικό κύκλωμα (articulatory loop) και την οπτικο-χωρική πλάκα εγγραφής (visuo-spatial sketchpad), που χρησιμεύουν στην προσωρινή αποθήκευση και επεξεργασία φωνολογικών και οπτικοχωρικών πληροφοριών, αντίστοιχα (Baddeley et al.,1996).

8.1.1 Επιμέρους διεργασίες της πρωτογενούς μνήμης

Οι κοινές διεργασίες της πρωτογενούς μνήμης, η ***κωδίκευση*** (encoding) και η ***συγκράτηση*** ή ***συντήρηση*** ή ***διατήρηση*** (maintenance/holding) των πληροφοριών, καθώς και η ***ανάκληση*** αναμνήσεων, παράγουν το πολύπτυχο των εμπειριών, μια βιωματική ενότητα (σ' αυτό που βιώνει το κάθε άτομο «τώρα»). Κατά τη διεργασία της κωδίκευσης, το εισιόν παίρνει εκείνη τη μορφή, με την οποία το μνημονικό σύστημα είναι δυνατό να το συγκρατήσει και να το χειριστεί. Μέσω της συγκράτησης, οι διαδοχικές εμπειρίες, χωρίς ιδιαίτερη προσπάθεια, διατηρούνται για διάστημα που αρκεί για τη ***συγχώνευσή*** (merging) τους σε μια βιωματική ενότητα, επιτρέποντας με αυτό τον τρόπο να προκύψει στην ολότητά του το νόημα και η σημασία του βιώματος (Παπανικολάου, 2007). Το χρονικό αυτό διάστημα έχει ονομαστεί *ανάπτυγμα κατανόησης* (span of

apprehension). Επειδή το ανάπτυγμα αυτό ή, διαφορετικά, *άμεσο μνημονικό πεδίο* (immediate memory span) κυμαίνεται ανάλογα με την ικανότητα και την προσπάθεια συγκέντρωσης της προσοχής του κάθε ατόμου, καθώς και την εξάσκηση, οι κατά καιρούς εκτιμήσεις του μεγέθους και των ορίων του διαφέρουν ευρέως. Λιγότερο διαφέρουν οι διάφορες εκτιμήσεις του αριθμού των διακριτών ερεθισμάτων (και αντίστοιχων εμπειριών) είτε αυτά είναι λέξεις, αριθμοί είτε ονόματα, των οποίων ο αριθμός φαίνεται να κυμαίνεται από περίπου πέντε έως εννέα – ο αριθμός «επτά συν ή πλην δύο» του Miller (Miller, 1956). Θα πρέπει να σημειωθεί ότι, σύμφωνα με τον Miller, η περιορισμένη ικανότητα του άμεσου μνημονικού πεδίου καθορίζεται όχι από τον αριθμό των διακριτών ερεθισμάτων, αλλά από τον αριθμό των συνόλων που έχουν νόημα.

Η ***συγχώνευση***, η ***ομαδοποίηση*** (chunking) και η ***επιλεκτική προσοχή***, διεργασίες της πρωτογενούς μνήμης, πραγματοποιούν τη σύμπτυξη ενός δυνάμει απεριόριστου αριθμού ερεθισμάτων και εμπειριών σε μια μόνο βιωματική ενότητα. Η ***επανάληψη*** ή ***ανακύκλωση***, μια πρόσθετη διεργασία του συστήματος της πρωτογενούς μνήμης, είτε αυθόρμητη και αυτόματη είτε εσκεμμένη και κοπιώδης, συμβάλλει και αυτή στην παράταση του βιωματικού παρόντος, όχι όμως μέσω σύμπτυξης των επιμέρους στοιχείων του αλλά μέσω ανανέωσής του με ενεργό επαναφορά των στοιχείων στο προσκήνιο της επίγνωσης.

Η διεργασία της ***ανάκλησης*** αφορά την ενεργοποίηση των αποθηκευμένων νευρωνικών αποτυπωμάτων, γι' αυτό και πολλές φορές εκλαμβάνεται ως διεργασία της δευτερογενούς μνήμης. Ωστόσο, αυτή η πρακτική είναι μάλλον αδόκιμη, δεδομένου ότι η ανάκληση, η ενεργοποίηση των νευρωνικών αποτυπωμάτων, συνεπώς η αναβίωση της αντίστοιχης μνημονικής εμπειρίας, συμβαίνουν στο παρόν. Η ανάκληση των αναμνήσεων επιτυγχάνεται ποικιλοτρόπως, μέσω ποικίλων επιμέρους διεργασιών ανάκλησης. Οι διεργασίες αυτές μπορούν να ταξινομηθούν βάσει του βαθμού επικέντρωσης της προσοχής και του βαθμού προσπάθειας που απαιτούν ή συνεπάγονται. Ελάχιστη προσπάθεια απαιτείται για τη διεργασία της *αναγνώρισης* (recognition), όπου μια παραλλαγή γίνεται αντιληπτή προκαλώντας το αίσθημα της ***αναγνώρισης*** ή της ***αυθόρμητης ανάκλησης*** (spontaneous recall) βιωμάτων ή γεγονότων ή άδηλων

αναμνήσεων. Έπονται σε βαθμό δυσκολίας οι διεργασίες της ***ανάκλησης μετ' ενδείξεων*** (cued recall), όπου μια σκέψη ή μια εμπειρία συνυφασμένα ποικιλοτρόπως με κάποιο επεισόδιο διευκολύνουν την ανάκλησή του (Cowan, 2008).

8.1.2 Εγκεφαλικοί μηχανισμοί που εμπλέκονται με τις διεργασίες της πρωτογενούς μνήμης

Το σύστημα της πρωτογενούς μνήμης, όπως αναφέρθηκε σε προηγούμενο κεφάλαιο, αποτελείται από δύο βασικές λειτουργίες: τη *βραχυπρόθεσμη* και την *ενεργό* μνήμη. Η διαφορά μεταξύ των δύο έγκειται στο ότι η πρώτη εμπεριέχει τις διεργασίες της αυτόματης κωδίκευσης, συγκράτησης και ανάκλησης, ενώ η δεύτερη εμπεριέχει τις διεργασίες της επιλεκτικής προσοχής, της διατήρησης και της επεξεργασίας των μνημονικών ιχνών που καθιστούν την κωδίκευση και την ανάκληση εσκεμμένες και κοπιώδεις. Οι εγκεφαλικοί μηχανισμοί των διεργασιών αυτών περιγράφονται παρακάτω:

- ***Εγκεφαλικές δομές που μετέχουν στην κωδίκευση***

Η αποθήκευση των μνημονικών ιχνών που αντιπροσωπεύουν εμπειρίες χρειάζεται τις συνειρμικές περιοχές του φλοιού των εγκεφαλικών ημισφαιρίων. Συγκεκριμένα, βλάβες στις οπίσθιες συνειρμικές περιοχές προκαλούν έκπτωση της πρωτογενούς μνήμης, διότι διαταράσσουν την αρχική κωδίκευση των μνημονικών ιχνών. Ωστόσο, η επιλογή, η επεξεργασία και η προσωρινή διατήρηση των εμπειριών αυτών στη συνείδηση φαίνεται να απαιτεί τη συμμετοχή και του προμετωπιαίου φλοιού (Petrides, 2000). Πιο συγκεκριμένα, φαίνεται ότι στις διεργασίες της εσκεμμένης κωδίκευσης μετέχουν πολλαπλές περιοχές του προμετωπιαίου φλοιού. Η κογχομετωπιαία περιοχή 10 κατά Brodmann και οι έσω μετωπιαίες περιοχές παίζουν σημαντικό ρόλο στην κατεύθυνση και διατήρηση της προσοχής προς τα εξωτερικά ερεθίσματα ή τις επανενεργοποιημένες αναμνήσεις (Knight, 1984).

- ***Εγκεφαλικές δομές που μετέχουν στην ανάκληση***

Η ανάκληση των μνημονικών ιχνών συνεπάγεται τη μεταφορά γεγονότων του παρελθόντος στο παρόν. Δεδομένου ότι η ανάκληση δρα στο παρόν, θεωρείται διεργασία της πρωτογενούς μνήμης, παρόλο που οι πληροφορίες ανακαλούνται από τη δευτερογενή μνήμη. Η ανάκληση είναι είτε αβίαστη και αυτόματη είτε εσκεμμένη και κοπιώδης, βοηθούμενη από στρατηγικές. Σε κάθε περίπτωση συνεπάγεται την ενεργοποίηση των συνειρμικών περιοχών, όπου θεωρείται ότι αποθηκεύονται τα μνημονικά ίχνη. Επιπλέον, η ανάκληση απαιτεί την ενεργοποίηση και των προμετωπιαίων περιοχών, ιδιαίτερα όταν απαιτεί προσπάθεια. Συγκεκριμένα, ο κάτω-έξω προμετωπιαίος φλοιός και οι περιοχές του κροταφικού λοβού παίζουν σημαντικό ρόλο στην ανάκληση αποθηκευμένων αναμνήσεων. Η μέση ραχιαία-έξω περιοχή του προμετωπιαίου φλοιού φαίνεται ότι είναι μια εξειδικευμένη περιοχή στην οποία διατηρούνται οι προς επεξεργασία πληροφορίες. Τέλος, η μέση κοιλιακή-έξω προμετωπαία περιοχή είναι κρίσιμη για την κοπιώδη ανάκληση, δηλαδή την ανάκληση που αρχίζει με συνειδητή προσπάθεια και κατευθύνεται από τις προθέσεις του ατόμου (Jolles et al., 2011).

8.2 Το σύστημα της δευτερογενούς μνήμης

Η διαδικασία μετασχηματισμού της πρωτογενούς μνήμης σε έναν διαφορετικό κώδικα για την πιο μακρόχρονη διατήρηση των μνημονικών ιχνών ή την αποθήκευσή τους αποτελεί διεργασία της δευτερογενούς μνήμης. Συγκεκριμένα, οι επιμέρους διεργασίες της δευτερογενούς μνήμης παρουσιάζονται παρακάτω:

8.2.1 Επιμέρους διεργασίες της δευτερογενούς μνήμης

Η διαδικασία κατά την οποία οι τρέχουσες εμπειρίες παύουν να υφίστανται σε επίπεδο επίγνωσης και είτε εκλείπουν οριστικά είτε διασώζονται τα ίχνη τους αναφέρεται στο σύστημα της δευτερογενούς μνήμης. Αποτελείται, αρχικά, από τη διεργασία της ***παγίωσης*** (consolidation), κατά την οποία επιτελείται η μετατροπή των

νευροφυσιολογικών συμβάντων, που αντιστοιχούν στις εμπειρίες, σε μορφή πρόσφορη για τη διατήρηση και την εύκολη επανεργοποίησή τους μετά την αρχική κωδίκευσή τους, καθώς και η σταδιακή ενίσχυση αυτών των νευρωνικών αποτυπωμάτων, καθιστώντας τα με αυτό τον τρόπο ανθεκτικά στη λήθη (Miller et al., 1986, Cowan, 2008). Εκτός από την λειτουργία της παγίωσης, έχει προταθεί μια πρόσθετη λειτουργία αποθήκευσης για τη μακρόχρονη συντήρηση και διαφύλαξη των μνημονικών αποτυπωμάτων, η ***μακρόχρονη ενδυνάμωση*** (long-term potentiation) (Hebb, 1949). Τέλος, μέσω ενός συνόλου διεργασιών ***αποθήκευσης*** (storage), τα μνημονικά ίχνη διατηρούνται σε λανθάνουσα κατάσταση και σε μορφή κατάλληλη για μετέπειτα ανάκληση. Τα μνημονικά αποτυπώματα δεν είναι αναλλοίωτα και υφίστανται εξασθένηση και/ή μετασχηματισμό είτε αφ' εαυτών είτε μέσω παρεμβολής νεοσχηματισθέντων αποτυπωμάτων.

Τα μνημονικά φαινόμενα εντάσσονται σε δύο ευρείες ομάδες. Στην μία ανήκουν αυτά για τα οποία το άτομο έχει ή μπορεί να έχει επίγνωση και συνιστούν τις *έκδηλες* ή *δηλωτικές αναμνήσεις* (explicit ή declarative memories). Κατά τον Schachter (1987), η *έκδηλη μνήμη* είναι η συνειδητή ανάμνηση των πρόσφατα παρουσιασθέντων πληροφοριών, έτσι όπως εκφράζεται από μεθόδους της ελεύθερης ανάκλησης, της ανάκλησης με σήματα και της αναγνώρισης. Με την περαιτέρω χρήση τους πολλές αυτοματοποιούνται σταδιακά, απαιτώντας, έτσι, όλο και λιγότερη συνειδητή προσπάθεια για να ανακληθούν και να χρησιμοποιηθούν. Στην άλλη κατηγορία ανήκουν στοιχεία των οποίων την παρουσία ή την απουσία το άτομο μπορεί απλώς να συμπεράνει και συνιστούν τις *άδηλες* ή *μη δηλωτικές αναμνήσεις* (implicit ή non-declarative memories). Η *άδηλη μνήμη* αποκαλύπτεται όταν οι προηγούμενες εμπειρίες διευκολύνουν την επίδοση σε ένα έργο το οποίο δεν απαιτεί συνειδητή ή σκόπιμη ανάμνηση αυτών των εμπειριών. Οι άδηλες αναμνήσεις, ακόμη και όταν ανακαλούνται και χρησιμοποιούνται, παραμένουν κατά κανόνα μη συνειδητές, παρόλο που κατά τη διαμόρφωσή τους ενδέχεται να υπήρξαν συνειδητές.

Οι έκδηλες αναμνήσεις κατατάσσονται σε δύο βασικές κατηγορίες: η μία κατηγορία απαρτίζεται από *αναμνήσεις βιωμάτων* και ονομάζεται *επεισοδιακή μνήμη* (ή *βιωματική μνήμη*) (episodic memory). Επηρεάζεται από το βαθμό της προσοχής και της οργάνωσης που δείχνει το άτομο

προκειμένου να κωδικεύσει και να αποθηκεύσει τις νέες πληροφορίες. Ο άλλος τύπος της έκδηλης μνήμης απαρτίζεται από *γνώσεις* και πληροφορίες που το άτομο κατέχει για τα αντικείμενα, τα γεγονότα και τις έννοιες και καλείται *σημασιολογική μνήμη* (semantic memory) (Baddeley et al., 1998).

8.2.2 Εγκεφαλικοί μηχανισμοί που εμπλέκονται με τις διεργασίες της δευτερογενούς μνήμης

Κατά τη διεργασία της δευτερογενούς μνήμης, οι πληροφορίες εκπίπτουν από τη συνείδηση και τα αντίστοιχά τους νευρωνικά αποτυπώματα υφίστανται αλλαγές, οι οποίες οδηγούν στη μακρόχρονη διατήρησή τους. Για την ερμηνεία του μηχανισμού της μακρόχρονης αποθήκευσης και της παγίωσης των μνημονικών ιχνών έχουν προταθεί ποικίλες διεργασίες, κατά τις οποίες υπάρχει συμφωνία ως προς τις δομές που εμπλέκονται και διαφοροποίηση ως προς το ρόλο που αποδίδεται σε αυτές. Συγκεκριμένα, οι περισσότερες θεωρίες συνηγορούν υπέρ της εμπλοκής της έσω μοίρας του κροταφικού λοβού, η οποία περιλαμβάνει τον ιππόκαμπο και τον ενδορρινικό φλοιό, καθώς και άλλες περιοχές του μεταιχμιακού συστήματος (Eichenbaum & Cohen et al., 2001, Zola-Morgan & Squire et al., 1994).

- ***Εγκεφαλικές δομές που μετέχουν στην παγίωση και τη μακρόχρονη αποθήκευση των μνημονικών ιχνών***

Κατά τη διαδικασία της παγίωσης, τα μνημονικά ίχνη καθίστανται ανθεκτικά στη λήθη και είναι διαθέσιμα για επανενεργοποίηση μετά από κάποιο χρονικό διάστημα, ύστερα από την αρχική κωδίκευσή τους. Ο ρόλος του ιπποκάμπου στα **αρχικά**, τουλάχιστον, **στάδια** της παγίωσης (Dash et al., 2004) και ο ρόλος του νεοφλοιού στην αποθήκευση των μνημονικών ιχνών αποτελούν στοιχείο σύγκλισης για διάφορες θεωρίες αναφορικά με την ερμηνεία της διεργασίας της παγίωσης και της αποθήκευσης (Nadel & Moscovitch, 1997).

Επιπλέον, διάφορες δομές του μεταιχμιακού σύστηματος θα μπορούσε να θεωρηθεί ότι εμπλέκονται στην διαδικασία της παγίωσης. Συγκεκριμένα, το μεταιχμιακό σύστημα διαιρείται σε τρεις κύριους τομείς:

τον έσω κροταφικό τομέα, ο οποίος αποτελείται από τον περιρινικό, τον ενδορινικό και τον παραϊπποκάμπειο φλοιό, τον ιππόκαμπο και την αμυγδαλή· τον διεγκεφαλικό τομέα, ο οποίος περιλαμβάνει τον πρόσθιο και τον ραχιαίο έσω πυρήνα του θαλάμου και τα μαστία· και, τέλος, τον τομέα της βασικής μοίρας του πρόσθιου εγκεφάλου, ο οποίος περιλαμβάνει τους πυρήνες του διαφράγματος, τους πυρήνες της διαγώνιας ταινίας και τον βασικό πυρήνα Meynert (Παπανικολάου, 2007). Οι διάφορες δομές του μεταιχμιακού συστήματος διασυνδέονται μέσω δεματίων ινών, τα κυριότερα από τα οποία είναι η ψαλίδα, η μαστιοθαλαμική δεσμίδα και το προσαγώγιο. Ο ρόλος κάθε μίας από τις δομές αυτές στην παγίωση συμπεραίνεται από την επίδραση βλαβών σε αυτές και συγκεκριμένα από τον βαθμό στο οποίο διατηρείται μετά τη βλάβη η ικανότητα ανάκλησης (μέσω διεργασίας είτε της κοπιώδους ανάκλησης είτε της αυτόματης αναγνώρισης) αναμνήσεων που αποκτήθηκαν σε διαφορετικές χρονικές περιόδους πριν την εμφάνιση της αμνησίας. Η καταστροφή του ιπποκάμπου, με ή χωρίς καταστροφή της έσω κροταφικής περιοχής που τον περιβάλλει, του πρόσθιου θαλάμου και της βασικής μοίρας του πρόσθιου εγκεφάλου είναι γνωστό ότι προκαλεί χρονικά οπισθόδρομη αμνησία για αναμνήσεις βιωμάτων και γνώσεις (Manns et al., 2003, van der Werf et al., 2003).

Θεωρείται ότι η μακρόχρονη αποθήκευση των μνημονικών ιχνών λαμβάνει χώρα στις συνειρμικές περιοχές του φλοιού, χωρίς ωστόσο να είναι γνωστό ποια ανατομική μορφή προσλαμβάνει.

9. ΕΠΙΤΕΛΙΚΕΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΕΣ

Οι ***επιτελικές λειτουργίες*** (ή *εκτελεστικές*) (executive functions) αποτελούν ένα σύνολο αλληλοσχετιζόμενων ικανοτήτων υπεύθυνων για την ενεργό επίλυση προβλημάτων και την εμπρόθετη, προσανατολισμένη σε έναν στόχο συμπεριφορά. Στο ευρύ φάσμα που καλύπτουν αυτές οι ικανότητες περιλαμβάνονται η επαγωγική σκέψη, η έναρξη και αναστολή μιας συμπεριφοράς, η διαμόρφωση στόχων, ο σχεδιασμός, η οργάνωση και η αλλαγή στρατηγικών επίλυσης προβλημάτων, η μνημονική συγκράτηση

πληροφοριών, ο έλεγχος των συναισθηματικών αποκρίσεων και της συμπεριφοράς, καθώς και η ενεργός μνήμη (Lezak, 1993).

Πιο συγκεκριμένα, ο όρος *επιτελικές* αναφέρεται σε δύο μεγάλες ομάδες λειτουργιών και ικανοτήτων. Στην πρώτη ομάδα ανήκουν λειτουργίες που σχετίζονται με την ***ικανότητα σχεδιασμού και αποτελεσματικής διεκπεραίωσης δραστηριοτήτων*** είτε άμεσα είτε προγραμματισμένων για το μέλλον. Επίκτητα ή αναπτυξιακά ελλείμματα σ' αυτή την κατηγορία εκδηλώνονται, μεταξύ άλλων, με δυσκολία στη διαμόρφωση νοητικών σχεδίων, στην αξιολόγηση εναλλακτικών σχεδίων δράσης, απουσία αφηρημένης σκέψης, φαινομενική έλλειψη συγκεκριμένων στόχων και επιδιώξεων για το μέλλον, αλλά και μειωμένη αναστολή συμπεριφορών που έχουν εμφανώς δυσχερή αποτελέσματα ή παραβιάζουν τους κανόνες κοινωνικής συμπεριφοράς.

Μια δεύτερη κατηγορία λειτουργιών αφορούν ***την ευκολία με την οποία το άτομο θέτει σε ενέργεια ένα ήδη διαμορφωμένο ή εξωτερικά υποδεικνυόμενο σχέδιο δράσης αγνοώντας εναλλακτικούς τρόπους δράσης*** (που πιθανώς φαίνονται πιο "φυσικοί" ή εύκολοι), παρεμβαλλόμενα ερεθίσματα, επιθυμίες κλπ. που δεν έχουν σχέση με το υπό εκτέλεση έργο (Toplak et al., 2010). Επίκτητα ή αναπτυξιακά ελλείμματα σε αυτή τη λειτουργία εκδηλώνονται με εύκολη διάσπαση της προσοχής, δυσκολία στην ανάληψη πρωτοβουλιών, δυσκολία στη τήρηση μιας προκαθορισμένης ή προαποφασισμένης στρατηγικής επεξεργασίας και αντίδρασης σε εξωτερικά ερεθίσματα, έλλειψη υπομονής και παρορμητικότητα, και ανεπαρκή ανταπόκριση σε νέες συνθήκες, μεταξύ άλλων (Denckla, 1996).

Οι επιτελικές λειτουργίες σχετίζονται με ανώτερες γνωσιακές λειτουργίες και διαφοροποιούνται από γνωσιακές λειτουργίες, όπως είναι η γλώσσα, οι οπτικοχωρικές ικανότητες και η μακρόχρονη μνήμη. Επίσης, φαίνεται πως επηρεάζουν όλες τις πτυχές της συμπεριφοράς (Lezak, 1993).

Η πορεία ανάπτυξης των επιτελικών λειτουργιών είναι παράλληλη με την νευρο-ανάπτυξη των προμετωπιαίων εγκεφαλικών περιοχών. Οι ερευνητές φαίνεται πλέον να συμφωνούν πως τη νευρολογική βάση των επιτελικών λειτουργιών αποτελεί το εμπρόσθιο τμήμα του εγκεφάλου και, ειδικότερα, ο προμετωπιαίος φλοιός, καθώς και οι συνδέσεις του με παρακείμενες περιοχές (Godefroy, 2003, Dawson & Guare, 2004). Ωστόσο,

το να θεωρηθεί ότι οι επιτελικές λειτουργίες εδράζονται αποκλειστικά στον προμετωπιαίο φλοιό θα ήταν υπεραπλουστευμένο, καθώς πρόσφατα ευρήματα νευροαπεικόνισης εμπλέκουν και άλλες εγκεφαλικές περιοχές, όπως βασικά γάγγλια, θάλαμος και μεσεγκέφαλος (Pliszka, 2002).

9.1 Προσδιορισμός επιτελικών λειτουργιών που μελετώνται εύκολα με γνωσιακά έργα

- ***Αναστολή Απόκρισης (Inhibition task)***

Η ικανότητα αναστολής μιας απόκρισης ορίζεται ως η παρακράτηση ή η καταστολή της προσοχής ή των αντιδράσεων, όταν παρεμβάλλονται ερεθίσματα άσχετα ή μη στοχοκατευθυνόμενα (Enticott et al., 2006, Friedman et al., 2004). Διακρίνονται διάφοροι τύποι αναστολής, όπως η εκτελεστική ή επιτελική αναστολή (executive inhibition), η εμπρόθετη ή κινητήριος αναστολή (motivational inhibition) και η αναστολή μιας αυτοματοποιημένης διεργασίας προσοχής (automatic attentional inhibition processes) (Nigg, 2000).

Συγκεκριμένα, η εκτελεστική ή επιτελικού τύπου αναστολή ορίζεται ως «η διαδικασία για σκόπιμο έλεγχο ή καταστολή μιας αντίδρασης για την εξυπηρέτηση ανώτερων εντολών ή μακροπρόθεσμων στόχων» (Nigg, 2000) και αξιολογείται με ψυχομετρικές δοκιμασίες, όπως η δοκιμασία “Stroop” (Strauss et al., 2005, Stroop, 1935) και οι δοκιμασίες τύπου “stop” (Logan, 1994, Logan & Cowan, 1984, Schachar & Logan, 1990). Για παράδειγμα, σύμφωνα με τη δοκιμασία Stroop, οι συμμετέχοντες χρειάζονται περισσότερο χρόνο να κατονομάσουν το χρώμα του μελανιού με το οποίο είναι τυπωμένη μια λέξη που κατονομάζει κάποιο χρώμα (δηλαδή, να ονομάσει το χρώμα κόκκινο, όταν το χρώμα «μπλέ» είναι τυπωμένο με κόκκινο μελάνι). Η επίδραση της δοκιμασίας “Stroop” έχει χρησιμοποιηθεί ως δείκτης ελέγχου του φαινομένου της παρεμβολής, η οποία αποτελεί μια μορφή αναστολής (Nigg, 2000). Επιπλέον, η δοκιμασία “Stop-signal reaction time” (SSRT), χρησιμοποιείται ως μέτρηση της ικανότητας αναστολής μιας επικρατούσης συμπεριφοράς. Σύμφωνα με την παραπάνω δοκιμασία, το κυρίαρχο ή συχνότερο ερέθισμα αποτελεί ένα σήμα απόκρισης που απαιτεί από το υποκείμενο να αποκριθεί μέσα σε ορισμένο

χρονικό πλαίσιο, οργανώνοντας με αυτό τον τρόπο μια επικρατέστερη τάση απάντησης. Ένα λιγότερο συχνό σήμα μη απόκρισης (stop signal) καθοδηγεί τα υποκείμενα να αναστείλουν την μαθημένη συμπεριφορά απόκρισης. Η κύρια μέτρηση της δοκιμασίας "Stop-signal" αποτελεί ο χρόνος αντίδρασης σε ένα σήμα μη απόκρισης, το οποίο υποδεικνύει την αναστολή μιας ήδη μαθημένης συμπεριφοράς.

Η εμπρόθετη ή κινητήριος αναστολή περιλαμβάνει απόκριση σε τιμωρητικά συνθήματα (cues) και η αυτόματη αναστολή περιλαμβάνει καταστολή προσφάτως ιδωμένων ερεθισμάτων και ερεθισμάτων που βρίσκονται σε σημεία του χώρου εκτός της εστίας της προσοχής (Nigg, 2000).

- ***Εναλλαγή στρατηγικής (Set-shifting)***

Η ικανότητα εναλλαγής στρατηγικής αναφέρεται στη νοητική ευελιξία και στην ικανότητα διατήρησης και εναλλαγής νοητικών στρατηγικών. Από συχνότερες χρησιμοποιούμενες ψυχομετρικές δοκιμασίες για τον έλεγχο των παραπάνω ικανοτήτων είναι οι δοκιμασίες «Ταξινόμησης Καρτών» ("Wisconsin Card Sorting Test" / WCST) και «Ιχνηλάτησης» ("Trail Making Test Part B") (Pennington & Ozonoff, 1996). Για παράδειγμα, κατά την δοκιμασία "Trail Making Test Part B", οι συμμετέχοντες χρονομετρούνται, καθώς προσπαθούν να ενώσουν μια σειρά από γράμματα και αριθμούς κατ' αύξοντα τρόπο, εναλλάσσοντας κάθε φορά τους αριθμούς με τα γράμματα. Η παραπάνω ψυχομετρική δοκιμασία αναφέρεται ότι αποτελεί την πιο στενά συσχετιζόμενη διαδικασία με άλλες χρονομετρούμενες δοκιμασίες της επιτελικής λειτουργίας (Libon et al., 1994).

- ***Ενεργός μνήμη (Working memory)***

Η ενεργός μνήμη συνεπάγεται τις διεργασίες της εσκεμμένης και ενίοτε κοπιώδους κωδίκευσης, επανάληψης και ανάκλησης πληροφοριών μέσω μεθοδεύσεων και στρατηγικών, τα οποία ενέχουν και πρόσθετες διεργασίες (Miller et al., 1986). Αναφέρεται στην περιορισμένη ικανότητα αποθήκευσης, με σκοπό τη διατήρηση των πληροφοριών για μικρές

χρονικές περιόδους. Ψυχομετρικές δοκιμασίες που χρησιμοποιούνται ως δείκτης της ενεργούς μνήμης αποτελούν η υποκλίμακα «Μνήμη Ψηφίων» και η δοκιμασία "Self-Ordered Pointing". Η υποκλίμακα «Μνήμη Ψηφίων», για παράδειγμα, αναφέρεται την ικανότητα του συμμετέχοντα να επαναλαμβάνει κατά σειρά και αντίστροφα μια σειρά ψηφίων, ύστερα από προφορική παρουσίαση από τον εξεταστή.

- ***Ικανότητα λήψης αποφάσεων (Decision Making Ability)***

Η ικανότητα λήψης αποφάσεων ορίζεται ως η διαδικασία διαμέσου της οποίας ένα άτομο διαμορφώνει προτιμήσεις, επιλέγει και εκτελεί πράξεις, καθώς και εκτιμά το αποτέλεσμα που σχετίζεται με την επιλεχθείσα συμπεριφορά (Ernst & Paulus, 2005). Πρόσφατη έρευνα αναφορικά με τη νευρωνική βάση της παραπάνω διαδικασίας αναφέρεται στην εμπλοκή ενός υποφλοιικού μετωπιαίου δικτύου, που περιλαμβάνει, επίσης, την αμυγδαλή και τον πλαγιοκοιλιακό προμετωπιαίο φλοιό (Damasio, 1994). Επιπρόσθετες μελέτες υποστηρίζουν ότι κατά τη διαδικασία λήψης απόφασης διαμεσολαβεί όχι μόνο ο κογχομετωπιαίος φλοιός, αλλά και άλλες νευρωνικές δομές (Bechara, 2001, Bechara et al., 2000). Ψυχομετρική δοκιμασία που χρησιμοποιείται ως δείκτης της ικανότητας λήψης αποφάσεων είναι η δοκιμασία "Iowa Gambling Task".

10. ΓΝΩΣΙΑΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΣΤΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ ΚΑΤΑ ΠΛΑΚΑΣ

Η παρουσία γνωσιακών ελλειμμάτων στην Σκλήρυνση Κατά Πλάκας συχνά αγνοείται, καθώς τέτοιου είδους συμπτωματολογία είναι λιγότερο προφανής συγκριτικά με τις οργανικές εκδηλώσεις. Περίπου 40-60% των ασθενών με Σκλήρυνση Κατά Πλάκας παρουσιάζουν ήπιου έως μετρίου βαθμού νευροψυχολογική εξασθένιση (Rao et al., 1991, Janculjak et al., 2002). Λόγω της πρώιμης έναρξης της νόσου κατά την ενηλικίωση (μια περίοδος κατά την οποία το άτομο είναι επαγγελματικά και κοινωνικά ενεργό), η ύπαρξη γνωσιακών ελλειμμάτων πιθανόν να επηρεάσει και να αλλάξει σημαντικά τις καθημερινές δραστηριότητες διαβίωσης του ασθενούς, καθώς και τα μελλοντικά σχέδια ζωής. Παρόλο που η γνωσιακή εξασθένιση μπορεί να είναι μια πρόωρη εκδήλωση της νόσου σε ένα μικρό ποσοστό των ασθενών, ωστόσο τείνει να αναπτύσσεται αργά κατά τη διάρκεια της νόσου στην πλειοψηφία των εμπλεκόμενων περιπτώσεων. Σύμφωνα με τη μελέτη των Amato et al., (1995), κλινικές μεταβλητές που αποτελούν προγνωστικοί παράγοντες της γνωστικής εξασθένισης περιλαμβάνουν την προοδευτική πορεία της νόσου, το επίπεδο της σωματικής αναπηρίας και της νευρολογικής έκπτωσης του κάθε ασθενούς, καθώς και την αυξανόμενη ηλικία. Η μετάβαση από την Υποτροπιάζουσα-Διαλείπουσα μορφή της νόσου στη Δευτεροπαθή Προϊούσα μορφή της ΣΚΠ μπορεί να αποτελεί το κομβικό σημείο για την ανάπτυξη γνωσιακών διαταραχών (Comi et al., 1995, Huijbregts et al., 2004).

Τα πιο συχνά ελλείμματα στη γνωσιακή λειτουργία που εμφανίζονται στη νόσο σε μεγάλο βαθμό αποδίδονται στην υποφλοιική φύση των βλαβών που έχουν δημιουργηθεί από την παρουσία φλεγμονώδους απομυελίνωσης σε πολλαπλές εστίες (απομυελινωτικές πλάκες) του ΚΝΣ, διάσπαρτες σε χρόνο και σε τόπο. Αυτές οι γνωσιακές διαταραχές μπορεί να συσχετίζονται με την αποσύνδεση εγκεφαλικών περιοχών μεταξύ τους, ως μη αντιστρέψιμη απώλεια νευραξόνων σε υποφλοιικές περιοχές, όπου ίνες και συνδεσμικά δεμάτια αδυνατούν να αναμεταδώσουν πληροφορίες και σήματα από μία εγκεφαλική περιοχή σε

μια άλλη (Trapp et al., 1998). Επιπρόσθετα, απεικονιστικές μελέτες και μελέτες αυτοψίας καταδεικνύουν σκληρυντικού τύπου πλάκες τόσο στη φαιά ουσία όσο και σε υποφλοιικές περιοχές της λευκής ουσίας, με αποτέλεσμα αυτές οι βλάβες, πιθανόν, να παίζουν σημαντικό ρόλο στη διαδικασία της γνωσιακής εξασθένισης (Ge et al., 2001).

Αποτελέσματα νευροψυχολογικών μελετών καταδεικνύουν χαμηλή επίδοση σε δοκιμασίες που αξιολογούν την ταχύτητα γνωσιακής επεξεργασίας των πληροφοριών, την παρατεταμένη προσοχή και την ενεργό μνήμη, την ικανότητα μάθησης, τις επιτελικές λειτουργίες και τις οπτικοχωρικές ικανότητες (Davor et al., 2002, Bobholz et al., 2003). Αντίθετα, οι διανοητικές λειτουργίες και οι γλωσσικές ικανότητες παραμένουν αναλλοίωτες, ωστόσο η αργή ταχύτητα γνωσιακής επεξεργασίας πιθανόν επηρεάζει την ικανότητα εύρεσης λέξεων και καθιστά την λεκτική ευχέρεια λιγότερο αυτόματη. Συμπερασματικά, παρόλο που σε επίπεδο ομάδας, οι περισσότερες μελέτες συμφωνούν με τα παραπάνω δεδομένα, ωστόσο παρατηρείται μεταβλητότητα αναφορικά με τις γνωσιακές λειτουργίες μεταξύ των ατομικών επιδόσεων των ασθενών.

10.1 Η μνήμη στη Σκλήρυνση Κατά Πλάκας

Η έκπτωση της μνημονικής λειτουργίας είναι μια από τις πιο συχνά αναφερόμενες γνωσιακές δυσλειτουργίες στη νόσο της Σκλήρυνσης Κατά Πλάκας. Ωστόσο, παρατηρείται ασυμφωνία σχετικά με τις επιμέρους προσβληθείσες διεργασίες της μνημονικής διαδικασίας (Caudino et al., 2002, Bobholz et al., 2003). Σημαντικός αριθμός μελετών αναφέρουν ότι οι λειτουργίες της μνήμης επηρεάζονται ποικιλοτρόπως από τη Σκλήρυνση Κατά Πλάκας, με μερικές μνημονικές διεργασίες να υφίστανται σημαντική έκπτωση και άλλες να παραμένουν πλήρως ή μερικώς άθικτες (Fischer et al., 1994, Rao et al., 1995, Murray et al., 1995, Wachowius et al., 2005). Σημείο αντιπαλότητας αποτελεί ο βαθμός στον οποίο ελλείμματα σε διεργασίες αρχικής κωδίκευσης, τα οποία συνάδουν εμπλοκή της λειτουργίας της πρωτογενούς (ή βραχυπρόθεσμης) μνήμης (DeLuca et al., 1994, 1998, Thornton et al., 1997, 2002, Lengenfelder et al., 2003, Fuso et al., 2010), ή

μετέπειτα ανάκλησης, με εμπλοκή της δευτερογενούς (ή μακροπρόθεσμης) μνήμης (Rao et al., 1989, 1995, Zakzanis et al., 2000) εξηγούν την παρουσία μνημονικών δυσλειτουργιών. Απομυελινωτικές βλάβες στην παραϊπποκάμπιος έλικα και στον ιππόκαμπο (Peterson et al., 1989) καθώς, επίσης, σε φλοιϊκές περιοχές (Calabrese et al., 2009) μπορεί να εξηγούν την παρουσία μνημονικών ελλειμμάτων στη νόσο.

Παρακάτω παρατίθεται μια συνοπτική επισκόπηση, ώστε να διερευνηθεί η σχέση συγκεκριμένων συστημάτων/λειτουργιών (πρωτογενές, δευτερογενές σύστημα/άμεση ή βραχυπρόθεσμη, ενεργός μνήμη) της μνημονικής διαδικασίας με τη Σκλήρυνση Κατά Πλάκας, το ποσοστό και ο τύπος των μνημονικών ελλειμμάτων, καθώς και η σύνδεση αυτών με τις δύο κλινικές μορφές της Σκλήρυνσης Κατά Πλάκας, με τις οποίες ασχολείται η παρούσα μελέτη, αυτή της Υποτροπιάζουσας-Διαλείπουσας μορφής και του Κλινικά Μεμονωμένου Συνδρόμου.

10.1.1 Η μνημονική λειτουργία στην Υποτροπιάζουσα-Διαλείπουσα μορφή της ΣΚΠ

Διαταραχές στη δευτερογενή (μακροπρόθεσμη) λεκτική μνήμη παρατηρούνται συχνά στην Σκλήρυνση Κατά Πλάκας (Beatty et al., 1989, Beatty, 1993, Bobholtz & Rao, 2003, DeLuca et al., 1998, Rao, 1989) σε συνδυασμό με ελλείμματα και σε άλλους γνωσιακούς τομείς, όπως κυρίως στην ταχύτητα επεξεργασίας των πληροφοριών, τις επιτελικές λειτουργίες, καθώς και την ενεργό μνήμη (Lengenfelder et al., 2003). Αρκετές μελέτες προσπάθησαν να εντοπίσουν την πρωταρχική χαρακτηριστική λειτουργία, η οποία ευθύνεται για την χαμηλή επίδοση των ασθενών σε δοκιμασίες που ελέγχουν δευτερογενή (μακροπρόθεσμη) μνήμη. Ορισμένες υποστηρίζουν την παρουσία δυσκολιών κατά τη διεργασία της ανάκλησης (Armstrong et al., 1996, Rao et al., 1989, 1993), παρόλο που πιο πρόσφατες μελέτες αμφισβητούν τα ευρήματα αυτά, υποστηρίζοντας την ύπαρξη δυσκολιών κατά τη διεργασία της αρχικής απόκτησης (DeLuca et al., 1994) και κωδίκευσης της προς απομνημόνευση πληροφορίας (Thornton et al., 2002, Demaree et al., 2000, Gaudino et al., 2001).

Ωστόσο, άλλοι ερευνητές υποθέτουν πως ο εντοπισμός του πρωτογενούς ελλείμματος στο γνωσιακό μηχανισμό της δευτερογενούς μνήμης μπορεί να ποικίλει ανάλογα με το είδος του προς μάθηση υλικού (DeLuca et al., 1998). Παρατηρείται, επίσης, μεγάλη μεταβλητότητα στις ατομικές βαθμολογίες των δοκιμασιών τόσο μεταξύ των μελετών όσο και εντός της κάθε μελέτης. Αυτή η διακύμανση μεταξύ των βαθμολογιών μπορεί, μερικές φορές, να αποδοθεί σε μεταβλητές που σχετίζονται με τη νόσο, όπως η διάρκεια της νόσου, ο αριθμός των υποτροπών, ο αριθμός και ο εντοπισμός των εστιών (Arnett et al., 1999a, 1999b, Kessler et al., 1992, Thornton & Raz, 1997). Σε άλλες μελέτες, ωστόσο, αυτές οι μεταβλητές δεν συσχετίζονται έντονα με τη γνωσιακή επίδοση (Amato et al., 2006, Lynch et al., 2005, Rao et al., 1993).

Υπάρχουν σαφείς ενδείξεις αναφορικά με την επίδραση του φαινομένου της παρεμβολής ή παρεμπόδισης κατά την εκμάθηση νέων πληροφοριών σε ασθενείς με Σκλήρυνση Κατά Πλάκας, επηρεάζοντας, κατά συνέπεια, τη μνημονική διατήρηση και αποθήκευση των μνημονικών ιχνών στη δευτερογενή μνήμη. Σύμφωνα με την υπόθεση της παρεμπόδισης, η λήθη οφείλεται στην παρεμβολή είτε των ήδη μαθημένων είτε των νέων πληροφοριών. Πιο αναλυτικά, η ***προσθενεργός παρεμβολή*** (Proactive Interference) εμφανίζεται, όταν η προηγούμενη μάθηση παρεμποδίζει τη διατήρηση του επόμενου υλικού προς μάθηση, ενώ η ***οπισθόδρομη παρεμβολή*** (Retroactive Interference) αναφέρεται στη μείωση της διατήρησης των ήδη μαθημένων πληροφοριών, η οποία προκαλείται από τη μεταγενέστερη μάθηση. Μελέτες γύρω από το φαινόμενο της παρεμβολής καταδεικνύουν ότι όσο η ομοιότητα μεταξύ των λεκτικών μονάδων της ύλης που προηγείται ή έπεται είναι μεγαλύτερη τόσο η παρεμπόδιση αυξάνεται. Για παράδειγμα, αν οι λεκτικές μονάδες και στις δύο περιπτώσεις είναι λέξεις της ίδιας γλώσσας, η παρεμπόδιση θα είναι μεγαλύτερη από ότι, αν η ύλη είναι λέξεις από τη μια μεριά και απλοί χημικοί τύποι από την άλλη. Επιπλέον, η ύλη χωρίς νόημα επηρεάζεται περισσότερο από την παρεμπόδιση από ότι η ύλη με νόημα. Όσο, επίσης, το έργο απόσπασης που προηγείται ή έπεται είναι πιο δύσκολο τόσο περισσότερο η μνημονική επίδοση της ύλης που εξετάζεται θα είναι χειρότερη. Η παρεμπόδιση

φαίνεται να είναι πιο ισχυρή στη βραχυπρόθεσμη μνήμη από ότι στη μακροπρόθεσμη (Greene & Crowder, 1984, Miller et al., 1986).

Μελέτες γύρω από το ρόλο της παρεμπόδισης στη Σκλήρυνση Κατά Πλάκας αναφέρουν την επίδραση της προσθενεργού παρεμβολής στην καθυστερημένη ανάκληση καταλόγου λέξεων (Coolidge et al., 1996). Πιο πρόσφατα, οι Griffiths και συν. (2005) υποστήριξαν ότι οι ασθενείς με ΣΚΠ επιδεικνύουν μειωμένη ικανότητα στο να επωφελούνται από τη σημασιολογική (εννοιολογική) ανομοιότητα των στοιχείων προς απομνημόνευση δύο διαδοχικών μαθημένων καταλόγων λέξεων, προκειμένου να «δραπετεύσουν» από την επίδραση της εμπροσθόδρομης παρεμβολής. Επιπλέον, θα πρέπει να σημειωθεί ότι σε νευρολογικά υγιή άτομα είναι γνωστή η επίδραση της εμπροσθόδρομης παρεμβολής σε δοκιμασίες που απαιτούν ενεργοποίηση της λειτουργίας της ενεργούς μνήμης (Lustig et al., 2001).

Πρόσφατα, από την παρούσα ερευνητική ομάδα έχει αναφερθεί ότι οι ασθενείς με την Υποτροπιάζουσα μορφή της νόσου έχουν μειωμένη ικανότητα να ανακαλέσουν στοιχεία από τις δύο ιστορίες της υποκλίμακας «Μνήμη Ιστοριών» του WMS-III, συγκριτικά με το εξομοιωμένο κατά ηλικία, φύλο και επίπεδο εκπαίδευσης δείγμα του υγιούς πληθυσμού, με τις διαφορές να είναι πιο έντονες για την Ιστορία Β από ότι στην Ιστορία Α (Panou et al., 2009). Μια πιθανή εξήγηση αυτού του ευρήματος είναι ότι οι ασθενείς με Υποτροπιάζουσα μορφή της νόσου εμφανίζουν αυξημένη ευαισθησία στο φαινόμενο της εμπροσθόδρομης παρεμβολής (που σημαίνει ότι το υλικό της Ιστορίας Α, που κατά τη χορήγηση της δοκιμασίας παρουσιάζεται πάντα πρώτο, παρεμβάλλεται στη μάθηση του υλικού της Ιστορίας Β) (Ivison, 1993, Lezak, 1983). Υγιή άτομα παρουσιάζουν σταθερά καλύτερη άμεση ανάκληση της Ιστορίας Α σε σχέση με τα στοιχεία της Ιστορίας Β, μία τάση που αντιστρέφεται κατά τη διαδικασία της καθυστερημένης ανάκλησης (αυτό ισχύει και για την αγγλική εκδοχή του WMS-R και του WMS-III). Η αντίστροφη «ανωτερότητα» της Ιστορίας Β σε σχέση με την Ιστορία Α κατά τη διαδικασία της καθυστερημένης ανάκλησης θεωρείται ότι προέρχεται από την επαναλαμβανόμενη έκθεση και πρακτική ανάκληση της Ιστορίας Β (η οποία επαναλαμβάνεται από τον εξεταστή και ανακαλείται από τον εξεταζόμενο δύο φορές κατά τη διάρκεια

της φάσης της άμεσης ανάκλησης της υποκλίμακας «Μνήμη Ιστοριών»). Κατά συνέπεια, ένα εύλογο αντεπιχείρημα για την υπόθεση της εμπροσθόδρομης παρεμβολής (αναφορικά με τη λήθη στους ασθενείς με Υποτροπιάζουσα μορφή της νόσου) είναι ότι η Ιστορία Β είναι εγγενώς πιο δύσκολη στο να τη θυμάται κανείς συγκριτικά με την Ιστορία Α. Έτσι, ενώ οι δύο ιστορίες έχουν τον ίδιο αριθμό "ιδεών" (βασικά πληροφοριακά στοιχεία: 25 στο πρωτότυπο, οι Ιστορίες Α και Β (στο WMS-R) αποτελούνται από 3 έναντι 6 προτάσεις, 67 έναντι 68 λέξεις και 89 έναντι 95 συλλαβές. Αντίστοιχες τιμές για την ελληνική έκδοση της υποκλίμακας Μνήμη Ιστοριών είναι: 8 έναντι 9 συλλαβές, 63 έναντι 88 λέξεις και 148 έναντι 190 συλλαβές. Παρόλο που η τελευταία αυτή ερμηνεία ενισχύεται από δεδομένα που δείχνουν ότι η μνημονική ανωτερότητα της Ιστορίας Α εξαλείφεται, όταν η σειρά της χορήγησης των ιστοριών αντιστρέφεται, παραμένει ακόμη ανοικτή η πιθανότητα της επίδρασης της εμπροσθόδρομης παρεμβολής σε ορισμένους κλινικούς πληθυσμούς (Henry et al., 1990).

Η παραπάνω υπόθεση θα μπορούσε να ελεγχθεί συγκρίνοντας τα ποσοστά της επίδοσης στο Δείκτη Διαφορικής Ικανότητας Ανάκλησης (βαθμολογία ανάκλησης για την Ιστορία Α μείον βαθμολογία ανάκλησης για την Ιστορία Β: υψηλές τιμές για τους Δείκτες Διαφορικής Ικανότητας Ανάκλησης Ιστοριών καταδεικνύουν μεγαλύτερη δυσκολία ανάκλησης της Ιστορίας Β απ' ότι της Ιστορίας Α.) ανάμεσα στην ομάδα των ασθενών με Υποτροπιάζουσα μορφή της νόσου και του σταθμισμένου δείγματος του υγιούς πληθυσμού για την υποκλίμακα «Μνήμη Ιστοριών». Μία σημαντική αδυναμία της προηγούμενης μελέτης ήταν η μη ύπαρξη σταθμισμένων νορμών στον ελληνικό πληθυσμό για την υποκλίμακα Μνήμη Ιστοριών την περίοδο διεξαγωγής της μελέτης, καθιστώντας με αυτό τον τρόπο αδύνατη την εκτίμηση της κλινικής σημασίας των αποτελεσμάτων. Συνεπώς, είναι πιθανό ότι η Ιστορία Β της υποκλίμακας «Μνήμη Ιστοριών» στην ελληνική της προσαρμογή είναι εγγενώς πιο δύσκολη στην απομνημόνευση σε σχέση με την Ιστορία Α, και, επιπλέον, ότι η κατανομή των διαφορών στις βαθμολογίες ανάκλησης μεταξύ των δύο ιστοριών είναι στην πραγματικότητα αρκετά παρόμοιες μεταξύ των ασθενών με Σκλήρυνση και της υγιούς ομάδας ελέγχου που είχαν την ίδια ηλικία, επίπεδο εκπαίδευσης και γενική νοητική ικανότητα με την ομάδα των ασθενών. Δεδομένου του

σχετικά μικρού μεγέθους της ομάδας ελέγχου στη μελέτη των Πάνου και συν. (2009), η μέση διαφορά στην επίδοση ανάκλησης των δύο ιστοριών που επέδειξε η ομάδα ελέγχου ήταν μικρότερη σε σχέση με το μέσο όρο του γενικού πληθυσμού, με τρόπο τεχνητά υπερτιμημένο αναφορικά με την πραγματική διαφορά μεταξύ των ασθενών με Σκλήρυνση και του υγιούς πληθυσμού.

- ***Το φαινόμενο της επίδρασης της Κατά Σειρά Θέσης***

Σύμφωνα με το φαινόμενο της επίδρασης της Κατά Σειρά Θέσης, οι λέξεις που βρίσκονται στο τέλος του καταλόγου προς απομνημόνευση λέξεων δίνουν την καλύτερη ανάκληση, φαινόμενο που ονομάζεται ***επίδραση του προσφάτου*** (recency effect). Οι λέξεις που βρίσκονται πρώτες στον κατάλογο δίνουν την αμέσως ικανοποιητική ανάκληση, φαινόμενο που ονομάζεται ***επίδραση της προτεραιότητας*** (primacy effect), ενώ οι λέξεις που βρίσκονται στο κέντρο του καταλόγου παρουσιάζουν τη χειρότερη ανάκληση. Το συνολικό φαινόμενο είναι γνωστό ως «Καμπύλη της Κατά Σειρά Θέσης» (Serial Position Curve or SPC). Ως προς την επίδραση της προτεραιότητας, θεωρείται ότι οι πρώτες λέξεις του καταλόγου εισέρχονται αρχικά στη βραχυπρόθεσμη μνήμη, όπου υπάρχει μεγαλύτερη πιθανότητα να επαναληφθούν και να μεταφερθούν στη δευτερογενή (μακρόχρονη) μνήμη, με αποτέλεσμα να ανακαλούνται με μεγαλύτερη ευκολία. Καθώς, όμως, ακολουθούν οι επόμενες λέξεις του καταλόγου, επέρχεται κορεσμός της βραχυπρόθεσμης μνήμης, με αποτέλεσμα τη μη διατήρηση, επανάληψη και μεταφορά των στοιχείων στη μακρόχρονη. Έτσι, η επίδραση της προτεραιότητας υποδηλώνει ανάκληση από τη μακρόχρονη μνήμη (Murdock et al., 1962).

10.1.2 Η μνημονική λειτουργία στο Κλινικά Μεμονωμένο Σύνδρομο

Η Σκλήρυνση Κατά Πλάκας, αρχικά, παρουσιάζεται υπό τη μορφή του Κλινικά Μεμονωμένου Συνδρόμου (Clinically Isolated Syndrome), το οποίο ορίζεται ως ένα οξείας ή υποξείας επεισόδιο νευρολογικών διαταραχών, όπως η οπτική νευρίτιδα, μεμονωμένα σύνδρομα του εγκεφαλικού στελέχους ή του νωτιαίου μυελού, σε ποσοστό 85-90% των ασθενών. Εξήντα με ογδόντα τοις εκατό ασθενών που παρουσιάζουν κλινικά μεμονωμένα επεισόδια ενδεικτικά της Σκλήρυνσης Κατά Πλάκας με ορατές απεικονιστικές βλάβες στον εγκέφαλο αναπτύσσονται αργότερα σε κλινικά βέβαιη Σκλήρυνση Κατά Πλάκας (Brex et al., 2002, Beck et al., 2003). Αν και χρησιμοποιείται ευρέως για να σηματοδοτήσει την πρώτη παρουσίαση μιας φλεγμονώδους απομυελινωτικής νόσου, ο όρος είναι διφορούμενος. Έχει χρησιμοποιηθεί για να περιγράψει ασθενείς με μονοφασική παρουσίαση, η οποία προϋποθέτει ως σύμπτωμα έναρξης ένα μεμονωμένο κλινικό επεισόδιο ταχείας σχετικά έναρξης (Polman et al., 2005). Πολλαπλές ταυτόχρονες κλινικές/παρακλινικές εκδηλώσεις (που αντιπροσωπεύουν διασπορά στο χώρο) είναι δυνατό να είναι παρούσες, αυξάνοντας το ποσοστό μετατροπής σε Κλινικά Βέβαιη Σκλήρυνση Κατά Πλάκας, παρόλο που η διασπορά στο χρόνο δεν πρέπει να είναι εμφανής (Miller et al., 2008). Η παρουσία, ο αριθμός και η κατανομή των βλαβών στη μαγνητική τομογραφία κατά την έναρξη του πρώτου κλινικού συμπτώματος είναι ενδεικτικά της πορείας/εξέλιξης της νόσου (χρόνος για υποτροπή) και το βαθμό της επακόλουθης αναπηρίας (Minneboo et al., 2004, Morrisey et al., 1993, O' Riordan et al., 1998). Ωστόσο, στις περιπτώσεις των μονοεστιακών ή πολυεστιακών κλινικών εκδηλώσεων χωρίς ασυμπτωματικές βλάβες, η μετατροπή σε κλινικά βέβαιη ΣΚΠ είναι απίθανη αλλά δυνατή (Tintoré et al., 2006). Αντίθετα, άλλες μελέτες υποστηρίζουν ότι, ενώ οι βλάβες σχετίζονται με την πορεία της νόσου, υπάρχει μια περιορισμένη σχέση μεταξύ της συσσώρευσης των βλαβών και την επακόλουθη σωματική αναπηρία. Αυτό μπορεί να αντικατοπτρίζει παθολογική ανομοιογένεια μεταξύ των αλλοιώσεων, με διαφορετική

επίδραση στην αγωγιμότητα των νεύρων και της κλινικής λειτουργίας (Dalton et al., 2004).

Παρόλο που ο ρόλος της μαγνητικής τομογραφίας και των εστιακών νευρολογικών συμπτωμάτων κατά την αρχική εκδήλωση της νόσου έχουν μελετηθεί διεξοδικά, με στόχο τον καθορισμό της πορείας ανάπτυξης κλινικά βέβαιης ΣΚΠ, η διαγνωστική αξία των γνωσιακών λειτουργιών δεν έχει διερευνηθεί ενδελεχώς (Zipoli et al., 2010). Ειδικότερα, οι γνωσιακές λειτουργίες σε πολύ πρώιμη φάση της απομυελίνωσης, ενδεικτική της νόσου, έχουν περιγραφεί αραιά, με αντιφατικά αποτελέσματα, που δείχνουν επικράτηση της γνωσιακής εξασθένισης στους ασθενείς με Μεμονωμένο Κλινικό Επεισόδιο που κυμαίνεται από 25% έως 57% (Feuillet et al., 2007, Glanz et al., 2007, Potagas et al., 2008, Zipoli et al., 2010). Η φύση των νευροψυχολογικών ελλειμμάτων στους ασθενείς με Κλινικά Μεμονωμένο Σύνδρομο έχει διερευνηθεί σε λίγες μελέτες μέχρι σήμερα, εστιάζοντας στη λεκτική βραχυπρόθεσμη μνήμη και την ενεργό μνήμη, την ταχύτητα επεξεργασίας των πληροφοριών, και, δευτερευόντως, την ικανότητα επιτελικών λειτουργιών και την προσοχή (Lyon-Caen et al., 1986, Feuillet et al., 2007, Glanz et al., 2007, Litvan et al., 1988). Ορισμένοι ερευνητές προτείνουν ότι ο τομέας που πλήττεται πιο συχνά είναι η προσοχή και η συγκέντρωση μαζί με τη λεκτική ευχέρεια (Callanan et al., 1989, Feinstein et al., 1992a, Achiron et al., 2003). Η μεταβλητότητα στην επίδοση μπορεί να εξηγηθεί από τα χαρακτηριστικά της κλινικής εξέλιξης, όπως η διάρκεια της νόσου, το πρώτο κλινικό σύμπτωμα κατά την εμφάνιση της νόσου, το επίπεδο της σωματικής αναπηρίας, καθώς και τα ευρήματα απεικόνισης (Grant et al., 1984, Pelosi et al., 1997). Διάφοροι μεθοδολογικοί παράγοντες, ιδίως σχετικά με τα κριτήρια αξιολόγησης της μειωμένης επίδοσης και της έλλειψης νορμών προσαρμοσμένων κατά ηλικία και επίπεδο εκπαίδευσης μπορούν να εξηγήσουν τα αμφιλεγόμενα αποτελέσματα.

10.2 Επιτελικές λειτουργίες στην Υποτροπιάζουσα-Διαλείπουσα ΣΚΠ και στο Κλινικά Μεμονωμένο Σύνδρομο

Αποτελέσματα μελετών υποστηρίζουν ότι οι ασθενείς με Κλινικά Βέβαιη Σκλήρυνση Κατά Πλάκας εμφανίζουν ελλείμματα στις επιτελικές λειτουργίες, όπως η έναρξη και αναστολή μιας συμπεριφοράς, η διαμόρφωση στόχων, η λήψη αποφάσεων, ο σχεδιασμός, η οργάνωση και η αλλαγή στρατηγικών επίλυσης προβλημάτων, καθώς και η μνημονική συγκράτηση πληροφοριών μέσω ενεργοποίησης της ενεργούς μνήμης, τα οποία, ωστόσο, δεν μπορούν να αποδοθούν ως αποτέλεσμα εξασθένισης της γενικής νοητικής ικανότητας των ασθενών. Το ενδιαφέρον στοιχείο στη διερεύνηση των επιτελικών ελλειμμάτων στη Σκλήρυνση Κατά Πλάκας αποτελεί η προσπάθεια των ερευνητών να συσχετίσουν τα επιτελικά ελλείμματα με τη σοβαρότητα, τον εντοπισμό και το βαθμό ενεργοποίησης των απομυελινωτκών εστιών που διαφαίνονται στη μαγνητική απεικόνιση, καθώς η νόσος αποτελεί μία νευροεκφυλιστική διαδικασία, η οποία επηρεάζει πρώτιστα τη λευκή ουσία του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος (Simioni et al. 2009, Macniven et al., 2008, Foong et al., 1997, 1999).

Πιο συγκεκριμένα, η μείωση της ικανότητας λήψης αποφάσεων, ειδικά υπό συνθήκες αμφιβολίας, μπορεί να εμφανιστεί ως πρώιμο έλλειμμα της νόσου, συγκριτικά με άλλες επιτελικές λειτουργίες, τόσο σε ασθενείς με Κλινικά Βέβαιη Σκλήρυνση Κατά Πλάκας όσο και σε ασθενείς με Κλινικά Μεμονωμένο Σύνδρομο (Simioni et al., 2008). Σε αντίθεση με το παραπάνω εύρημα, στη μελέτη των Nagy και συν. (2006), οι δυσκολίες στην ικανότητα λήψης αποφάσεων παρατηρήθηκαν σε σημαντικό βαθμό στην ομάδα των ασθενών με μετρίου βαθμού αναπηρία, υποστηρίζοντας, ωστόσο, πως παρόμοιες δυσκολίες κατά την πρώιμη φάση της νόσου μπορεί να αντανακλούν μια υπο-κλινική παθολογία.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ

1.1 Σκοπός της έρευνας

Η παρούσα έρευνα είχε δύο γενικούς στόχους. Πρώτον, τη διερεύνηση της φύσης μνημονικών ελλειμμάτων ασθενών με κλινικά βέβαιη Σκλήρυνση Κατά Πλάκας σε σχέση με άτομα του γενικού πληθυσμού, τα οποία δεν νοσούν από τη συγκεκριμένη νόσο και δεν παρουσιάζουν άλλου τύπου νευρολογική ή ψυχιατρική διαταραχή. Ειδικότερα, διερευνήθηκε σε μεγαλύτερο αριθμό ασθενών (N=93) προηγούμενο εύρημα της παρούσης ερευνητικής ομάδας (Panou et al., 2009) σχετικά με τη μειωμένη ικανότητα μνημονικής ανάκλησης της δεύτερης (Ιστορία Β1) σε σχέση με την πρώτη ιστορία (Ιστορία Α) της δοκιμασίας «Μνήμη Ιστοριών». Στα πλαίσια του πρώτου στόχου, επιλέχθηκε ο τύπος της Υποτροπιάζουσας-Διαλείπουσας ΣΚΠ, με κυρίαρχη μέριμνα να ενταχθούν ασθενείς με την καλοήθη μορφή του τύπου αυτού (μικρή διάρκεια νόσου και ήπια επίπεδα σωματικής/κινητικής αναπηρίας), ώστε να μειωθεί η πιθανότητα η τυχόν παρουσία γνωσιακών ή ψυχοσυναισθηματικών διαταραχών να οφείλεται στη χρονιότητα ή/και τη σοβαρότητα της νόσου.

Κατά δεύτερον, η παρούσα μελέτη επικεντρώθηκε στη διερεύνηση των γνωσιακών χαρακτηριστικών του Κλινικά Μεμονωμένου Συνδρόμου, ενός επεισοδίου προσβολής του ΚΝΣ, ενδεικτικό απομυελινωτικής αρχής, καθώς και των ελλειμμάτων που πιθανόν να παρουσιάζει η συγκεκριμένη ομάδα των ασθενών. Στόχος, επίσης, ήταν τα παραπάνω ελλείμματα να συγκριθούν με την αντίστοιχη χαμηλή επίδοση μιας εξομοιωμένης υποομάδας ασθενών με Υποτροπιάζουσα-Διαλείπουσα μορφή της νόσου και να αποσαφηνιστεί κατά πόσο γνωσιακού τύπου δυσκολίες είναι πιθανόν να εμφανίζονται από τα πρώιμα στάδια της νόσου, ώστε μελλοντικά, κατά τον τακτικό νευρολογικό έλεγχο, να ενταχθεί ως αναγκαίος ο ενδελεχής νευροψυχολογικός έλεγχος. Οι επιμέρους στόχοι της έρευνας περιγράφονται αναλυτικά παρακάτω.

1.1.1 Διερεύνηση γνωσιακών και μνημονικών ελλειμμάτων στους ασθενείς με Υποτροπιάζουσα- Διαλείπουσα μορφή της ΣΚΠ

Ο πρώτος κύριος στόχος της μελέτης επικεντρώνεται στην αξιολόγηση της λειτουργίας της πρωτογενούς και δευτερογενούς λεκτικής μνήμης των ασθενών με Υποτροπιάζουσα-Διαλείπουσα μορφή της ΣΚΠ. Θέτοντας ως στόχο την ενδελεχή ανάλυση και ερμηνεία προηγούμενου ευρήματος της ερευνητικής ομάδας, η παρούσα ερευνητική μελέτη διερεύνησε τους παρακάτω ειδικούς στόχους:

1. Αξιολογήθηκε η επίδοση των ασθενών στην ικανότητα άμεσης και καθυστερημένης μνημονικής ανάκλησης ιστοριών σε σύγκριση με την κατανομή των βαθμολογιών επίδοσης στον ελληνικό πληθυσμό. Στόχος ήταν η επαλήθευση του ευρήματος της προκαταρκτικής μελέτης (Panou et al., 2009) αναφορικά με την ύπαρξη σημαντικών δυσκολιών ανάκλησης στη δεύτερη ιστορία, συγκριτικά με την πρώτη ιστορία, στην δοκιμασία «Μνήμη Ιστοριών» (α) σε *επίπεδο ομάδας*, συγκρίνοντας το μέσο όρο των τυπικών τιμών (εξομοιωμένων ως προς ηλικία και μορφωτικό επίπεδο) της ομάδας των ασθενών σε σχέση με το μέσο όρο των τυπικών τιμών του τυπικού πληθυσμού (N=550) και, (β) σε *ατομικό επίπεδο*, ελέγχοντας το ποσοστό των μεμονωμένων και/ή πολλαπλών γνωσιακών ελλειμμάτων που παρουσιάζονται στην ομάδα των ασθενών συγκριτικά με τον τυπικό πληθυσμό. Στο πλαίσιο αυτό, πρόσθετοι δείκτες διατήρησης (αριθμός στοιχείων που ανακλήθηκαν σωστά μετά από καθυστέρηση 30 λεπτών, προσαρμοσμένα στον αριθμό των στοιχείων που ανακλήθηκαν σωστά κατά τη συνθήκη της άμεσης ανάκλησης) υπολογίστηκαν χωριστά για κάθε ιστορία (Α & Β) της δοκιμασίας «Μνήμη Ιστοριών». Τέλος, (γ) διερευνήθηκε το γνωσιακό προφίλ των ασθενών με ελλειμματική επίδοση στην ικανότητα ανάκλησης των δύο ιστοριών.

2. Αξιολογήθηκε η υπόθεση της *προσθενεργού παρεμβολής* ως βασική αιτία των δυσκολιών ανάκλησης των ιστοριών. Για το σκοπό αυτό, εκτιμήθηκε η βαθμολογία του κάθε ασθενούς αναφορικά με το Δείκτη Προσθενεργού Παρεμβολής, ο οποίος προήλθε από τη βαθμολογία των ασθενών στη δοκιμασία μάθησης καταλόγου λέξεων (Δοκιμασία «Ανάκληση Καταλόγου Λέξεων»). Επιπρόσθετα, η πιθανή συσσωρευτική

επίδραση της προηγούμενης μαθημένης ύλης πάνω στο κάθε φορά παρουσιαζόμενο υλικό προς μάθηση (τόσο εντός όσο και μεταξύ των ιστοριών και των καταλόγων λέξεων) εκτιμήθηκε συγκρίνοντας τους δείκτες του μεγέθους επίδρασης[1] (η^2) της μεταβλητής της "Ομάδας" (ανεξάρτητη μεταβλητή: ασθενείς και τυπικός πληθυσμός) στην επίδοση (εξαρτημένη μεταβλητή). Δείκτες μεγέθους επίδρασης (η^2) υπολογίστηκαν χωριστά για τρία διαφορετικά τμήματα [αρχικό, μεσαίο, τελικό] των ιστοριών της δοκιμασίας «Μνήμη Ιστοριών» και του καταλόγου λέξεων της δοκιμασίας «Ανάκληση Καταλόγου Λέξεων» (AVLT).

3. Τέλος, εκτιμήθηκε η εναλλακτική υπόθεση σχετικά με την αιτιολογία της δυσκολίας ανάκλησης των ιστοριών μεταξύ των ασθενών με Υποτροπιάζουσα-Διαλείπουσα μορφή της νόσου, εξετάζοντας την επίδραση του *φαινομένου της Κατά Σειρά Θέσης* και, συγκεκριμένα, την *επίδραση του προσφάτου*, καθώς και την *επίδραση της προτεραιότητας* στη μνημονική λειτουργία (Gainotti & Marra, 1994).

1.1.2 Διερεύνηση γνωσιακών και μνημονικών ελλειμμάτων στους ασθενείς με Κλινικά Μεμονωμένο Σύνδρομο

Ο δεύτερος βασικός στόχος της παρούσας μελέτης επικεντρώθηκε, αρχικά, στη διερεύνηση πιθανών ελλειμμάτων που εμφανίζουν ασθενείς με Κλινικά Μεμονωμένο Σύνδρομο στην πρωτογενή και δευτερογενή μνήμη. Επιπλέον, αναφορικά με τις επιτελικές λειτουργίες, ελέγχθηκε η ικανότητα αναστολής μιας προαποφασισμένης στρατηγικής που έχει υιοθετηθεί για την αντίδραση σε ένα συγκεκριμένο ερέθισμα, καθώς και η ικανότητα εναλλαγής/υιοθέτησης μιας νέας συμπεριφοράς, εξετάζοντας την πιθανή επίπτωση της νόσου στην ταχύτητα επεξεργασίας των πληροφοριών. Στη συνέχεια, τα παραπάνω ελλείμματα της ομάδας με Κλινικά Μεμονωμένο Σύνδρομο συγκρίθηκαν με την αντίστοιχη χαμηλή επίδοση μιας εξομοιωμένης υποομάδας ασθενών με Υποτροπιάζουσα-Διαλείπουσα μορφή

[1] Με την εκτίμηση του μεγέθους της επίδρασης η^2 διερευνάται ο βαθμός στον οποίο η διακύμανση μεταξύ των τιμών της επίδοσης (εξαρτημένη μεταβλητή) μπορεί να αποδοθεί στην επίδραση της ανεξάρτητης μεταβλητής, δηλαδή των δύο ομάδων, των ασθενών με Υποτροπιάζουσα-Διαλείπουσα μορφή της νόσου και του τυπικού πληθυσμού.

της νόσου, ώστε να αποσαφηνιστεί κατά πόσο γνωσιακού τύπου δυσκολίες είναι πιθανόν να εμφανίζονται από τα πρώιμα στάδια της νόσου. Πιο αναλυτικά, οι επιμέρους στόχοι της μελέτης ήταν οι ακόλουθοι:

1. Η επίδοση στα μνημονικά έργα και τις επιτελικές λειτουργίες μιας ομάδας 44 ασθενών με Κλινικά Μεμονωμένο Σύνδρομο, καθώς και μιας υπο-ομάδας 49 ασθενών με Κλινικά Βέβαιη Υποτροπιάζουσα-Διαλείπουσα ΣΚΠ, η οποία παρουσίαζε ήπια σωματική/κινητική αναπηρία (EDSS $\leq$ 3) και ήταν εξομοιωμένη ως προς τις δημογραφικές (ηλικία, επίπεδο εκπαίδευσης), ψυχοσυναισθηματικές (επίπεδα αναφερόμενου ιδιοσυγκρασιακού άγχους και καταθλιπτικών συμπτωμάτων) και νοητικές μεταβλητές (δείκτης νοημοσύνης) με την ομάδα των ασθενών με Κλινικά Μεμονωμένο Σύνδρομο αξιολογήθηκε (α) σε *επίπεδο ομάδας*, συγκρίνοντας το μέσο όρο των τυπικών τιμών (εξομοιωμένων ως προς την ηλικία και το μορφωτικό επίπεδο) των παραπάνω κλινικών ομάδων σε σχέση με το μέσο όρο των τυπικών τιμών της ομάδας ελέγχου (N=230) και, (β) σε *ατομικό επίπεδο*, ελέγχοντας το ποσοστό των μεμονωμένων και/ή πολλαπλών γνωσιακών ελλειμμάτων που παρουσιάζονται στις δύο ομάδες των ασθενών συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου, με στόχο να αποσαφηνιστεί κατά πόσο γνωσιακού τύπου δυσκολίες είναι πιθανόν να εμφανίζονται από τα πρώιμα στάδια της νόσου.

2. Διερευνήθηκε η ύπαρξη συσχέτισης μεταξύ δημογραφικών, κλινικών, ψυχοσυναισθηματικών και γνωσιακών μεταβλητών και επίδοσης της ομάδας των ασθενών με Κλινικά Μεμονωμένο Σύνδρομο σε μνημονικούς και επιτελικούς δείκτες.

3. Η επίδραση των κλινικών, γνωσιακών και ψυχοσυναισθηματικών παραγόντων ως πιθανών προγνωστικών δεικτών για την επιδείνωση της νόσου ελέγχθηκε στην ομάδα των ασθενών με Κλινικά Μεμονωμένο Σύνδρομο, οι οποίοι, όταν επαναξιολογήθηκαν γνωσιακά τρία χρόνια περίπου μετά την έναρξη της νόσου (Δεκέμβριος 2010), πληρούσαν τα κλινικά ή απεικονιστικά κριτήρια για τη διάγνωση της Κλινικά Βέβαιης Σκλήρυνσης Κατά Πλάκας (N=25).

4. Τέλος, μελετήθηκαν τα ευρήματα της μαγνητικής τομογραφίας (δεδομένα T2 ακολουθίας) αναφορικά με τον εντοπισμό των απομυελινωτικών εστιών, καθώς και η πιθανότητα τα ευρήματα αυτά να

συσχετίζονται με την επίδοση των ασθενών στις νευροψυχολογικές δοκιμασίες και/ή με την σοβαρότητα και επιδείνωση της νόσου.

1.2 Σχεδιασμός της μελέτης

Η μελέτη πραγματοποιήθηκε στο Εργαστήριο Νευρομεταβολικών Νοσημάτων, Τομέας Βασικών Επιστημών του Τμήματος Ιατρικής της Σχολής Επιστημών Υγείας του Πανεπιστημίου Κρήτης κατά το χρονικό διάστημα από το Ιανουάριο του 2007 μέχρι το Φεβρουάριο 2010. Η μελέτη εγκρίθηκε από την Επιτροπή Δεοντολογίας του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ηρακλείου. Γραπτή συναίνεση ζητήθηκε από όλους τους ασθενείς που συμμετείχαν εθελοντικά στη μελέτη, ύστερα από πλήρη ενημέρωσή τους σχετικά με τους στόχους της έρευνας και της διαδικασίας, καθώς και για την διασφάλιση του προσωπικού απορρήτου. Η νευρολογική εξέταση πραγματοποιήθηκε από ειδικό νευρολόγο (ΑΠ ή ΒΜ), χρησιμοποιώντας τα κλινικά και απεικονιστικά κριτήρια της Διεθνούς Επιτροπής για τη Σκλήρυνση Κατά Πλάκας (McDonald et al., 2001). Η νευροψυχολογική εκτίμηση πραγματοποιήθηκε σε δύο συνεδρίες των 60 λεπτών από τον ίδιο κλινικό νευροψυχολόγο.

Αποτελεί μια μελέτη ασθενών-μαρτύρων (case control study), στην οποία συμμετείχαν δύο ομάδες διαδοχικών ασθενών, ασθενείς με Υποτροπιάζουσα-Διαλείπουσα μορφή της ΣΚΠ και ασθενείς με Κλινικά Μεμονωμένο Σύνδρομο, οι οποίοι πληρούσαν συγκεκριμένα κριτήρια, τα οποία παρατίθενται παρακάτω. Οι επιδόσεις των ασθενών με Υποτροπιάζουσα-Διαλείπουσα ΣΚΠ αξιολογήθηκαν σε σχέση με το μέσο όρο των επιδόσεων του γενικού πληθυσμού, όπως αυτές προέκυψαν από το πανελλαδικό δείγμα στάθμισης των αντίστοιχων δοκιμασιών (N=550). Οι επιδόσεις των ασθενών με Κλινικά Μεμονωμένο Σύνδρομο αξιολογήθηκαν μέσω άμεσης σύγκρισης με (α) τις επιδόσεις υπο-ομάδας (N=230) του δείγματος στάθμισης, εξομοιωμένης ως προς τα δημογραφικά χαρακτηριστικά (ηλικία, μορφωτικό επίπεδο) και το νοητικό πηλίκο και (β) τις επιδόσεις υπο-ομάδας (N=49) του δείγματος των ασθενών με Υποτροπιάζουσα-Διαλείπουσα ΣΚΠ, επίσης εξομοιωμένης ως προς τα δημογραφικά χαρακτηριστικά (ηλικία, μορφωτικό επίπεδο) και το νοητικό πηλίκο.

1.2.1 Κριτήρια εισόδου για τους ασθενείς με Υποτροπιάζουσα-Διαλείπουσα μορφή της ΣΚΠ

Ενενηντατρείς ασθενείς με διαγνωσμένη Υποτροπιάζουσα-Διαλείπουσα μορφή της ΣΚΠ (N=93) σύμφωνα με τα κλινικά και απεικονιστικά αναθεωρημένα κριτήρια και ηλικία 16-69 έτη συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη (McDonald et al., 2001, Polman et al., 2005). Η διάγνωση τέθηκε από ειδικευμένο νευρολόγο της Νευρολογικής κλινικής του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ηρακλείου, ύστερα από τη λήψη ιστορικού και την κλινική εξέταση των ασθενών, τα ευρήματα της Μαγνητικής Τομογραφίας, τα αποτελέσματα της εξέτασης των Προκλητών Δυναμικών, την εξέταση του εγκεφαλονωτιαίου υγρού (ΕΝΥ) και τον αποκλεισμό άλλων συναφών αυτοάνοσων νοσημάτων, μεταβολικών και λοιμωδών παθήσεων του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος.

Όλοι οι ασθενείς προσέρχονταν για κλινικό έλεγχο στη Νευρολογική Κλινική του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου του Ηρακλείου, σε τακτά διαστήματα για ένα διάστημα 3 ετών (Ιανουάριος 2007- Δεκέμβριος 2009). Οι συναντήσεις για τη νευροψυχολογική αξιολόγηση προγραμματίζονταν ανεξάρτητα από τις τακτικές κλινικές επισκέψεις των ασθενών ή την εισαγωγή ορισμένων στην Νευρολογική κλινική μετά από παρουσίαση νέων συμπτωμάτων.

Ως έναρξη της νόσου θεωρήθηκε το έτος που ο ασθενής εμφάνισε ξεκάθαρα συμπτώματα της ΣΚΠ, όπως ορίζονται από τα διαγνωστικά κριτήρια των Poser και συν. (1983). Στη μελέτη εντάχθηκαν ασθενείς η διάγνωση των οποίων, σύμφωνα με το ιστορικό τους, είχε τεθεί τουλάχιστον ένα χρόνο πριν από τη διεξαγωγή της έρευνας, ανεξάρτητα από το χρονικό διάστημα εμφάνισης των πρώτων συμπτωμάτων. Όλοι οι ασθενείς χαρακτηρίζονταν από ήπια έως μέτρια σωματική αναπηρία (EDSS < 6). Επιπρόσθετα, νόσοι διαφορετικοί από τον τύπο της Υποτροπιάζουσας-Διαλείπουσας μορφής της ΣΚΠ αποκλείστηκαν από την έρευνα, όπως περιγράφεται από τους Mastorodemos και συν. (2010).

Ο γνωσιακός έλεγχος πραγματοποιήθηκε τέσσερις εβδομάδες, τουλάχιστον, μετά την πλήρη ύφεση των συμπτωμάτων της τελευταίας υποτροπής. Απαραίτητη προϋπόθεση ήταν οι ασθενείς να μην αναφέρουν

υποτροπή της νόσου τον τελευταίο μήνα. Υποτροπή (παρόξυνση) ορίστηκε ως η εμφάνιση νέων νευρολογικά συμπτωμάτων ή επιδείνωση της προϋπάρχουσας συμπτωματολογίας, διάρκειας τουλάχιστον 24 ωρών, η οποία παρουσιάστηκε πριν από μια περίοδο κλινικής σταθερότητας ή βελτίωσης, διάρκειας τουλάχιστον 45 ημερών. Η κόπωση ή ο παροδικός πυρετός που σχετίζονται με επιδείνωση των συμπτωμάτων δεν θεωρήθηκαν ως υποτροπές.

Οι ασθενείς οι οποίοι έλαβαν συμβατική θεραπεία με κορτικοστεροειδή για την αντιμετώπιση των υποτροπών τους (φαρμακευτικό σχήμα: ενδοφλεβίως για 3 ημέρες και, ακολούθως, από του στόματος αγωγή για 12 επιπλέον ημέρες), εξετάστηκαν τουλάχιστον 30 ημέρες μετά την τελευταία δόση της φαρμακευτικής αγωγής.

Η σωματική αναπηρία των ασθενών αξιολογήθηκε με την «Κλίμακα Λειτουργικής Αναπηρίας», εξετάζοντας 7 λειτουργικά συστήματα (κινητική λειτουργία, αισθητηριακή λειτουργία, παρεγκεφαλιδική, εγκεφαλικού στελέχους, οπτική, νοητική, λειτουργία εντέρου-κύστης). Η «Κλίμακα Λειτουργικής Αναπηρίας», η θεραπευτική αγωγή, ο αριθμός των υποτροπών, καθώς και η διάρκεια της νόσου λήφθηκαν μέσα σε δύο μήνες από την νευροψυχολογική αξιολόγηση.

1.2.2 Κριτήρια εισόδου για τους ασθενείς με Κλινικά Μεμονωμένο Σύνδρομο

Σαράντα τέσσερις ασθενείς (N=44), οι οποίοι παρουσίασαν κλινικά ένα μεμονωμένο οξύ ή υποξύ επεισόδιο νευρολογικής διαταραχής, με συμπτωματολογία τυπική για τη νόσο της Σκλήρυνσης Κατά Πλάκας (Poser, 1983), και των οποίων τα ευρήματα της μαγνητικής τομογραφίας κατέδειξαν μία ή περισσότερες εστίες ενδεικτικές για απομυελινωτική νόσο, εντάχθηκαν στη μελέτη (Barkhof et al., 1997˙ ενσωματωμένα στα κριτήρια McDonald).

Όλοι οι ασθενείς παραπέμπονταν στη Νευρολογική Κλινική του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου του Ηρακλείου, ύστερα από προσωπική τους συναίνεση, για ένα διάστημα 3 ετών (Ιανουάριος 2007- Δεκέμβριος 2009). Οι συναντήσεις για τη νευροψυχολογική αξιολόγηση

προγραμματίζονταν ανεξάρτητα από τις τακτικές κλινικές επισκέψεις των ασθενών ή την εισαγωγή ορισμένων στην Νευρολογική Κλινική μετά από παρουσίαση νέων συμπτωμάτων.

Όλοι οι ασθενείς επαναξιολογήθηκαν κλινικά και απεικονιστικά μέχρι και 3 έτη μετά την πρώτη νευροψυχολογική αξιολόγηση (διάμεσος= 2,5 έτη). Σε αυτούς τους ασθενείς, η πορεία της νόσου από την έναρξή της κυμαινόταν από 1 έως 12 έτη (διάμεσος= 4,0 έτη). Η επιδείνωση της νόσου ορίστηκε είτε με βάση κλινικά κριτήρια, τα οποία απαιτούν την παρουσία δεύτερης κλινικής υποτροπής, τεκμηριωμένης με αντικειμενικά νέα νευρολογικά σημεία είτε με βάση απεικονιστικά κριτήρια, τα οποία απαιτούν την εμφάνιση επιπρόσθετων εστιών στο ΚΝΣ, τεκμηριώνοντας με τον τρόπο αυτό τη διασπορά στο χρόνο και στο χώρο (κριτήρια McDonald για την Κλινικά Βέβαιη Σκλήρυνση Κατά Πλάκας).

Παρόλο που μετρήσεις από το εγκεφαλονωτιαίο υγρό (ΕΝΥ) δεν απαιτούνται για την διάγνωση της νόσου, σύμφωνα με τα πρόσφατα χρησιμοποιούμενα κριτήρια (κατά McDonald, αρχικά και αναθεωρημένα), όλοι οι ασθενείς με Κλινικά Μεμονωμένο Σύνδρομο, εκτός από έναν, υποβλήθηκαν σε οσφυονωτιαία παρακέντηση. Ωστόσο, για 11 ασθενείς τα δεδομένα από την παρουσία των ολιγοκλωνικών ζωνών ή του αυξημένου IgG δεν είναι διαθέσιμα προς παρουσίαση. Δέκα ασθενείς με Κλινικά Μεμονωμένο Σύνδρομο (7 γυναίκες και 3 άνδρες) είχαν αυξημένο IgG δείκτη. Οι υπόλοιποι 22 (6 γυναίκες και 1 άνδρες) είχαν αρνητικά ευρήματα στους δείκτες του ΕΝΥ.

Μόνον 7 ασθενείς με Κλινικά Μεμονωμένο Σύνδρομο (7/44 CIS), κατά την περίοδο της νευροψυχολογικής αξιολόγησης, βρίσκονταν υπό ανοσοκατασταλτική φαρμακευτική αγωγή (ιντερφερόνη).

Η σοβαρότητα μιας πιθανής γνωσιακής διαταραχής μεταξύ των ασθενών με Κλινικά Μεμονωμένο Σύνδρομο εξετάστηκε (α) μέσω σύγκρισης με δεδομένα της ομάδας ελέγχου σε μια σειρά από νευροψυχολογικές δοκιμασίες, *με εστίαση στη μνήμη* (οι αναλύσεις επαναλήφθηκαν επί των τυπικών τιμών, διορθωμένων ως προς ηλικία και μορφωτικό επίπεδο, ελέγχοντας έτσι για την πιθανή επίδραση δημογραφικών παραγόντων στα αποτελέσματα), και (β) μέσω σύγκρισης με την επίδοση μιας επιλεγμένης υπο-ομάδας ασθενών με κλινικά βέβαιη

Υποτροπιάζουσα-Διαλείπουσα ΣΚΠ (N=49), η οποία, ωστόσο, παρουσίαζε ήπια σωματική/κινητική αναπηρία, με EDSS ≤ 3 (Kurtzke, 1983) και ήταν εξομοιωμένη ως προς τις δημογραφικές (ηλικία, επίπεδο εκπαίδευσης), ψυχοσυναισθηματικές (επίπεδα αναφερόμενου ιδιοσυγκρασιακού άγχους και καταθλιπτικών συμπτωμάτων) και νοητικές μεταβλητές (δείκτης νοημοσύνης) με την ομάδα των ασθενών με Κλινικά Μεμονωμένο Σύνδρομο.

Η υπο-ομάδα των ασθενών με Υποτροπιάζουσα-Διαλείπουσα μορφή της ΣΚΠ, που χρησιμοποιήθηκε για την παραπάνω σύγκριση, πληρούσε όλα τα κριτήρια που αναφέρθηκαν παραπάνω για την ένταξη στη μελέτη ασθενών με Υποτροπιάζουσα-Διαλείπουσα μορφή της νόσου (Mastorodemos et al., 2010). Συγκεκριμένα, η διάγνωση τέθηκε από ειδικευμένο νευρολόγο της Νευρολογικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ηρακλείου, ύστερα από τη λήψη ιστορικού και την κλινική εξέταση των ασθενών, τα ευρήματα της Μαγνητικής Τομογραφίας, τα αποτελέσματα της εξέτασης των Προκλητών Δυναμικών, την εξέταση του ΕΝΥ και τον αποκλεισμό άλλων συναφών αυτοάνοσων νοσημάτων, μεταβολικών και λοιμωδών παθήσεων του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος. Ως έναρξη της νόσου ορίστηκε ο χρόνος που ο ασθενής είχε το πρώτο αντικειμενικό κλινικό σύμπτωμα για τη Σκλήρυνση Κατά Πλάκας, όπως ορίζεται από τα κριτήρια του Poser (1998). Όλα τα συμπτώματα που παρουσιάστηκαν σε διάστημα τριών μηνών μετά τα αρχικά συμπτώματα θεωρήθηκαν συμπτώματα έναρξης. Είκοσι-έξι ασθενείς με Υποτροπιάζουσα-Διαλείπουσα μορφή της νόσου ήταν υπό την χορήγηση θεραπευτικής αγωγής με ανοσοτροποποιητικά σκευάσματα, όπως ιντερφερόνη (interferon), οξαλική γλατιραμέρη (glatiramer acetate) ή μονοκλωνικό αντίσωμα natalizumab (συγκριτικά με μόνο 7 ασθενείς που λάμβαναν θεραπευτική αγωγή από την ομάδα των ασθενών με Κλινικά Μεμονωμένο Σύνδρομο). Όταν πραγματοποιήθηκε ο νευροψυχολογικός έλεγχος, η υπο-ομάδα των ασθενών με Υποτροπιάζουσα-Διαλείπουσα μορφή της νόσου παρουσίαζε πλήρη ύφεση των συμπτωμάτων για τουλάχιστον 45 ημέρες μετά την τελευταία υποτροπή. Υποτροπή (παρόξυνση) ορίστηκε ως η εμφάνιση νέων νευρολογικά συμπτωμάτων ή επιδείνωση της προϋπάρχουσας συμπτωματολογίας, διάρκειας τουλάχιστον

24 ωρών και πριν από μια περίοδο κλινικής σταθερότητας ή βελτίωσης, διάρκειας τουλάχιστον 45 ημερών. Η κόπωση ή ο παροδικός πυρετός που σχετίζονται με επιδείνωση των συμπτωμάτων δεν θεωρήθηκαν ως υποτροπές. Οι ασθενείς οι οποίοι έλαβαν συμβατική θεραπεία με κορτικοστεροειδή για την αντιμετώπιση των υποτροπών τους (φαρμακευτικό σχήμα: ενδοφλεβίως για 3 ημέρες και, ακολούθως, από του στόματος αγωγή για 12 επιπλέον ημέρες) εξετάστηκαν τουλάχιστον 30 ημέρες μετά την τελευταία δόση της φαρμακευτικής αγωγής.

Οι δύο ομάδες (ασθενείς με Κλινικά Μεμονωμένο Σύνδρομο και υπο-ομάδα ασθενών με Υποτροπιάζουσα-Διαλείπουσα μορφή της νόσου, με την οποία συγκρίθηκε η πρώτη ομάδα) ήταν εξισωμένες αναφορικά με την ηλικία, το επίπεδο εκπαίδευσης και το νοητικό δυναμικό, καθώς και με την παρουσία συμπτωμάτων που συνδέονται με διαταραχές διάθεσης και άγχους. Ο μέσος όρος διάρκειας της νόσου από την έναρξή της, κατά την περίοδο της νευροψυχολογικής αξιολόγησης, ήταν 1,5 έτη για την ομάδα των ασθενών με Κλινικά Μεμονωμένο Σύνδρομο και 6,5 έτη για την υπο-ομάδα των ασθενών με Υποτροπιάζουσα-Διαλείπουσα μορφή της νόσου.

Οι ασθενείς με Κλινικά Μεμονωμένο Σύνδρομο, οι οποίοι τον Δεκέμβρη του 2010 πληρούσαν τα κλινικά και/ή απεικονιστικά κριτήρια για Κλινικά Βέβαιη Σκλήρυνση Κατά Πλάκας, εξετάστηκαν με την ίδια συστοιχία νευροψυχολογικών δοκιμασιών που χορηγήθηκε στην αρχική γνωσιακή αξιολόγηση.

1.2.3 Κριτήρια αποκλεισμού ασθενών

Αποκλείστηκαν από τη συμμετοχή τους στη μελέτη όσοι ασθενείς δεν πληρούσαν τα ανωτέρω κριτήρια ή επιπλέον παρουσίαζαν:

- Ιστορικό αλκοολισμού ή κατάχρησης ουσιών,
- ΚΕΚ με απώλεια συνείδησης,
- Ιστορικό σχιζοφρένειας ή διπολικής διαταραχής,
- Ιστορικό μαθησιακής διαταραχής,
- Ιστορικό άλλης αυτοάνοσης ή νευρολογικής νόσου,

- Σημαντική οπτική ή κινητική έκπτωση, η οποία θα μπορούσε να επηρεάσει την νευροψυχολογική εξέταση,
- Παρούσα επιδείνωση της νευρολογικής κατάστασης του ασθενούς,
- Βαρύ τραυματικό γεγονός τους τελευταίους 2 μήνες (θάνατος συγγενή 1^{ου} βαθμού, διαζύγιο).

1.3 Νευροψυχολογικές Δοκιμασίες

Οι συμμετέχοντες εξετάστηκαν με μια συστοιχία ψυχομετρικών δοκιμασιών, με σκοπό την εκτίμηση επιμέρους γνωσιακών λειτουργιών, από τον ίδιο κλινικό νευροψυχολόγο, κατά τη διάρκεια μιας συνεδρίας. Πιο αναλυτικά, επιλέχθηκε μια συγκεκριμένη συστοιχία νευροψυχολογικών δοκιμασιών, οι οποίες επικεντρώνονται στην αξιολόγηση της λειτουργίας της μνημονικής διαδικασίας σε ασθενείς με Σκλήρυνση Κατά Πλάκας, ώστε να διερευνηθούν πιθανές εξηγήσεις σχετικά με την παρουσία μνημονικών δυσκολιών στη νόσο. Επιπλέον, θα πρέπει να σημειωθεί ότι η επιλογή της συγκεκριμένης συστοιχίας, που αφορά την λειτουργία της μνήμης, έγινε έχοντας υπόψη ότι νόρμες άλλων ψυχομετρικών δοκιμασιών, οι οποίες χρησιμοποιούνται για την αξιολόγηση της συνολικής γνωσιακής λειτουργίας στη Σκλήρυνση Κατά Πλάκας, δεν είναι διαθέσιμες στον ελληνικό πληθυσμό. Εν συνεχεία, παρουσιάζονται αναλυτικά οι ψυχομετρικές δοκιμασίες που περιλαμβάνονται στην συστοιχία.

1.3.1 Αξιολόγηση γενικής νοητικής κατάστασης

Το γενικό νοητικό πηλίκο των συμμετεχόντων εκτιμήθηκε με βάση δύο εκ των υποκλιμάκων του νοητικής αξιολόγησης του Wechsler (Wechsler Abbreviated Scales of Intelligence/WASI, Wechsler, 1999)[2]: την υποκλίμακα «Λεξιλόγιο» (ως δείκτη αποκρυσταλλωμένης νοημοσύνης), και την «Επίλυση Προβλημάτων» (ως δείκτη ρέουσας νοημοσύνης) (βλ. ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι).

[2] Η δοκιμασία WASI βρίσκεται υπό διαδικασία στάθμισης στον ελληνικό πληθυσμό από τους Λ. Μεσσήνη και συνεργάτες (Messinis, Lyros, Georgiou, & Papathanasopoulos, 2009). Η δοκιμασία WASI και οι υποκλίμακες του WMS-III, οι οποίες χρησιμοποιήθηκαν στην παρούσα μελέτη, προσαρμόστηκαν ανεξάρτητα από το Εργαστήριο Εφαρμοσμένης Ψυχολογίας (ΕΕΨ) του Τμήματος Ψυχολογίας του Πανεπιστημίου Κρήτης, για ερευνητικούς σκοπούς, με την άδεια του εκδοτικού οίκου NCS Pearson, Inc., San Antonio, TX. Στην παρούσα μελέτη χρησιμοποιήθηκαν δεδομένα του τυπικού πληθυσμού που προήλθαν από το ΕΕΨ.

1.3.2 Αξιολόγηση λεκτικής μάθησης και μνήμης: δοκιμασία «Μνήμη Ψηφίων»

Η λειτουργία της *άμεσης (ή βραχυπρόθεσμης) λεκτικής μνήμης*, καθώς και της *ενεργούς μνήμης* εκτιμήθηκε με την υποκλίμακα «Μνήμη Ψηφίων» ("Memory for Digits subtest") της μνημονικής κλίμακας Wechsler (WMS-III, Wechsler, 1997)[3]. Η δοκιμασία διακρίνεται σε δύο υποκλίμακες, την «Ευθεία Επανάληψη Ψηφίων» (Digits Forward) και την «Αντίστροφη Επανάληψη Ψηφίων» (Digits Reverse), κατά τις οποίες ο εξεταζόμενος επαναλαμβάνει άμεσα σε ευθεία και αντίστροφη σειρά αντίστοιχα μια αύξουσα αριθμητική αλληλουχία. Η επίδοση στην υποκλίμακα «Ευθεία Επανάληψη» θεωρείται μέτρο επάρκειας της άμεσης (ή βραχυπρόθεσμης) μνήμης, ενώ η επίδοση στη δοκιμασία της «Αντίστροφης επανάληψης» θεωρείται μέτρο επάρκειας της ενεργούς μνήμης, διότι συνεπάγεται την πρόσθετη ενεργό αντιστροφή της σειράς των ψηφίων, είτε μέσω μιας νοερής «απεικόνισης» και της αντίστροφης «ανάγνωσής» τους είτε μέσω οποιουδήποτε άλλου τεχνάσματος (Lezak, 1995).

Η βαθμολόγηση των αποτελεσμάτων έγινε με βάση τον υπολογισμό των παρακάτω δεικτών:

(i) Βαθμός «Ευθείας Επανάληψης Ψηφίων»,

(ii) Βαθμός «Αντίστροφης Επανάληψης Ψηφίων»,

(iii) Συνολικός βαθμός επανάληψης ψηφίων (άθροισμα ευθείας και αντίστροφης επανάληψης ψηφίων) (βλ. ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι).

1.3.3 Αξιολόγηση λεκτικής μάθησης και μνήμης: δοκιμασία «Μνήμη Ιστοριών»

Η ελληνική προσαρμογή[4] της δοκιμασίας «Μνήμη Ιστοριών» (Logical Memory) της μνημονικής κλίμακας Wechsler (Wechsler Memory Scale/WMS-LM), χρησιμοποιήθηκε για την εκτίμηση της ικανότητας συγκράτησης πληροφοριών στα πλαίσια μιας μικρής ιστορίας, εκτιμώντας

[3] Προσαρμογή στα Ελληνικά κατόπιν ειδικής άδειας για ερευνητική χρήση στο ΕΕΨ του Πανεπιστημίου Κρήτης από την Pearson Assessments, Inc (2010).

[4] Κατόπιν ειδικής άδειας για ερευνητική χρήση από την Pearson Assessments, Inc (2010).

τη λειτουργία της *πρωτογενούς* και *δευτερογενούς λεκτικής επεισοδιακής μνήμης*. Η δοκιμασία συνίσταται στην ανάγνωση από τον εξεταστή δύο μικρών ιστοριών αφηγηματικού τύπου (Ιστορία Α/Ιστορία Β), μετά από την οποία ο εξεταζόμενος καλείται να τις διηγηθεί άμεσα με όσο περισσότερες λεπτομέρειες μπορεί (συνθήκη άμεσης μνημονικής ανάκλησης). Η Ιστορία Β ξαναδιαβάζεται από τον εξεταστή, ζητώντας από τον εξεταζόμενο να την επαναλάβει, ώστε να διερευνηθεί η ικανότητα μάθησης (συνθήκη μάθησης). Η ικανότητα ανάκλησης της κάθε ιστορίας (Α & Β) από τη δευτερογενή (ή μακροπρόθεσμη) μνήμη εξετάζεται μετά από παρέλευση 25-35 λεπτών (συνθήκη καθυστερημένης μνημονικής ανάκλησης) (Lezak, 1995).

Τα αποτελέσματα αξιολογούνται σύμφωνα με τους παρακάτω δείκτες :

(i) Αριθμός των αφηγηματικών στοιχείων που ανακλήθηκαν επιτυχώς κατά τη συνθήκη της άμεσης ανάκλησης της Ιστορίας Α (Μνήμη Ιστορίας-Ι-Α),

(ii) Αριθμός των αφηγηματικών στοιχείων που ανακλήθηκαν επιτυχώς κατά την συνθήκη της άμεσης ανάκλησης της Ιστορίας Β-1^{η} προσπάθεια (Μνήμη Ιστορίας-Ι-Β1^{η}),

(iii) Αριθμός των αφηγηματικών στοιχείων που ανακλήθηκαν επιτυχώς κατά την συνθήκη της άμεσης ανάκλησης της Ιστορίας Β-2^{η} προσπάθεια (Μνήμη Ιστορίας-Ι-Β2^{η}) (συνθήκη μάθησης),

(iv) Δείκτης Άμεσης Ανάκλησης. ([i] μείον [ii]),

(v) Αριθμός των αφηγηματικών στοιχείων που ανακλήθηκαν επιτυχώς από την Ιστορία Α μετά από παρέλευση 30 min χωρίς υπενθύμιση (Μνήμη Ιστορίας-ΙΙ-Α),

(vi) Αριθμός των αφηγηματικών στοιχείων που ανακλήθηκαν επιτυχώς από την Ιστορία Β μετά από παρέλευση 30 min χωρίς υπενθύμιση (Μνήμη Ιστορίας-ΙΙ-Β),

(vii) Δείκτης Καθυστερημένης Ανάκλησης ([v] μείον [vi]),

(viii) Δείκτης Διατήρησης (ή συγκράτησης) αφηγηματικών στοιχείων Ιστορίας Α ([v] / [i] * 100) (Δείκτης Διατήρησης-Ιστορία Α),

(ix) Δείκτης Διατήρησης (ή συγκράτησης) αφηγηματικών στοιχείων Ιστορίας Β ([vi] / [iii] * 100) (Δείκτης Διατήρησης-Ιστορία Β),

(x) Καμπύλη Μάθησης ([iii] μείον [ii]),

(xi) Δείκτης Αναγνώρισης (αριθμός των στοιχείων που αναγνωρίστηκαν επιτυχώς μετά από παρέλευση 30 min από την εξιστόρηση των δύο ιστοριών) (Δείκτης Αναγνώρισης),

(xi) Δείκτης Διαφορικής Ικανότητας Άμεσης Ανάκλησης Ιστοριών ([i] μείον [ii]), και

(xii) Δείκτης Διαφορικής Ικανότητας Καθυστερημένης Ανάκλησης Ιστοριών ([v] μείον [vi]).

Για τη μελέτη εξετάστηκαν ξεχωριστά δείκτες για την κάθε Ιστορία (I-A, I-B1, II-A, II-B) καθώς, επίσης, και ο Δείκτης Διαφορικής Ικανότητας Ανάκλησης Ιστορίας, βασιζόμενοι σε προηγούμενη προκαταρκτική μελέτη της αυξημένης δυσκολίας στην απομνημόνευση της Ιστορίας Β μεταξύ των ασθενών με Υποτροπιάζουσα-Διαλείπουσα μορφή της ΣΚΠ (Panou et al., 2009).

Επιπρόσθετα, για τον έλεγχο της επίδρασης του φαινομένου *της Κατά Σειρά Θέσης*, όσον αφορά την ανάκληση ενός κειμένου (δοκιμασία «Μνήμη Ιστοριών») στην ομάδα των ασθενών με Υποτροπιάζουσα-Διαλείπουσα μορφή της ΣΚΠ, υπολογίστηκε ξεχωριστά ο αριθμός των επιτυχώς ανακληθέντων στοιχείων από το αρχικό, μεσαίο και τελικό τμήμα της Ιστορίας Α και της Ιστορίας Β, τόσο για την άμεση (I-A, I-B1) όσο και για την καθυστερημένη ανάκληση (II-A, II-B) (βλ. ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι).

1.3.4 Αξιολόγηση λεκτικής μάθησης και μνήμης: δοκιμασία «Ανάκληση Καταλόγου Λέξεων»

Με την ψυχομετρική δοκιμασία Ανάκλησης Καταλόγου Λέξεων (Auditory Verbal Learning Test / AVLT) αξιολογήθηκε η ικανότητα εκμάθησης λεκτικών πληροφοριών μέσω της ακουστικής οδού, καθώς και η άμεση και μακροπρόθεσμη συγκράτηση μη εννοιολογικά συσχετιζόμενων λέξεων. Η κλίμακα έχει προσαρμοστεί στα ελληνικά για ερευνητική χρήση κατόπιν ειδικής άδειας από την ACER[5] (Geffen & Geffen, 2000.

[5] Geffen, G. & Geffen, L. (2000). Auditory Verbal Learning Test. Camberwell, Australia, ACER. Translated in Greek by Fofi Constantinidou, Ph.D., University of Cyprus, 2010,

Μετάφραφη: Κωνσταντινίδου, 2010). Στη δοκιμασία AVLT, ο εξεταστής διαβάζει έναν κατάλογο από 15 λέξεις (ουσιαστικά-κατάλογος Α) πέντε φορές στη σειρά [$1^{η}$-$5^{η}$ δοκιμή] και μετά από κάθε ανάγνωση ο εξεταζόμενος καλείται να ανακαλέσει όσες περισσότερες λέξεις μπορεί με οποιαδήποτε σειρά. Στη συνέχεια, διαβάζεται έναν διαφορετικό κατάλογο 15 ουσιαστικών (κατάλογος Β), ζητώντας από την εξεταζόμενο την άμεση ανάκλησή της. Αμέσως μετά, ο εξεταζόμενος καλείται να ανακαλέσει τον $1^{ο}$ κατάλογο για ακόμα μία φορά [$6^{η}$ δοκιμή] χωρίς υπενθύμιση εξετάζοντας έτσι την ικανότητα συγκράτησης πληροφοριών που έχουν απομακρυνθεί από τη συνείδηση και μάλιστα με τη μεσολάβηση μίας ομοειδούς δοκιμασίας (εκμάθηση $2^{ου}$ καταλόγου). Μετά από παρέλευση 20 λεπτών της ώρας, στη διάρκεια των οποίων ο εξεταζόμενος εκτελεί μη λεκτικές δοκιμασίες, εξετάζεται και πάλι η ικανότητα ανάκλησης των λέξεων του αρχικού καταλόγου, χωρίς υπενθύμιση και επίσης η ικανότητα αναγνώρισης. Η διαφορά στον αριθμό άμεσα ανακληθέντων επιτυχώς λέξεων μεταξύ της πέμπτης και της πρώτης προσπάθειας χρησιμοποιείται ως δείκτης "λεκτικής" μάθησης, ενώ η διαφορά μεταξύ του αριθμού των άμεσα ανακληθέντων στοιχείων μετά από την πέμπτη προσπάθεια και εκείνων που ανακλήθηκαν μετά από παρέλευση 20 λεπτών και χωρίς υπενθύμιση λαμβάνεται ως δείκτης μακροπρόθεσμης συγκράτησης (Lezak, 2004).

Επιπλέον, η κλίμακα AVLT προσφέρεται για τη διερεύνηση του φαινομένου της *αναδρομικής παρεμβολής* (proactive interference) και της επίδρασης του φαινομένου *της κατά σειρά θέσης* ($2^{ος}$ & $3^{ος}$ ειδικός στόχος της μελέτης για την ομάδα των ασθενών με Υποτροπιάζουσα-Διαλείπουσα μορφή της ΣΚΠ). Συγκεκριμένα, η δοκιμασία χορηγήθηκε σε μια υπο-ομάδα ασθενών με Υποτροπιάζουσα μορφή της νόσου (N=49) και σε άτομα του υγιή πληθυσμού (N=68), εξομοιωμένα κατά ηλικία ($p>0.6$) και μορφωτικό επίπεδο ($p>0.7$). Η συγκεκριμένη υποομάδα των ασθενών δεν διέφερε από τους υπόλοιπους ασθενείς αναφορικά με το βαθμό στην

---

with permission of the Publisher, The Australian Council for Educational Research, 19 Prospect Hill Road, Camberwell, Victorial 3124, Australia. All rights reserved.

κλίμακα EDSS, τον αριθμό των υποτροπών και τη διάρκεια της νόσου (p>.5 σε όλες τις περιπτώσεις). Επιπρόσθετα, για τον έλεγχο της επίδρασης του φαινομένου της Κατά Σειρά Θέσης, υπολογίστηκε ξεχωριστά ο αριθμός των ανακληθέντων στοιχείων από το αρχικό, μεσαίο και τελικό τμήμα του καταλόγου Α (5 λέξεων το καθένα) κατά τη Δοκιμή 1, και Δοκιμή 7 καθώς και του καταλόγου Β.

Με βάση την επίδοση των συμμετεχόντων (ασθενείς και δείγμα υγιούς πληθυσμού [N=68]) στη δοκιμασία AVLT εξετάστηκαν οι παρακάτω δείκτες:

i) Δείκτης Προσθενεργού Παρεμβολής (συνολικός αριθμός άμεσα ανακληθέντων επιτυχώς λέξεων του καταλόγου Α [1η δοκιμή] μείον συνολικός αριθμός άμεσα ανακληθέντων λέξεων του καταλόγου Β [6η δοκιμή],

ii) Βαθμός Άμεσης Ανάκλησης για καθένα από τα τρία τμήματα των 5 στοιχείων -αρχικό, μεσαίο, τελικό – του καταλόγου Α [Δοκιμή 1], του καταλόγου Β και του καταλόγου Α [Δοκιμή 7],

iii) Δείκτης επίδρασης του προσφάτου,

iv) Δείκτης επίδρασης της προτεραιότητας, και

v) Δείκτης Διαφοράς επίδρασης του προσφάτου και της προτεραιότητας ([iii] μείον [iv], Gainotti & Marra, 1994) (βλ. ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι).

1.3.5 Αξιολόγηση οπτικής μνήμης: δοκιμασία «Οπτικοχωρική Μνήμη»

Η αναθεωρημένη έκδοση της δοκιμασίας «Οπτικοχωρική Μνήμη» (Taylor Complex Figure Test, Hubley & Tremblay, 2002) χρησιμοποιήθηκε για την αξιολόγηση της οπτικοχωρικής επεισοδιακής μνήμης[6]. Η δοκιμασία αποτελείται από δύο φάσεις: αρχικά, ζητείται από τον εξεταζόμενο να αντιγράψει την εικόνα και, στη συνέχεια, μετά από παρέλευση 3-5 λεπτών του ζητείται να σχηματίσει το σχήμα από μνήμης.

Η βαθμολόγηση έγινε με βάση τον υπολογισμό των παρακάτω δεικτών:

[6] Κατόπιν ειδικής άδειας για ερευνητική χρήση από την A. Hubley (2010).

(i) Αντιγραφή (αριθμός των στοιχείων που αντιγράφηκαν σωστά από το σχήμα),
(ii) Καθυστερημένη αναπαραγωγή του σχήματος (αριθμός των στοιχείων που σχηματίστηκαν σωστά , μετά από παρέλευση 3-5 λεπτών), και
(iii) Δείκτης Διατήρησης ([ii] / [i]) * 100 (επιλέχθηκε μια μέθοδος αναλογίας, παρά ένας συνήθης υπολογισμός των βαθμολογιών, ώστε να διευκολυνθεί η σύγκριση μεταξύ των δεικτών διατήρησης της δοκιμασίας Οπτικοχωρικής μνήμης και της Μνήμης Ιστοριών (βλ. ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι).

1.3.6 Αξιολόγηση επιτελικών λειτουργιών: δοκιμασία «Αναστολή Απόκρισης»

Οι ασθενείς, επίσης, εξετάστηκαν σε δύο δοκιμασίες, τη δοκιμασία «Αναστολή Απόκρισης» και τη δοκιμασία «Εναλλαγή Στρατηγικής», κατασκευασμένες σε ηλεκτρονική μορφή, με σκοπό τη διερεύνηση συγκεκριμένων επιτελικών λειτουργιών, όπως της ικανότητας γνωστικού ελέγχου, μέσω της αναστολής και υιοθέτησης νέων στρατηγικών, καθώς και της επίλυσης προβλημάτων σε μη λεκτικά πλαίσια.

Συγκεκριμένα, η δοκιμασία «Αναστολή Απόκρισης» (Inhibition task) αξιολογεί την ικανότητα αναστολής μιας αυτοματοποιημένης, μαθημένης συμπεριφοράς (ερέθισμα-αντίδραση) και την υιοθέτηση μιας νέας αλληλουχίας στρατηγικών (νέος συνδυασμός ερεθίσματος-αντίδρασης). Κατά τη διάρκεια κάθε σετ (block) (συνολικά 4 σετ με διαφορετικούς συνδυασμούς γραμμάτων), εμφανίζονται στην οθόνη του υπολογιστή ένα από τα δύο κεφαλαία γράμματα που περιλαμβάνει το κάθε σετ με συχνότητα κάθε 1,5 δευτ.. Ο συμμετέχων καλείται να πατήσει το κουμπί που ανταποκρίνεται στο γράμμα που κάθε φορά εμφανίζεται στην οθόνη. Μετά από μια σειρά 6 δοκιμών μάθησης [Συνθήκη Αναφοράς], ζητείται να αντιστραφεί η στρατηγική απόκρισης πατώντας το αντίθετο κουμπί από το εμφανιζόμενο γράμμα για επιπλέον 14 δοκιμές [Συνθήκη Αλλαγής]. Για παράδειγμα, ζητείται, αρχικά, από τον εξεταζόμενο να πατά το κουμπί Α, αν βλέπει ο γράμμα Α να εμφανίζεται στην οθόνη και το γράμμα Λ, αν εμφανίζεται το γράμμα Λ [Συνθήκη Αναφοράς], για 6 δοκιμές. Έπειτα από την 6η δοκιμή, ζητείται να πατά το γράμμα Α, αν βλέπει το γράμμα Λ και το

αντίστροφο [Συνθήκη Αλλαγής]. Διαφορετικά ζευγάρια από τυχαίους κάθε φορά συνδυασμούς γραμμάτων (π.χ. Σ, Χ / Π, Ρ) χρησιμοποιήθηκαν για κάθε ένα από τα τέσσερα σετ των 20 δοκιμών. Ο αριθμός των λαθών και ο χρόνος αντίδρασης (Reaction Time, RT) για κάθε σωστή απάντηση καταχωρούνται ηλεκτρονικά, ώστε να χρησιμοποιηθούν για τον υπολογισμό των παρακάτω δεικτών επίδοσης:

(i) Μέσος όρος των χρόνων αντίδρασης (RTs) για όλες τις Δοκιμές Αναφοράς [Συνθήκη Αναφοράς],

(ii) Μέσος όρος των χρόνων αντίδρασης (RTs) για όλες τις Δοκιμές Αλλαγής [Συνθήκη Αλλαγής],

(iii) Μέσος όρος ποσοστού σφάλματος για τις Δοκιμές Αναφοράς,

(iv) Μέσος όρος ποσοστού σφάλματος για τις Δοκιμές Αλλαγής,

(v) Δείκτης Αναστολής Χρόνου Αντίδρασης (αντιπροσωπεύει την αναλογική αύξηση στο μέσο όρο του χρόνου αντίδρασης μεταξύ Δοκιμών Αναφοράς και Αλλαγής),

(vi) Δείκτης Αναστολής-Λάθη (αντιπροσωπεύει την αναλογική αύξηση του μέσου όρου του ποσοστού λαθών μεταξύ Δοκιμών Αναφοράς και Αλλαγής).

Μόνο δοκιμές (trials) με χρόνους αντίδρασης μεταξύ 200 και 5000 ms συμπεριλήφθηκαν στον υπολογισμό των προαναφερόμενων δεικτών για την εξάλειψη ακραίων τιμών από τις απαντήσεις των ασθενών (βλ. ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι).

1.3.7 Αξιολόγηση επιτελικών λειτουργιών: δοκιμασία «Εναλλαγή Στρατηγικής»

Η δοκιμασία «Εναλλαγή Στρατηγικής» (Strategy Shifting test) ελέγχει την ικανότητα επεξεργασίας και εναλλαγής μεταξύ δύο απλών γνωστικών στρατηγικών ανάλογα με τον τύπο του ερεθίσματος (ακουστικό ή οπτικό). Ακουστικά (ονόματα ζώων) και οπτικά ερεθίσματα (σχέδια των ίδιων ζώων σε διαφορετικά χρώματα) παρουσιάζονται με τυχαία σειρά στην οθόνη του υπολογιστή. Ερεθίσματα *στόχος* αποτελούν ονόματα τετράποδων ζώων και σχέδια ζώων κόκκινου χρώματος, για τα οποία, με την εμφάνιση τους στην οθόνη του υπολογιστή, απαιτείται από τον εξεταζόμενο να

πατήσει το δεξί πλήκτρο του ποντικιού. Σε όλα τα υπόλοιπα ερεθίσματα απαιτείται το πάτημα του αριστερού πλήκτρου. Η σειρά των ερεθισμάτων σχεδιάστηκε, ώστε να καθίσταται δυνατός ο υπολογισμός δεικτών επίδοσης (μέσος όρος χρόνου αντίδρασης και του ποσοστό λαθών) για κάθε μία από τις παρακάτω πειραματικές συνθήκες:

(i) Δοκιμές *Σταθερού τύπου*, κατά τις οποίες πάντα προηγείται ο ίδιος με αυτές τύπος ερεθίσματος (οπτικό ή ακουστικό) και δεν απαιτείται αλλαγή είτε στη γνωστική στρατηγική είτε εναλλαγή πλήκτρου (π.χ., /Οπτικό ερέθισμα-στόχος / Οπτικό ερέθισμα-στόχος / Οπτικό ερέθισμα-στόχος / [υπογραμμίζονται οι δοκιμές *Σταθερού τύπου*],

(ii) Δοκιμές *Απόκρισης - Εναλλαγής πλήκτρου*, κατά τις οποίες απαιτείται μόνο εναλλαγή πλήκτρου με βάση το ερέθισμα που παρουσιάζεται [ερέθισμα/στόχος → δεξί πλήκτρο, ερέθισμα/μη στόχος → αριστερό πλήκτρο] (π.χ., /Ακουστικό ερέθισμα-στόχος/, /Ακουστικό ερέθισμα-μη στόχος/, /Ακουστικό ερέθισμα-στόχος/ [υπογραμμίζονται οι δοκιμές *Απόκρισης - Εναλλαγής πλήκτρου*], και

(iii) Δοκιμές *Απόκρισης - Εναλλαγής Στρατηγικής & πλήκτρου*, όπου απαιτείται εναλλαγή τόσο της στρατηγικής όσο και του αντίστοιχου πλήκτρου (π.χ., /Οπτικό ερέθισμα-στόχος/, /Ακουστικό ερέθισμα-μη στόχος/, /Οπτικό ερέθισμα-στόχος/ [υπογραμμίζονται οι δοκιμές *Απόκρισης - Εναλλαγής Στρατηγικής & πλήκτρου*].

Υπολογίστηκαν οι ακόλουθοι δείκτες για τον έλεγχο της ικανότητας εναλλαγής στρατηγικής, ελέγχοντας παράλληλα και την ταχύτητα επεξεργασίας:

(α) *Δείκτης Απόκρισης - Εναλλαγής Στρατηγικής & πλήκτρου* (διαφορά του μέσου όρου στο χρόνο αντίδρασης και στο ποσοστό των λαθών μεταξύ των δοκιμών *Απόκρισης - Εναλλαγής Στρατηγικής & πλήκτρου* και των δοκιμών *Σταθερού τύπου*), και

(β) *Δείκτης Απόκρισης - Εναλλαγής πλήκτρου* (διαφορά του μέσου όρου του χρόνου αντίδρασης και του ποσοστού των λαθών μεταξύ των δοκιμών *Απόκρισης - Εναλλαγής πλήκτρου* και των δοκιμών *Σταθερού τύπου*) (βλ. ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι).

1.3.8 Αξιολόγηση συναισθηματικής κατάστασης: «Ερωτηματολόγιο αυτοαναφοράς της κατάθλιψης (CES-D)»

Όλοι οι συμμετέχοντες συμπλήρωσαν την ελληνική προσαρμογή της κλίμακας «Ερωτηματολόγιο αυτοαξιολόγησης της κατάθλιψης» (Center for Epidemiological Studies-Depression) για την αξιολόγηση καταθλιπτικών συμπτωμάτων (CES-D, Radloff, 1977, Fountoulakis et al., 2001). Η κλίμακα περιλαμβάνει 20 προτάσεις/ερωτήσεις και ο εξεταζόμενος υποδεικνύει το βαθμό (συχνότητα) που η κατάσταση που περιγράφει η κάθε πρόταση ανταποκρίνεται στη διάθεσή του κατά τη διάρκεια της προηγούμενης εβδομάδας σε μια 4βαθμη κλίμακα. Η κλίμακα εκτιμά ποσοτικά την κατάθλιψη και αποτελείται από αρνητικές φράσεις π.χ. «Δεν είχα διάθεση να φάω. Η όρεξή μου ήταν κακή» και θετικές φράσεις π.χ. «Ήμουν χαρούμενος/η». Οι θετικές φράσεις αντιστρέφονται κατά τον υπολογισμό της τελικής βαθμολογίας. Η συνολική βαθμολογία μπορεί να κυμανθεί από 0 έως 60 βαθμούς. Βαθμολογία μεγαλύτερη από 24 λαμβάνεται ως ενδεικτική κλινικά σημαντικών συμπτωμάτων κατάθλιψης. (βλ. ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι).

1.3.9 Αξιολόγηση συναισθηματικής κατάστασης: «Ερωτηματολόγιο αυτοαναφοράς περιστασιακού και ιδιοσυγκρασιακού άγχους (STAI A/B)»

Το «Ερωτηματολόγιο αυτοαναφοράς περιστασιακού και ιδιοσυγκρασιακού άγχους» (State-Trait Anxiety Inventory Form X-A/B) (Spielberger, 2005, Fountoulakis, et al., 2006) περιλαμβάνει αρνητικές φράσεις του τύπου «Αισθάνομαι αναστατωμένος» και θετικές φράσεις του τύπου «Είμαι χαλαρωμένος». Οι θετικές αντιστρέφονται κατά την τελική βαθμολόγηση του ερωτηματολογίου. Σύμφωνα με τα δεδομένα στάθμισης στον ελληνικό πληθυσμό, οι μέσοι όροι για το STAI-A ήταν 25±11 και για το STAI-B ήταν 28±11 (Fountoulakis et al., 2006) (βλ. ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι).

1.3.10 Αξιολόγηση κινητικότητας, λειτουργικής κατάστασης και αναπηρίας των ασθενών: «Κλίμακα βαρύτητας της κόπωσης»

Η βαρύτητα, η συχνότητα και η επίδραση αισθημάτων κόπωσης στην καθημερινή ζωή των ασθενών ποσοτικοποιήθηκε μέσω της «Κλίμακας βαρύτητας της κόπωσης» (Fatigue Severity Scale-FSS, Krupp et al., 1989). Ειδικότερα, η κλίμακα περιλαμβάνει 9 δηλώσεις σχετικά με το αίσθημα της κόπωσης που βιώνει ο ασθενής στα πλαίσια της νόσου, οι οποίες αξιολογούνται σε μια 7-βαθμη κλίμακα (1: διαφωνώ τελείως μέχρι 7: συμφωνώ απόλυτα). Σύμφωνα με τους Bergamaschi και συν. (1997), η κλίμακα περιλαμβάνει τρεις παράγοντες: α) βαρύτητα σωματικής άσκησης (ερωτήσεις 2, 4, 6), β) βαρύτητα ψυχοκοινωνικού περιβάλλοντος (ερωτήσεις 1, 7, 9), και γ) γενικός παράγοντας βαρύτητας της κόπωσης (ερωτήσεις 3, 5, 8). Βαθμολογία μεγαλύτερη από 4.6 (αντιστοιχεί στο 75° εκατοστημόριο) θεωρείται ενδιεκτική σοβαρής κόπωσης, ενώ βαθμολογία < 4.5 (αντιστοιχεί στο 25° εκατοστημόριο) υποδεικνύει αμελητέα επίπεδα κόπωσης (βλ. ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι).

1.3.11 Αξιολόγηση κινητικότητας, λειτουργικής κατάστασης και αναπηρίας των ασθενών: «Κλίμακα Λειτουργικής Αναπηρίας»

Ο βαθμός της σωματικής αναπηρίας και της νευρολογικής έκπτωσης των ασθενών εκτιμήθηκε με την «Κλίμακα Λειτουργικής Αναπηρίας» (Expanded Disability Status Scale / EDSS) του Kurztke (Kurtzke, 1983). Αποτελεί μια αδρή εκτίμηση της νευρολογικής κατάστασης του ασθενούς, ανάλογα με το βαθμό προσβολής του κάθε λειτουργικού συστήματος (πυραμιδικό, παρεγκεφαλιδικό, στελεχιαίο, αισθητηριακό, κατώτερο πεπτικο-ουρογεννητικό, οπτικό, κινητικό). Η βαθμολογία στην κλίμακα EDSS κυμαίνεται από 0 (φυσιολογική νευρολογική εξέταση) και έως 10 (θάνατος που οφείλεται στη νόσο) (βλ. ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ).

1.4 Μαγνητική Τομογραφία

Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου σε μαγνητικό τομογράφο 1,5 T σε ετήσια τουλάχιστον βάση χρησιμοποιώντας εξειδικευμένο πρωτόκολλο για τη ΣΚΠ. Το πρωτόκολλο περιλάμβανε ακολουθία T1 spin echo (TR/TE: 600/15 msec) πριν και μετά από ενδοφλέβια έγχυση σκιαγραφικού (γαδολίνιο) σε οριζόντιες και μετωπιαίες διατομές, ακολουθία T2 turbo spin echo (TR/TE: 5000/98 msec) σε οριζόντιες διατομές, και ακολουθία turbo FLAIR (TR/TE/TI: 9000/120/2600 msec) σε οριζόντιες και οβελιαίες διατομές. Τα αποτελέσματα αξιολογήθηκαν σε όλες τις περιπτώσεις από νευροακτινολόγο με εμπειρία στην ΣΚΠ. Η θέση και ο αριθμός των απομυελινωτικών βλαβών προσδιορίστηκε στις ακολουθίες T2 και κατηγοριοποιήθηκαν ανάλογα με τη θέση τους στις ακόλουθες περιοχές: περικοιλιακή λευκή ουσία, ακτινωτός στέφανος, ημιωειδές κέντρο, υποφλοιική λευκή ουσία, βασικά γάγγλια, θάλαμος, μεσολόβιο, μέσος εγκέφαλος, παρεγκεφαλίδα, παρεγκεφαλιδικά σκέλη, προμήκης μυελός. Χαρακτηρισμός των βλαβών πραγματοποιήθηκε με βάση το βαθμό ενίσχυσης στις Εικόνες T1 μετά από έγχυση σκιαγραφικού. Μετρήθηκε, επίσης, ο συνολικός αριθμός υποσκηνίδιων και υπερσκηνίδιων βλαβών.

1.5 Δεδομένα στάθμισης

Δεδομένα στάθμισης είναι διαθέσιμα για τον Ελληνικό πληθυσμό για κάθε νευροψυχολογική δοκιμασία που χρησιμοποιήθηκε στην παρούσα μελέτη από ένα δείγμα 550 αυτόχθονων φυσιολογικών μαρτύρων (τυπικός πληθυσμός)[7], ηλικίας 16-60 χρονών, στρωμματοποιημένο κατά επίπεδο εκπαίδευσης και γεωγραφική προέλευση (πόλεις με πληθυσμό πάνω από 10.000: 54%, πόλεις με πληθυσμό που κυμαίνεται μεταξύ 2.000-5.000: 29%, και περιοχές με πληθυσμό κάτω από 2.000: 17% (Simos et al., 2011, Simos & Kasselimis, αδημοσίευτα δεδομένα). Η προσέγγιση αυτή επιτρέπει τον υπολογισμό των προσαρμοσμένων τυπικών τιμών ανά ηλικία και επίπεδο εκπαίδευσης, χωριστά για έξι υποομάδες οι οποίες έχουν οριστεί με βάση την ηλικία (16-38 και 39-60 ετών) και το επίπεδο εκπαίδευσης (0-9, 10-12 και 13^+ έτη), ελέγχοντας έτσι για την πιθανή επίδραση δημογραφικών παραγόντων στα αποτελέσματα. Το μέγεθος κάθε υπο-ομάδας κυμάνθηκε μεταξύ 50 και 100 ατόμων. Η κατανομή της επίδοσης σε κάθε υποκλίμακα και ειδικό δείκτη επίδοσης για όλες τις ψυχομετρικές δοκιμασίες που χρησιμοποιήθηκαν στην παρούσα μελέτη προσέγγισε την κανονική κατανομή σε όλες τις περιπτώσεις, όπως καταδεικνύουν οι τιμές λοξότητας και κύρτωσης, οι οποίες κυμαίνονταν μεταξύ -0.5 και +0.5. Επομένως, κατέστη δυνατή η μετατροπή αρχικών σε τυπικούς βαθμούς επίδοσης για τους ασθενείς ανάλογα με την ηλικία και το μορφωτικό τους επίπεδο.

Για τις στατιστικές αναλύσεις της παρούσας μελέτης, από το παραπάνω σταθμισμένο δείγμα του τυπικού πληθυσμού, επιλέχθηκε η ομάδα ελέγχου (N = 230), η οποία ήταν εξομοιωμένη κατά ηλικία, επίπεδο εκπαίδευσης και Λεκτικό Δείκτη Νοημοσύνης με τις δύο ομάδες των ασθενών, την ομάδα της Υποτροπιάζουσας-Διαλείπουσας μορφής και του Κλινικά Μεμονωμένου Συνδρόμου ($p > 0.5$ για κάθε περίπτωση).

[7] Στην παρούσα μελέτη χρησιμοποιήθηκαν δεδομένα του τυπικού πληθυσμού που προήλθαν από το από το Εργαστήριο Εφαρμοσμένης Ψυχολογίας (ΕΕΨ) του Τμήματος Ψυχολογίας του Πανεπιστημίου Κρήτης.

1.6 Στατιστική ανάλυση των δεδομένων

Παρακάτω παρουσιάζεται αναλυτικά η μέθοδος της στατιστικής ανάλυσης που ακολουθήθηκε για την ανάλυση των δεδομένων για κάθε επιμέρους στόχο της μελέτης.

1.6.1 Διερεύνηση γνωσιακών και μνημονικών ελλειμμάτων στους ασθενείς με Υποτροπιάζουσα-Διαλείπουσα μορφή της ΣΚΠ

Σύγκριση μεταξύ της επίδοσης των ασθενών (N = 93) και του τυπικού πληθυσμού σε μνημονικούς δείκτες (Στόχος 1.1.1-1α)

Οι αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν χρησιμοποιώντας τις τυπικές τιμές επίδοσης των ασθενών για κάθε υποκλίμακα [z scores], διορθωμένες ως προς ηλικία και μορφωτικό επίπεδο, ώστε να διευκολυνθεί η σύγκριση με άλλες μελέτες. Το στατιστικό κριτήριο *t* για ένα δείγμα χρησιμοποιήθηκε για να εξεταστεί, εάν οι μέσοι όροι των τυπικών τιμών της ομάδας των ασθενών με Υποτροπιάζουσα-Διαλείπουσα μορφή της ΣΚΠ για κάθε δείκτη επίδοσης ήταν σημαντικά χαμηλότεροι από το μέσο όρο των αντίστοιχων τιμών του τυπικού πληθυσμού (N=550).

Σύγκριση της συχνότητας εμφάνισης μνημονικών ελλειμμάτων μεταξύ των ασθενών με Υποτροπιάζουσα-Διαλείπουσα μορφή της νόσου και του τυπικού πληθυσμού (Στόχος 1.1.1-1β & Στόχος 1.1.1-1γ)

Ως κριτήριο ελλειμματικής επίδοσης σε κάθε υποκλίμακα και επιμέρους γνωσιακό και μνημονικό δείκτη τέθηκε τυπική τιμή $z < -1.5$ που αντιστοιχεί στο 7° εκατοστημόριο της κανονικής κατανομής των επιδόσεων των υγιών εθελοντών του τυπικού δείγματος. Επιπλέον, για τους Δείκτες Διαφορικής Ικανότητας Ανάκλησης Ιστοριών τέθηκε τυπική τιμή $z > 1.5$ (τόσο για την άμεση όσο και για την καθυστερημένη ανάκληση). Τυχόν διαφορές στο ποσοστό των ασθενών με Υποτροπιάζουσα-Διαλείπουσα μορφή της νόσου που παρουσίασαν σημαντικά χαμηλή επίδοση σε σχέση με τον τυπικό πληθυσμό εξετάστηκαν μέσω του κριτηρίου X^2 *(Στόχος 1.1.1-1β)*. Εφόσον, σύμφωνα με την υπόθεση της μελέτης, η πιθανότητα

σημαντικά χαμηλής επίδοσης των ασθενών στους δείκτες Διαφορικής Ικανότητας Ανάκλησης Ιστοριών (άμεση & καθυστερημένη ανάκληση) βρισκόταν να είναι σημαντικά υψηλότερη από την επίδοση του τυπικού πληθυσμού[8], τότε τυχόν διαφορές σε δημογραφικά και γνωσιακά χαρακτηριστικά μεταξύ της ομάδας των ασθενών που σημείωσαν σημαντικά χαμηλή επίδοση και των υπολοίπων ασθενών, που δεν παρουσίαζαν δυσκολίες, θα εξετάζονταν μέσω της μεθόδου της Ανάλυσης Διακύμανσης μονής κατεύθυνσης [one-way ANOVA, όπου ορίστηκε ανεξάρτητη μεταβλητή με τρία επίπεδα: ασθενείς με Υποτροπιάζουσα-Διαλείπουσα μορφή που παρουσίασαν δυσκολίες στο Δείκτη Διαφορικής Ικανότητας Ανάκλησης – Άμεσης και Καθυστερημένης –, ομάδα ασθενών που δεν παρουσιάσαν δυσκολίες στον παραπάνω δείκτη και τυπικός πληθυσμός] (*Στόχος 1.1.1-1γ*). Επιπλέον, διερευνήθηκαν πιθανοί προγνωστικοί παράγοντες των ατομικών διαφορών στους δείκτες της Διαφορικής Ικανότητας Ανάκλησης των Ιστοριών μεταξύ κλινικών και γνωσιακών μεταβλητών.

Έλεγχος της επίδρασης του φαινομένου της Προσθενεργού (ή Εμπροσθόδρομης) Παρεμβολής (Στόχος 1.1.1-2)

Η μέθοδος της Ανάλυσης Διακύμανσης χρησιμοποιήθηκε για την ανάλυση του Δείκτη Προσθενεργού Παρεμβολής της δοκιμασίας AVLT, ο οποίος προήλθε από τη βαθμολογία επίδοσης των ασθενών στη δοκιμασία «Ανάκλησης Καταλόγου Λέξεων», ορίζοντας την μεταβλητή "Ομάδα" (τυπικός πληθυσμός & ασθενείς με Υποτροπιάζουσα-Διαλείπουσα μορφή της ΣΚΠ) ως τη μεταβλητή μεταξύ των υποκειμένων.

Επιπρόσθετα, η πιθανή συσωρευτική επίδραση της προηγούμενης μαθημένης ύλης πάνω στο κάθε φορά παρουσιαζόμενο υλικό προς μάθηση (τόσο εντός όσο και μεταξύ των ιστοριών και των καταλόγων λέξεων) εκτιμήθηκε συγκρίνοντας τους δείκτες του μεγέθους επίδρασης[9] (η^2) της

[8] Υψηλές τιμές στους δείκτες Διαφορικής Ικανότητας Ανάκλησης Ιστοριών υποδεικνύουν μεγαλύτερη δυσκολία ανάκλησης της Ιστορίας Β από ότι της Ιστορίας Α, σύμφωνα με τα αποτελέσματα της προκαταρκτικής μελέτης (Panou et al., 2009).

[9] Ο δείκτης μεγέθους επίδρασης η^2 αποτυπώνει το μέρος της συνολικής διακύμανσης των ατομικών επιδόσεων των δειγμάτων, το οποίο μπορεί να αποδοθεί στην επίδραση της

μεταβλητής της ομάδας (ανεξάρτητη μεταβλητή: ασθενείς και τυπικός πληθυσμός) στην επίδοση (εξαρτημένη μεταβλητή). Δείκτες μεγέθους επίδρασης (η^2) υπολογίστηκαν χωριστά για τρία διαφορετικά τμήματα [αρχικό, μεσαίο, τελικό] των ιστοριών της δοκιμασίας «Μνήμη Ιστοριών» και των καταλόγων λέξεων της δοκιμασίας «Ανάκλησης Καταλόγου Λέξεων» (AVLT).

Έλεγχος της επίδρασης του φαινομένου της Κατά Σειρά Θέσης (Στόχος 1.1.1-3)

Οι παρακάτω αναλύσεις αξιολογούν την επίδραση του φαινομένου του προσφάτου, της προτεραιότητας και της μεσαίας θέσης των στοιχείων στην επίδοση των ασθενών και του τυπικού πληθυσμού κατά την άμεση ανάκληση του καταλόγου λέξεων [φαινόμενο της Κατά Σειρά Θέσης].

Σε σχέση με τα δεδομένα από τη δοκιμασία «Μνήμη Ιστοριών» - Άμεση Ανάκληση, χρησιμοποιήθηκε τριπλή Ανάλυση Διακύμανσης με τις εξής ανεξάρτητες μεταβλητές (παράγοντες):

1. "Ιστορία": με δύο επίπεδα (Ιστορία Α και Ιστορία Β1),
2. "Θέση": με τρία επίπεδα (αρχικό, μεσαίο και τελικό τμήμα της κάθε ιστορίας),
3. "Ομάδα": με δύο επίπεδα (ασθενείς με Υποτροπιάζουσα-Διαλείπουσα μορφή της νόσου και τυπικός πληθυσμός).

Τυχόν σημαντικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ των παραγόντων διερευνήθηκαν περαιτέρω μέσω ανάλυσης απλών κύριων επιδράσεων της "Ομάδας" σε κάθε επίπεδο του παράγοντα "Θέση" και "Ιστορία", και εκτιμήθηκαν σύμφωνα με το προσαρμοσμένο κατά Bonferonni επίπεδο σημαντικότητας άλφα = 0,008.

Η αντίστοιχη τριπλή Ανάλυση Διακύμανσης χρησιμοποιήθηκε για την ανάλυση των δεδομένων της δοκιμασίας AVLT και προσδιόριζε τους εξής παράγοντες:

1. " Κατάλογος ": με δύο επίπεδα (Κατάλογος Α και Κατάλογος Β),

---

ανεξάρτητης μεταβλητής, δηλαδή των δύο ομάδων (ασθενείς με Υποτροπιάζουσα-Διαλείπουσα μορφή της νόσου και τυπικό πληθυσμό).

2. “Θέση”: με τρία επίπεδα (αρχικό, μεσαίο και τελικό τμήμα του κάθε καταλόγου),
3. “Ομάδα”: με δύο επίπεδα (ασθενείς με Υποτροπιάζουσα-Διαλείπουσα μορφή της νόσου και τυπικός πληθυσμός).

Επιπλέον, διεξήχθη μια ξεχωριστή σειρά αναλύσεων των δεδομένων της καθυστερημένης ανάκλησης των Ιστοριών Α και Β της δοκιμασίας «Μνήμη Ιστοριών» και των δεδομένων της μετά-παρεμβολής ελεύθερης ανάκλησης του καταλόγου Α (δοκιμή 7) της δοκιμασίας AVLT. Σκοπός ήταν να εκτιμηθεί κατά πόσο η επίδραση του φαινομένου της Κατά Σειρά Θέσης για κάθε ομάδα (ασθενείς με Υποτροπιάζουσα-Διαλείπουσα μορφή της νόσου και τυπικός πληθυσμός) επιμένει και μετά από το διάστημα παγίωσης της κάθε δοκιμασίας (δηλαδή στη μακρόχρονη μνήμη).

1.6.2 Διερεύνηση γνωσιακών και μνημονικών ελλειμμάτων στους ασθενείς με Κλινικά Μεμονωμένο Σύνδρομο

Σύγκριση μεταξύ της επίδοσης των ασθενών με Κλινικά Μεμονωμένο Σύνδρομο, της υπο-ομάδας των ασθενών με κλινικά βέβαιη Υποτροπιάζουσα-Διαλείπουσα ΣΚΠ και της ομάδας ελέγχου στους μνημονικούς δείκτες και τις επιτελικές λειτουργίες (Στόχος 1.1.2-1α)

Οι αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν χρησιμοποιώντας τις τυπικές τιμές επίδοσης των δύο κλινικών ομάδων για κάθε υποκλίμακα [z scores], διορθωμένες ως προς ηλικία και μορφωτικό επίπεδο, ώστε να διευκολυνθεί η σύγκριση με άλλες μελέτες.

Αρχικά, το στατιστικό κριτήριο t για ένα δείγμα χρησιμοποιήθηκε για να εξεταστεί, εάν οι μέσοι όροι των τυπικών τιμών της ομάδας των ασθενών με Κλινικά Μεμονωμένο Σύνδρομο για κάθε δείκτη επίδοσης ήταν σημαντικά χαμηλότεροι από το μέσο όρο των αντίστοιχων τιμών της ομάδας ελέγχου (N=230).

Στη συνέχεια, μέσω της μεθόδου της Ανάλυσης Διακύμανσης μονής κατεύθυνσης (one-way ANOVA) διερευνήθηκε η πιθανή επίδραση της ανεξάρτητης μεταβλητής, δηλαδή του παράγοντα “Ομάδα” (με τρία επίπεδα: ομάδα ελέγχου, ομάδα ασθενών με Κλινικά Μεμονωμένο Σύνδρομο και

υπο-ομάδα ασθενών με Υποτροπιάζουσα-Διαλείπουσα ΣΚΠ) σε κάθε εξαρτημένη μεταβλητή (αρχική τιμή επίδοσης σε κάθε δοκιμασία). Ακολουθήθηκαν post-hoc πολλαπλές συγκρίσεις, ώστε να διαπιστωθεί μεταξύ ποιων ομάδων εντοπίζονται στατιστικά σημαντικές διαφορές. Το επίπεδο σημαντικότητας ορίστηκε για α= 0.002, σύμφωνα με τη μέθοδο Bonferroni. Οι αναλύσεις επαναλήφθηκαν επί των τυπικών τιμών (διορθωμένων ως προς ηλικία και μορφωτικό επίπεδο), ελέγχοντας με αυτό τον τρόπο για την πιθανή επίδραση δημογραφικών παραγόντων στα αποτελέσματα.

Σύγκριση της συχνότητας εμφάνισης γνωσιακών ελλειμμάτων μεταξύ των ασθενών με Κλινικά Μεμονωμένο Σύνδρομο, της υπο-ομάδας των ασθενών με Υποτροπιάζουσα-Διαλείπουσα μορφή της ΣΚΠ και της ομάδας ελέγχου (Στόχος 1.1.2-1β)

Ως κριτήριο ελλειμματικής επίδοσης σε κάθε υποκλίμακα και επιμέρους γνωσιακό και μνημονικό δείκτη τέθηκε τυπική τιμή $z < -1.5$ που αντιστοιχεί στο 7° εκατοστημόριο της κανονικής κατανομής των επιδόσεων των υγιών εθελοντών του τυπικού δείγματος. Επιπλέον, για τους Δείκτες Διαφορικής Ικανότητας Ανάκλησης Ιστοριών τέθηκε τυπική τιμή $z > 1.5$ (τόσο για την άμεση όσο και για την καθυστερημένη ανάκληση). Τυχόν διαφορές στο ποσοστό των ασθενών με Κλινικά Μεμονωμένο Σύνδρομο και της υπο-ομάδας των ασθενών με Υποτροπιάζουσα-Διαλείπουσα μορφή της νόσου που παρουσίασαν σημαντικά χαμηλή επίδοση σε σχέση με την ομάδα ελέγχου εξετάστηκαν μέσω του κριτηρίου X^2 .

Συσχέτιση μεταξύ δημογραφικών, κλινικών, ψυχοσυναισθηματικών και γνωσιακών μεταβλητών των ασθενών με Κλινικά Μεμονωμένο Σύνδρομο (Στόχος 1.1.2-2)

Μέσω των δεικτών συσχέτισης Pearson [για συνεχείς μεταβλητές, όπως η διάρκεια της νόσου, η κατάθλιψη, το άγχος, τα επίπεδα κόπωσης] ή Spearman [για μεταβλητές που δεν κατανέμονται κανονικά, όπως η βαθμολογία στην κλίμακα EDSS] διερευνήθηκε η πιθανότητα συγκεκριμένοι κλινικοί (διάρκεια νόσου, EDSS, αριθμός νευρολογικών

συμπτωμάτων) και ψυχοσυναισθηματικοί (κατάθλιψη, άγχος και επίπεδο σωματικής κούρασης) παράγοντες να σχετίζονται με την σημαντικά χαμηλή επίδοση των ασθενών σε ορισμένους γνωσιακούς δείκτες. Επιπρόσθετα, η σχέση μεταξύ γνωσιακών και κλινικών/ψυχοσυναισθηματικών παραγόντων διερευνήθηκε και σε επίπεδο ομάδας, συγκρίνοντας υπο-ομάδες ασθενών με και χωρίς σημαντικά χαμηλή επίδοση σε έναν ή περισσότερους μνημονικούς και επιτελικούς δείκτες.

Επίδραση κλινικών, γνωσιακών και ψυχοσυναισθηματικών παραγόντων ως πιθανοί προγνωστικοί δείκτες για την επιδείνωση της νόσου στους ασθενείς με Κλινικά Μεμονωμένο Σύνδρομο (Στόχος 1.1.2-3)

Επιπλέον, η πιθανή προγνωστική αξία της επίδρασης των γνωσιακών και ψυχοσυναισθηματικών παραγόντων στην εξέλιξη της νόσου εξετάστηκε με δύο συμπληρωματικούς τρόπους: πρώτον, συγκρίνοντας την αρχική επίδοση των ασθενών με Κλινικά Μεμονωμένο Σύνδρομο, οι οποίοι στον επανέλεγχο δύο με τρία χρόνια μετά την 1η νευροψυχολογική εκτίμηση πληρούσαν τα κλινικά και απεικονιστικά κριτήρια για κλινικά βέβαιη Σκλήρυνση Κατά Πλάκας (N=25), με την επίδοση των ασθενών οι οποίοι δεν πληρούσαν τα κριτήρια αυτά (N=19). Δεύτερον, διερευνώντας τη συνδυαστική προγνωστική επίδραση αυτών των μεταβλητών στην έκβαση της νόσου μέσω αναλύσεων λογιστικής παλινδρόμησης (logistic regression analysis).

Ευρήματα μαγνητικής τομογραφίας (Στόχος 1.1.2-4)

Τέλος, η συνάφεια μεταξύ εντοπισμού της εστίας (κωδικοποιημένη ως κατηγορική μεταβλητή) και της νευροψυχολογικής επίδοσης (τυπικές τιμές, κωδικοποιημένες ως κατηγορικές μεταβλητές) εξετάστηκε για τους ασθενείς με Κλινικά Μεμονωμένο Σύνδρομο διαμέσου μιας σειράς συγκρίσεων μέσω του δείκτη συσχέτισης biserial.

2. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

2.1 Επιδόσεις των ασθενών με Υποτροπιάζουσα-Διαλείπουσα μορφή της ΣΚΠ

Πριν από τις προγραμματισμένες αναλύσεις με σκοπό την διερεύνηση των κυρίων υποθέσεων της μελέτης, παρουσιάζονται κλινικά, δημογραφικά, και γενικά γνωσιακά (δηλ. μη μνημονικά) χαρακτηριστικά του συνόλου των ασθενών με Υποτροπιάζουσα-Διαλείπουσα μορφή της ΣΚΠ (N=93) σε σχέση με πληθυσμιακές νόρμες, διευκολύνοντας τη σύγκριση των αποτελεσμάτων με προηγούμενες μελέτες.

2.1.1 Γνωσιακά, κλινικά και δημογραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών με Υποτροπιάζουσα-Διαλείπουσα μορφή της νόσου

Αναφορικά με τους δείκτες γενικής νοημοσύνης της κλίμακας WASI, η ομάδα των ασθενών με Υποτροπιάζουσα-Διαλείπουσα μορφή της νόσου παρουσίασε επίδοση που κυμαινόταν πλησίον ή και άνω του μέσου όρου σε σχέση με τον τυπικό πληθυσμό. Συγκεκριμένα, σημείωσε σημαντικά υψηλότερη επίδοση από το μέσο όρο στην υποκλίμακα του «Λεξιλογίου», η οποία εξετάζει αποκρυσταλλωμένη νοημοσύνη και χαμηλότερη από τον μέσο όρο στη μη λεκτική υποκλίμακα «Επίλυση Προβλημάτων», η οποία εξετάζει ρέουσα νοημοσύνη. Τέσσερις ασθενείς είχαν τιμή $-1.5 < z < -1.0$ στην υποκλίμακα «Επίλυση Προβλημάτων» (τιμή που αντιστοιχεί σε Δείκτη Νοημοσύνης περίπου 85, δηλαδή σε χαμηλά φυσιολογικά όρια) και μόνο δύο ασθενείς είχαν στην ίδια υποκλίμακα τυπικές τιμές κάτω από -1.5 τυπική απόκλιση από το μέσο όρο (τιμή που αντιστοιχεί σε Δείκτη Νοημοσύνης περίπου 78: οριακή τιμή). Ωστόσο, και οι 6 ασθενείς παρουσίαζαν τυπική τιμή στην υποκλίμακα του «Λεξιλογίου» εντός 0.5 τυπικής απόκλισης σε σχέση με το μέσο όρο του τυπικού πληθυσμού (N=550).

Ενδείξεις καταθλιπτικής συμπτωματολογίας ήταν παρούσες σε ένα σημαντικό ποσοστό των ασθενών (55%). Ο μέσος όρος της βαθμολογίας των ασθενών στις κλίμακες περιστασιακού (STAI-A) και ιδιοσυγκρασιακού

άγχους (STAI-B) ήταν δύο τυπικές αποκλίσεις πάνω από το αντίστοιχο μέσο όρο του τυπικού πληθυσμού (Φουντουλάκης et al., 2006), με 80% και 70% των ασθενών, αντίστοιχα, να παρουσιάζουν βαθμολογία τουλάχιστον 1.5 τυπική απόκλιση πάνω από μέσο όρο του τυπικού πληθυσμού. Το εύρημα αυτό συμφωνεί με προηγούμενες αντίστοιχες μελέτες που καταδεικνύουν ότι οι ασθενείς με Υποτροπιάζουσα μορφή της νόσου διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης συμπτωματολογίας άγχους και κατάθλιψης (Stenager et al., 1994). Θα πρέπει να σημειωθεί, ωστόσο, ότι μόνο 10 ασθενείς (9%) είχαν επισήμως διαγνωστεί από ειδικό ψυχικής υγείας με αγχώδη διαταραχή ή διαταραχή της διάθεσης και ήταν υπό ανάλογη φαρμακευτική αγωγή (SSRIs).

Το ποσοστό των ασθενών οι οποίοι ανέφεραν υψηλά επίπεδα κόπωσης με σημαντική επίπτωση στην καθημερινή τους ζωή (χρησιμοποιώντας ως κριτήριο τους 36 βαθμούς στην κλίμακα «Βαρύτητας της Κόπωσης», όπως προτάθηκε από τους Flachenecker και συν., 2002), ήταν αρκετά υψηλό (60%). Μόνο 8 ασθενείς (7%) είχαν EDSS τιμές ενδεικτικές μέτριας έως σοβαρής αναπηρίας (>3).

Αναλυτική περιγραφή των δημογραφικών/κλινικών χαρακτηριστικών και γνωσιακών επιδόσεων της ομάδας των ασθενών με Υποτροπιάζουσα-Διαλείπουσα μορφή της νόσου παρουσιάζονται στους Πίνακες 1 και 2, αντίστοιχα.

Πίνακας 1. Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών με Υποτροπιάζουσα-Διαλείπουσα μορφή της ΣΚΠ (N=93) [μέσος όρος ± τυπική απόκλιση (εύρος σε παρένθεση)].

Άνδρες	35
Γυναίκες	58
Ηλικία (έτη)	37.3±8.5 (15-56)
Εκπαίδευση (έτη)	13.2±2.8 (6-18)
Διάρκεια νόσου (έτη)	9.3±5.9 (1-29)
Αριθμός υποτροπών	3.1±2.5 (1-13)
EDSS	2.5±1.5 (0-6)
Αρχικό σύμπτωμα	
• Οπτική νευρίτιδα	15
• Εγκεφαλικού στελέχους-παρεγκεφαλίδας	15
• Νωτιαίου μυελού	1
• Κινητικού – αισθητικού τύπου	16
• Πολυσυμπτωματικού τύπου	13
Ανοσοτροποποιητική θεραπεία	
• Καμία θεραπεία	38
• INF, Glatiramer acetate, Natalizumab	45
• Άλλου τύπου	10

Συντομεύσεις: EDSS: Expanded Disability Status Scale (Κλίμακα Λειτουργικής Αναπηρίας), INF: Ιντερφερόνη.

Πίνακας 2. Δείκτες γενικής νοητικής ικανότητας και ψυχοσυναισθηματικά χαρακτηριστικά των ασθενών με Υποτροπιάζουσα-Διαλείπουσα ΣΚΠ (N = 93) [μέσος όρος ± τυπική απόκλιση (εύρος σε παρένθεση)].*

Ψυχομετρική δοκιμασία	**Ασθενείς με Υποτροπιάζουσα-Διαλείπουσα ΣΚΠ (N=93)**
WASI Λεξιλόγιο (z)	0.72±1.1 (-1.2 έως 3.1)†
WASI Επίλυση Προβλημάτων (z)	-0.25±1.0 (-3.7 έως .9)*
Εκτιμώμενο IQ	104.1±11.3 (77 έως 126)
CES-D (Κατάθλιψη)	39.9±13.0 (17 έως 52)
STAI-A (Περιστασιακό άγχος)	47.9±5.6 (38 έως 59)
STAI-B (Ιδιοσυγκρασιακό άγχος)	51.1±7.0 (31 έως 60)
Fatigue (Κόπωση)	38.3±10.7 (10 έως 50)

Σημαντικά διάφορο από το 0: *: $p < 0.02$, †: $p < 0.0001$
Συντομεύσεις: WASI: Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence, CES-D: Center for Epidemiological Studies Depression scale, STAI-A/B: State-Trait Anxiety Inventory Form A/B, Fatigue: Fatigue Severity Scale.

* *Σημείωση: Οι τυπικές τιμές του τυπικού πληθυσμού ήταν εξ'ορισμού Μ.Ο.=0 και Τ.Α.=1.0, γιατί οι κατανομές ήταν κανονικές.*

2.1.2 Επίδοση των ασθενών με Υποτροπιάζουσα-Διαλείπουσα μορφή στις δοκιμασίες μνήμης σε σχέση με τον τυπικό (γενικό) πληθυσμό

Σύγκριση της μέσης επίδοσης των ασθενών με τον τυπικό πληθυσμό σε μνημονικούς δείκτες (Στόχος 1.1.1-1α)

Περιγραφικά στατιστικά στοιχεία παρουσιάζονται στον Πίνακα 3. Αναφορικά με την άμεση ανάκληση στη δοκιμασία «Μνήμη Ιστοριών», οι ασθενείς, *ως ομάδα*, επέδειξαν επίδοση κάτω από το μέσο όρο και στις δύο επαναλήψεις της Ιστορίας Β. Επιπλέον, παρόλο που οι ασθενείς παρουσίασαν επίδοση στην Καμπύλη Μάθησης που κυμαινόταν στο μέσο όρο, στοιχείο που δηλώνει ότι επωφελήθηκαν εξίσου από μια δεύτερη επανάληψη της Ιστορίας Β συγκριτικά με τον τυπικό πληθυσμό, ωστόσο οι επιδόσεις τους στη δεύτερη άμεση ανάκληση της Ιστορίας Β παρέμειναν σε σημαντικά χαμηλό μέσο επίπεδο. Αναφορικά με την Ιστορία Α, οι ασθενείς συνολικά μπόρεσαν άμεσα να ανακαλέσουν τον ίδιο αριθμό στοιχείων συγκριτικά με τα άτομα του τυπικού πληθυσμού.

Κατά την καθυστερημένη ανάκληση των ιστοριών, οι ασθενείς ανακάλεσαν σημαντικά λιγότερα στοιχεία και από τις δύο ιστορίες, ωστόσο η δυσκολία ανάκλησης ήταν εντονότερη για την Ιστορία Β. Επιπλέον, είχαν την τάση να αναγνωρίζουν (δοκιμασία αναγνώρισης) λιγότερα στοιχεία και από τις δύο ιστορίες. Ενδιαφέρον, ωστόσο, είναι το γεγονός ότι ο αριθμός των στοιχείων που οι ασθενείς ήταν σε θέση να θυμηθούν μετά από παρέλευση 30 λεπτών, διορθωμένος για την άμεση μνημονική ανάκληση των δύο ιστοριών (Δείκτες Διατήρησης Ιστορίας Α και Ιστορίας Β), ήταν εντός φυσιολογικών ορίων και για τις δύο ιστορίες. Έλεγχος των Δεικτών Διαφορικής Ικανότητας Ανάκλησης Ιστοριών επιβεβαιώνουν το εύρημα ότι οι ασθενείς ανακάλεσαν με μεγαλύτερη δυσκολία την Ιστορία Β απ' ότι την Ιστορία Α, συγκριτικά με τον τυπικό πληθυσμό.

Επίσης, όπως αναμενόταν με βάση προηγούμενες μελέτες ασθενών με Υποτροπιάζουσα-Διαλείπουσα ΣΚΠ (DeLuca et al., 1994, Thornton et al., 2002, Demaree et al., 2000, Gaudino et al., 2001 Lengenfelder et al., 2003, Fuso et al., 2010), ως ομάδα, οι ασθενείς σημείωσαν επίδοση

σημαντικά κάτω από το μέσο όρο στους δείκτες βραχυπρόθεσμης και ενεργού λεκτικής μνήμης (δοκιμασίες «Ευθεία Επανάληψη Ψηφίων» και «Αντίστροφη Επανάληψη Ψηφίων», αντίστοιχα). Το εύρημα αυτό, παρόλο που δεν αποτελεί έναν από τους στόχους της παρούσας μελέτης, παρουσιάζεται στα αποτελέσματα, με στόχο να εκτιμηθεί η ισοδυναμία του δείγματος με προηγούμενες μελέτες.

Πίνακας 3. Περιγραφικά στοιχεία για τους δείκτες μνήμης των ασθενών με Υποτροπιάζουσα-Διαλείπουσα μορφή της ΣΚΠ [μέσος όρος ± τυπική απόκλιση]. *

	Ασθενείς με ΣΚΠ (N=93)	
	Αρχική Τιμή	Τυπική Τιμή (z)
Άμεση Ανάκληση Ιστοριών		
Άμεση Ανάκληση Ιστορίας Α (25)	15.5±4.0	-0.21±0.99
1η Άμεση Ανάκληση Ιστορίας Β (25)	12.4±4.5	**-0.72±1.1†**
2η Άμεση Ανάκληση Ιστορίας Β (25)	16.5±4.2	**-0.77±1.1†**
Δείκτης Άμεσης Ανάκλησης[1]	27.8±7.3	**-0.53±1.0†**
Καμπύλη Μάθησης[2]	4.7±2.5	0.27±0.94
Δείκτης Διαφορικής Ικανότητας Άμεσης Ανάκλησης Ιστοριών[7]	3.1±4.2	**0.54±1.2†**
Καθυστερημένη Ανάκληση Ιστοριών		
Καθυστερημένη Ανάκληση Ιστορίας Α (25)	13.5±4.1	**-0.27±0.92***
Καθυστερημένη Ανάκληση Ιστορίας Β (25)	13.9±5.2	**-0.85±1.3†**
Δείκτης Διαφορικής Ικανότητας Καθυστερημένης Ανάκλησης Ιστοριών [8]	-0.42±4.2	**0.51±1.0***
Δείκτης Καθυστερημένης Ανάκλησης[3]	27.5±8.3	**-0.61±1.1†**
Δείκτης Διατήρησης-Ιστορία Α[4]	87.7±19.9	-0.09±1.1
Δείκτης Διατήρησης-Ιστορία Β[5]	87.0±10.6	-0.15±1.2
Αναγνώριση-Ιστορία Α (15)	12.2±1.5	**-0.02±0.4***
Αναγνώριση-Ιστορία Β (15)	11.2±1.9	**-0.49±1.3***
Μνήμη Ψηφίων		
Ευθεία επανάληψη ψηφίων (16)	7.9±2.1	**-0.92±1.1†**
Αντίστροφη επανάληψη ψηφίων (14)	5.6±2.0	**-0.67±0.88†**
Μνήμη ψηφίων[6] (30)	6.7±1.8	**-0.80±0.81†**

Σημαντικά διάφορο από το 0: * $p < 0.01$, ** $p < 0.001$, † $p < 0.0001$

[1] Άμεση Ανάκληση Ιστορίας Α συν 1η Άμεση Ανάκληση Ιστορίας Β
[2] 2η Άμεση Ανάκληση Ιστορίας Β μείον 1η Άμεση Ανάκληση Ιστορίας Β
[3] Καθυστερημένη Ανάκληση Ιστορίας Α συν Καθυστερημένη Ανάκληση Ιστορίας Β
[4] (Καθυστερημένη Ανάκληση Ιστορίας Α / Άμεση Ανάκληση Ιστορίας Α) * 100
[5] (Καθυστερημένη Ανάκληση Ιστορίας Β / 1η Άμεση Ανάκληση Ιστορίας Β) * 100
[6] Ευθεία Επανάληψη Ψηφίων συν Αντίστροφη Επανάληψη Ψηφίων
[7] Άμεση Ανάκληση Ιστορίας Α μείον 1η Άμεση Ανάκληση Ιστορίας Β
[8] Καθυστερημένη Ανάκληση Ιστορίας Α μείον Καθυστερημένη Ανάκληση Ιστορίας Β

Σημείωση: Υψηλές τιμές για τους «Δείκτες Διαφορικής Ικανότητας Ανάκλησης Ιστοριών» καταδεικνύουν μεγαλύτερη δυσκολία ανάκλησης της Ιστορίας Β απ' ότι της Ιστορίας Α.

* *Σημείωση: Οι τυπικές τιμές του τυπικού πληθυσμού ήταν εξ'ορισμού Μ.Ο.=0 και Τ.Α.=1.0, γιατί οι κατανομές ήταν κανονικές.*

Συχνότητα ελλειμματικών επιδόσεων των ασθενών με Υποτροπιάζουσα-Διαλείπουσα μορφή της ΣΚΠ (Στόχος 1.1.1-1β).

Μέρος του πρώτου στόχου της παρούσας μελέτης ήταν να εκτιμηθεί, σε *ατομικό επίπεδο*, η κλινική σημασία της χαμηλής βαθμολογίας των ασθενών σε κάθε δοκιμασία ή δείκτη επίδοσης. Ένας τρόπος να επιτευχθεί αυτό ήταν να διερευνηθεί η πιθανότητα εμφάνισης μιας ιδιαίτερα χαμηλής βαθμολογίας μεταξύ των ασθενών και να συγκριθεί με τον τυπικό πληθυσμό. "Χαμηλές" βαθμολογίες θεωρήθηκαν αυτές που αντιστοιχούσαν σε τυπική τιμή $z > 1.5$ μονάδα για τους Δείκτες Διαφορικής Ικανότητας Ανάκλησης Ιστοριών (τόσο για την άμεση όσο και για την καθυστερημένη ανάκληση) ή όπου $z < -1.5$ μονάδα για τους υπόλοιπους δείκτες. Όπως φαίνεται στον Πίνακα 4, τα ποσοστά των ασθενών με πολύ χαμηλή βαθμολογία ήταν σημαντικά υψηλότερα (κατά 3 έως 4 φορές) σε σχέση με τον τυπικό πληθυσμό σε τρεις δείκτες:

- Μνήμη Ψηφίων (Ευθεία και Αντίστροφη Επανάληψη Ψηφίων),
- Δείκτης Διαφορικής Ικανότητας Άμεσης Ανάκλησης Ιστοριών,
- Δείκτης Διαφορικής Ικανότητας Καθυστερημένης Ανάκλησης Ιστοριών.

Πίνακας 4. Ποσοστό ατόμων με ελλειματικές επιδόσεις στην ομάδα των ασθενών με Υποτροπιάζουσα-Διαλείπουσα μορφή της ΣΚΠ και του τυπικού πληθυσμού σε μνημονικούς και γνωσιακούς δείκτες ($z < - 1.5$).

	Ασθενείς με ΣΚΠ (N=93)	Δείγμα γενικού (τυπικού) πληθυσμού (N=550)
Μνήμη		
Ευθεία επανάληψη Μνήμης Ψηφίων*	**17.3***	2.2
Αντίστροφη επανάληψη Μνήμης Ψηφίων *	**12.9***	2.4
Δείκτης Διαφορικής Ικανότητας Άμεσης Ανάκλησης Ιστοριών *	**22.5***	6.7
Δείκτης Διαφορικής Ικανότητας Καθυστερημένης Ανάκλησης Ιστοριών *	**21.5***	6.0
WASI		
Λεξιλόγιο	3.2	7.2
Επίλυση προβλημάτων	10.8	6.5
Δείκτης γενικής νοημοσύνης[1]	2.2	5.1

*Στατιστικά σημαντικά ποσοστά ($p < 0.01$)

[1] Μέσος όρος βαθμολογίας των υποκλιμάκων του «Λεξιλογίου» και «Επίλυσης Προβλημάτων» της δοκιμασίας WASI.

Γνωσιακό προφίλ ασθενών με ιδιαίτερα υψηλό δείκτη Διαφορικής Ικανότητας Ανάκλησης Ιστοριών Α και Β (Στόχος 1.1.1-1γ)

Η υπο-ομάδα των ασθενών με Υποτροπιάζουσα-Διαλείπουσα μορφή της ΣΚΠ που παρουσίασε χαμηλή τυπική τιμή στο Δείκτη Διαφορικής Ικανότητας *Άμεσης* Ανάκλησης Ιστοριών[10] (n=21) διέφερε από τους υπόλοιπους ασθενείς στις ακόλουθες μεταβλητές (στην παρένθεση ο Μ.Ο. για την υπο-ομάδα που εμφάνισε δυσκολίες, ακολουθούμενη από το Μ.Ο. των υπολοίπων ασθενών με ΣΚΠ):

- Αντίστροφη Επανάληψη Ψηφίων (-1.0 έναντι -0.04), $F(1,92) = 5.13$, $p < 0.01$, $\eta^2 = 0.10$[11],
- Άμεση Ανάκληση Ιστορίας Α (0.32 έναντι -0.49), $F(1,92) = 9.04$, $p < 0.001$, $\eta^2 = 0.16$,
- 1η Άμεση Ανάκληση Ιστορίας Β (-1.84 έναντι -0.41), $F(1,92) = 21.29$, $p < 0.0001$, $\eta^2 = 0.31$,
- 2η Άμεση Ανάκληση Ιστορίας Β (-1.19 έναντι -0.47), $F(1,92) = 4.60$, $p < 0.01$, $\eta^2 = 0.09$,
- Καμπύλη Μάθησης Μνήμης Ιστοριών (1.0 έναντι -0.04), $F(1,92) = 15.82$, $p < 0.0001$, $\eta^2 = 0.25$,
- Καθυστερημένη Ανάκληση Ιστορίας Β (-1.29 έναντι 0.39), $F(1,92) = 5.60$, $p < 0.02$, $\eta^2 = 0.07$.

Η στατιστική πιθανότητα για τις υπόλοιπες εξαρτημένες μεταβλητές βρέθηκε μεγαλύτερη από $p > 0.1$ με μεγέθη επίδρασης $\eta^2 < 0.02$, υποδεικνύοντας απουσία συστηματικών διαφορών μεταξύ των δύο υπο-ομάδων όσον αφορά τις κλινικές και δημογραφικές μεταβλητές.

Η υπο-ομάδα των ασθενών που παρουσίασε χαμηλή επίδοση στο Δείκτη Διαφορικής Ικανότητας Άμεσης Ανάκλησης περιλάμβανε περιλάμβανε μεγαλύτερο ποσοστό γυναικών από ότι η υπο-ομάδα που δεν παρουσίαζε δυσκολίες (79% έναντι 58%) και σημαντικά υψηλότερο ποσοστό που λάμβανε φαρμακευτική αγωγή (INF, Glatiramer acetate: 71%).

---

[10] Υποδηλώνοντας σημαντικά χειρότερη ικανότητα ανάκλησης της Ιστορίας Β σε σχέση με την Ιστορία Α.

[11] Ο δείκτης μεγέθους επίδρασης η^2 υποδηλώνει ότι το 10% της διακύμανσης στις ατομικές επιδόσεις των ασθενών στην υποκλίμακα «Αντίστροφη Επανάληψη Ψηφίων» μπορεί να αποδοθεί σε συστηματικές διαφορές μεταξύ των ομάδων.

Ασθενείς που δεν παρουσίαζαν δυσκολίες είχαν υποβληθεί σε θεραπεία με INF, Glatiramer acetate (30%) και Natalizumab (9%).

Η υπο-ομάδα των ασθενών με Υποτροπιάζουσα-Διαλείπουσα μορφή της ΣΚΠ που παρουσίασε ελλειμματική επίδοση στο Δείκτη Διαφορικής Ικανότητας *Καθυστερημένης* Ανάκλησης Ιστοριών (n=20) διέφερε από τους υπόλοιπους ασθενείς στις ακόλουθες μεταβλητές (στην παρένθεση ο Μ.Ο. για την υπο-ομάδα που εμφάνισε δυσκολίες, ακολουθούμενη από το Μ.Ο. των υπολοίπων ασθενών με ΣΚΠ):

- $1^{η}$ Άμεση Ανάκληση Ιστορίας Β (-1.80 έναντι -0.65), $F(1,92) = 9.27$, $p < 0.001$, $\eta^2 = 0.15$,
- $2^{η}$ Άμεση Ανάκληση Ιστορίας Β (-1.57 έναντι -0.50), $F(1,92) = 8.59$, $p < 0.001$, $\eta^2 = 0.14$,
- Καθυστερημένη Ανάκληση Ιστορίας Β (-2.00 έναντι -0.23), $F(1,92) = 24.74$, $p< 0.0001$, $\eta^2 = 0.32$.

Όλες οι υπόλοιπες δοκιμασίες σχετίστηκαν με τιμές $p > 0.1$ και μεγέθη επίδρασης $\eta^2 < 0.04$.

2.1.3 Διερεύνηση του φαινομένου της Προσθενεργού Παρεμβολής *(Στόχος 1.1.1-2)*

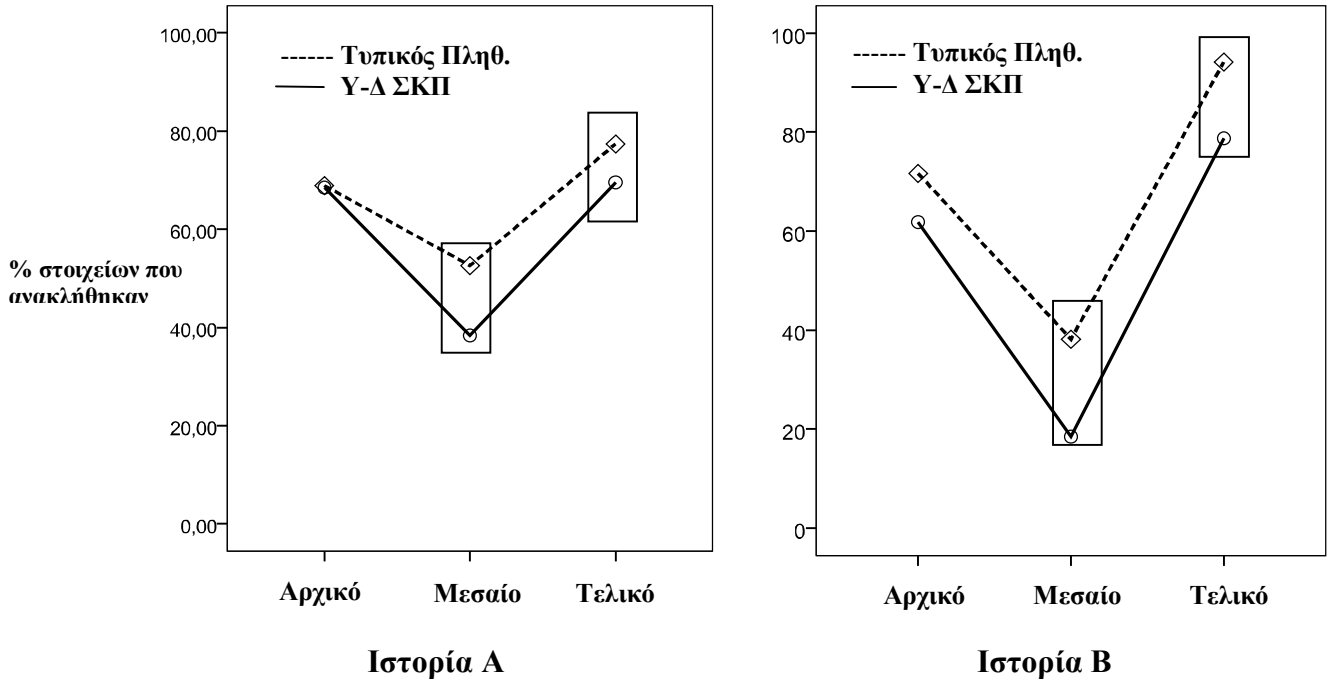
Η υπόθεση της αυξημένης ευαισθησίας στο φαινόμενο της προσθενεργού (ή εμπροσθόδρομης) παρεμβολής των ασθενών με Υποτροπιάζουσα-Διαλείπουσα μορφή της νόσου εκτιμήθηκε με την δοκιμασία της «Ανάκλησης Καταλόγου Λέξεων» (AVLT), καθώς η δοκιμασία «Μνήμη Ιστοριών» δεν έχει σχεδιαστεί για να ελέγχει το παραπάνω φαινόμενο. Τα αποτελέσματα, ωστόσο, της μελέτης δεν υποστηρίζουν αυτή την υπόθεση, καθώς οι δύο ομάδες (ασθενείς και τυπικός πληθυσμός) παρουσίασαν παρόμοια αποτελέσματα σχετικά με το δείκτη της προσθενεργού παρεμβολής ($p> 0.7$).

2.1.4 Αξιολόγηση της επίδρασης της Κατά Σειρά Θέσης: Φαινόμενο της προσφατότητας *(Στόχος 1.1.1-3)*

Στη συνέχεια, εξετάστηκε η εναλλακτική υπόθεση της επίδρασης της Κατά Σειρά Θέσης (φαινόμενο της προσφατότητας), σύμφωνα με την οποία η χαμηλή επίδοση ανάκλησης της Ιστορίας Β οφείλεται στην αυξημένη δυσκολία των ασθενών στο να απομνημονεύσουν συγκεκριμένα τμήματα (αρχικό, μεσαίο ή τελικό) της κάθε ιστορίας. Οι αναλύσεις διεξήχθησαν ξεχωριστά για τα δεδομένα της άμεσης και καθυστερημένης ανάκλησης.

Αναφορικά με την *άμεση* ανάκληση, η παρουσία αλληλεπίδρασης μεταξύ των μεταβλητών "Ομάδα" και "Θέση", $F\ (2,244) = 3.65$, $p < 0.027$, κατέδειξε ότι οι καμπύλες του φαινομένου της Κατά Σειρά Θέσης διέφεραν μεταξύ των ασθενών και του τυπικού πληθυσμού. Κατά ζεύγη συγκρίσεις έδειξαν ότι οι ασθενείς σημείωσαν επίδοση παρόμοια με τον τυπικό πληθυσμό στο αρχικό τμήμα των ιστοριών, αλλά σημαντικά χαμηλότερη ικανότητα ανάκλησης στοιχείων στο μεσαίο, $F\ (1,122) = 17.53$, $p < 0.0001$, και τελικό τμήμα των δύο ιστοριών, $F\ (1,122) = 2.36$, $p < 0.017$. Ας σημειωθεί πάντως ότι το μέγεθος των διαφορών ήταν σημαντικά μεγαλύτερο για το μεσαίο τμήμα [$\eta^2 = 0.13$] έναντι του τελικού τμήματος [$\eta^2 = 0.05$]. Επομένως, οι ασθενείς εμφάνισαν το αναμενόμενο φαινόμενο προτεραιότητας, αλλά σημαντικά μειωμένο φαινόμενο προσφατότητας σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό.

Σχήμα 1. Σχηματική παρουσίαση του φαινομένου της προσφατότητας στην *άμεση* ελεύθερη ανάκληση στοιχείων της Ιστορίας Α (αριστερή πλευρά) και της Ιστορίας Β (δεξιά πλευρά) [τα πλαίσια καταδεικνύουν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων].

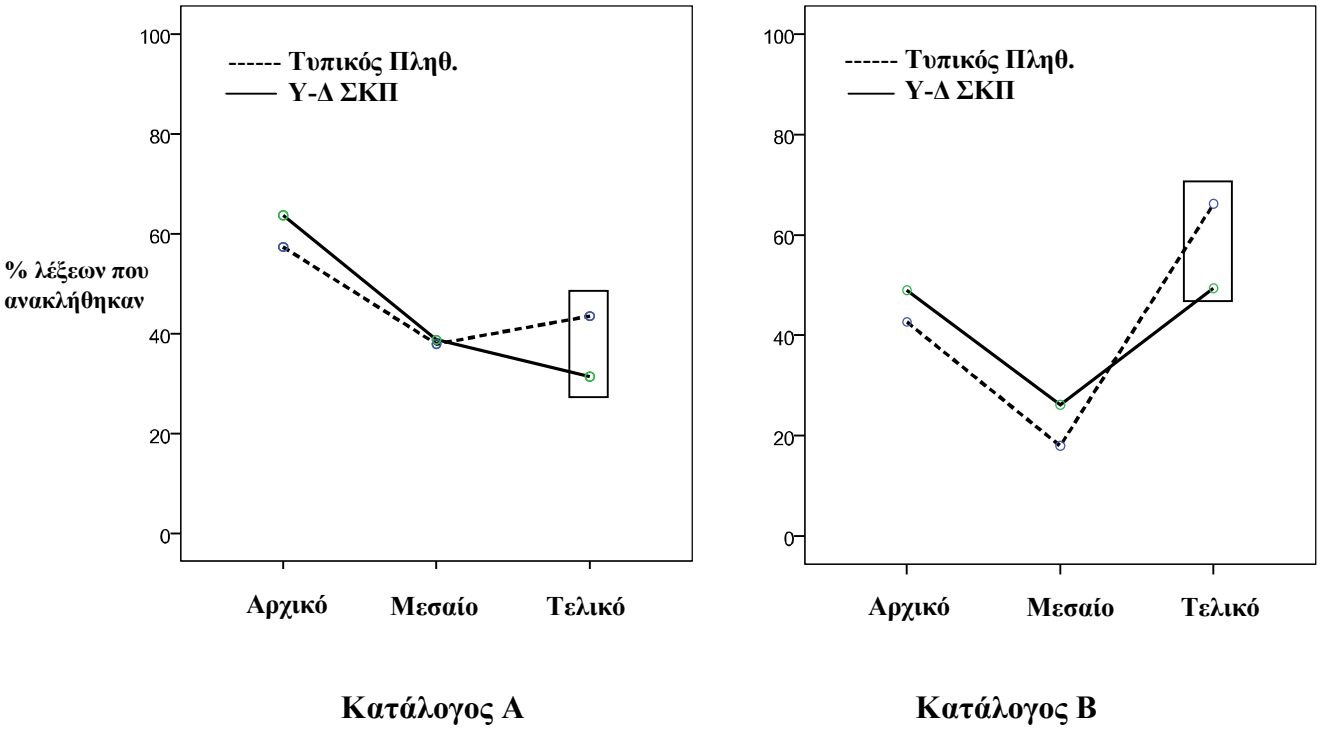


Σχετικά με την ικανότητα *καθυστερημένης* ανάκλησης της δοκιμασίας «Μνήμη Ιστοριών», βρέθηκε, επίσης, σημαντική αλληλεπίδραση μεταξύ των μεταβλητών "Θέση" και "Ομάδα", $F(2,244) = 4.16$, $p < 0.017$. Η κύρια επίδραση της μεταβλητής "Ομάδα" βρέθηκε στατιστικά σημαντική μόνο για το μεσαίο τμήμα της Ιστορίας Β, $F(1,122) = 10.12$, $p < 0.002$, $\eta^2 = 0.08$.

Η μειωμένη επίδραση του φαινομένου της προσφατότητας στην *άμεση* ανάκληση (υποδηλώνοντας αυξημένη δυσκολία των ασθενών σε σχέση με τους υγιείς στην ανάκληση του τελικού τμήματος των καταλόγων λέξεων) ήταν περισσότερο εμφανής στη δοκιμασία «Ανάκλησης Καταλόγου Λέξεων». Η συνολική βαθμολογία της επίδοσης των ασθενών είτε στον κατάλογο Α (δοκιμή 1) είτε στον κατάλογο Β δεν ήταν σημαντικά χαμηλότερη από τον τυπικό πληθυσμό (τόσο η κύρια επίδραση της μεταβλητής "Ομάδα" όσο και η αλληλεπίδραση "Ομάδας" και "Καταλόγου" δεν ήταν σημαντικές, $p > 0.6$ και $p > 0.8$, αντίστοιχα). Αντίθετα, σημαντική

ήταν η αλληλεπίδραση μεταξύ των μεταβλητών “Ομάδα” και “Θέση”, $F(2,230)=13.07$, $p < 0.0001$. Αναλύσεις απλής κύριας επίδρασης της “Ομάδας” κατέδειξαν σημαντικές διαφορές μόνο για το τελικό τμήμα των δύο καταλόγων λέξεων, $F(1,115) = 17.94$, $p < 0.0001$, $\eta^2 = 0.14$. Επομένως, οι ασθενείς φαίνεται να εκδηλώνουν το φαινόμενο της προτεραιότητας αλλά σημαντικά μειωμένο φαινόμενο προσφατότητας σε σχέση με τον τυπικό πληθυσμό. Ανάλυση των δεδομένων ανάκλησης του καταλόγου Α μετά την παρεμβολή του καταλόγου Β (Δοκιμή 6) δεν έδειξε σημαντικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ της μεταβλητής “Ομάδα” ή μεταξύ των μεταβλητών “Θέση” με “Ομάδα” ($p > 0.40$, οι ασθενείς επέδειξαν μία μη στατιστικά σημαντική διαφορά για μειωμένη επίδραση του προσφάτου).

Σχήμα 2. Σχηματική αναπαράσταση του φαινομένου της προσφατότητας για την *άμεση* ανάκληση στοιχείων του καταλόγου Α (δοκιμή 1˙ αριστερό διάγραμμα) και του καταλόγου Β (δεξί διάγραμμα) στη δοκιμασία AVLT [τα πλαίσια καταδεικνύουν τις στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων].



Σύμφωνα με μια ερμηνεία επίδρασης του φαινομένου της προσφατότητας, τα στοιχεία του αρχικού τμήματος ενός καταλόγου λέξεων ή μιας ιστορίας είναι δυνατό να εισέλθουν στη δευτερογενή μνήμη (μακροπρόθεσμη μνήμη), τα τελικά στοιχεία παραμένουν στη βραχυπρόθεσμη αποθήκευση, ενώ τα στοιχεία που βρίσκονται στο μεσαίο τμήμα είναι τα πιο ευαίσθητα στο φαινόμενο της παρεμβολής εξαιτίας της επεξεργασίας των στοιχείων του αρχικού τμήματος (Whitten, 1978). Εάν αυτή η υπόθεση είναι σωστή, θα μπορούσε να υποστηριχθεί ότι η ικανότητα ανάκλησης των τελευταίων στοιχείων συσχετίζεται περισσότερο με τη δοκιμασία «Ευθεία Επανάληψη Ψηφίων», ενώ η ανάκληση των στοιχείων που βρίσκονται στο μεσαίο τμήμα συσχετίζεται περισσότερο με την επίδοση στη δοκιμασία «Αντίστροφη Επανάληψη Ψηφίων». Η παραπάνω υπόθεση συμφωνεί με τα δεδομένα ανάκλησης ιστοριών στην παρούσα μελέτη, όπως φαίνεται στον Πίνακα 5. Η ικανότητα ανάκλησης του τελικού τμήματος της Ιστορίας Β, στο οποίο οι ασθενείς παρουσίασαν σημαντική δυσκολία, σχετίζεται σημαντικά με την ικανότητα βραχυπρόθεσμης μνήμης (ανεξαρτήτως ηλικίας και επιπέδου εκπαίδευσης). Αντίστροφα, σημαντικές συσχετίσεις διαπιστώθηκαν μεταξύ βραχυπρόθεσμης μνημονικής ικανότητας και ανάκλησης των λέξεων που βρίσκονταν στα αρχικά τμήματα των καταλόγων Α και Β της δοκιμασίας AVLT.

Πίνακας 5. Συντελεστές συσχέτισης Pearson μεταξύ της επίδοσης στην άμεση ανάκληση ιστοριών και καταλόγου λέξεων και των αποτελεσμάτων στις δοκιμασίες βραχυπρόθεσμης και ενεργού μνήμης στους ασθενείς με Υποτροπιάζουσα-Διαλείπουσα μορφή της ΣΚΠ.

	Ανάκληση Ψηφίων			Ανάκληση Ψηφίων	
	Ευθεία	Αντίστροφη		Ευθεία	Αντίστροφη
Μνήμη Ιστοριών- **Άμεση ανάκληση**			AVLT- **Άμεση ανάκληση**		
Ιστορία Α			**Κατάλογος Α1**		
Αρχικό τμήμα	0.17	0.02	**Αρχικό**	**0.45***	**0.41***
Μεσαίο τμήμα	0.28	0.11	Μεσαίο	0.28	0.12
Τελικό τμήμα	0.27	0.09	*Τελικό*	*0.20*	*0.13*
Ιστορία Β1			**Κατάλογος Β**		
Αρχικό τμήμα	**0.51***	**0.41***	**Αρχικό**	**0.49***	**0.42***
Μεσαίο τμήμα	*0.26*	*0.37**	Μεσαίο	0.26	0.22
Τελικό τμήμα	***0.39****	*0.17*	*Τελικό*	*0.12*	*0.06*

* Σημαντικές συσχετίσεις σε επίπεδο σημαντικότητας α = 0.002.

Τα τμήματα της δοκιμασίας Μνήμη Ιστοριών και της δοκιμασίας AVLT, όπου οι ασθενείς παρουσίασαν σημαντικά χαμηλότερη επίδοση από τον τυπικό πληθυσμό παρουσιάζονται με *πλάγια γράμματα*.

2.2 Επιδόσεις των ασθενών με Κλινικά Μεμονωμένο Σύνδρομο

Πριν από τις προγραμματισμένες αναλύσεις με σκοπό την διερεύνηση των κυρίων υποθέσεων της μελέτης, παρουσιάζονται κλινικά, δημογραφικά, και γενικά γνωσιακά (δηλ. μη μνημονικά) χαρακτηριστικά των ασθενών με Κλινικά Μεμονωμένο Σύνδρομο σε σχέση με πληθυσμιακές νόρμες επίδοσης και βαθμολογίας, διευκολύνοντας τη σύγκριση των αποτελεσμάτων με προηγούμενες μελέτες. Ταυτόχρονα, παρουσιάζονται τα αποτελέσματα των συγκρίσεων στα παραπάνω χαρακτηριστικά μεταξύ των εν λόγω ασθενών και της υπο-ομάδας των (μη διαδοχικών) ασθενών με Υποτροπιάζουσα-Διαλείπουσα μορφή της ΣΚΠ (N= 49), η οποία είχε εξομοιωθεί με την ομάδα με Κλινικά Μεμονωμένο Σύνδρομο. Οι δύο κλινικές ομάδες συγκρίνονται ξεχωριστά με υπο-ομάδα του τυπικού πληθυσμού, την ομάδα ελέγχου (N=230), η οποία επελέγη, ώστε να παρουσιάζει παρόμοια δημογραφικά χαρακτηριστικά και λεκτική νοημοσύνη με τις ομάδες των ασθενών.

2.2.1 Κλινικά και δημογραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών με Κλινικά Μεμονωμένο Σύνδρομο και της εξομοιωμένης υπο-ομάδας ασθενών με Υποτροπιάζουσα-Διαλείπουσα μορφή της ΣΚΠ

Η ομάδα των ασθενών με Κλινικά Μεμονωμένο Σύνδρομο περιλάμβανε 44 ασθενείς. Όπως φαίνεται στον Πίνακα 6, οι 38 παρουσίαζαν μονοεστιακό και οι 6 πολυεστιακό τύπο συμπτωμάτων κατά την έναρξη της νόσου. Τα παραπάνω δεδομένα είναι παρόμοια με τα χαρακτηριστικά ασθενών με Κλινικά Μεμονωμένο Σύνδρομο σε άλλες μελέτες (Filippi et al., 2005). Όλοι οι ασθενείς που συμμετείχαν στην παρούσα μελέτη παρουσίαζαν εστίες στη λευκή ουσία, γεγονός που αποδίδεται στη νόσο (Barkhof et al., 1997, ενσωματωμένα στα κριτήρια της ομάδας McDonald).

Όλοι οι ασθενείς με Κλινικά Μεμονωμένο Σύνδρομο καθώς και η υπο-ομάδα των ασθενών με Υποτροπιάζουσα-Διαλείπουσα μορφή της νόσου (N=49, βλ. Πίνακα 6), η οποία επιλέχθηκε για να συγκριθεί με την παραπάνω ομάδα, είχαν EDSS ≤ 3 (εύρος: 0-3). Η αναλογία των ασθενών

με EDSS ≤ 2, ενδεικτική ήπιας λειτουργικής αναπηρίας, ήταν παρόμοια και για τις δύο ομάδες (86.4% για την ομάδα των ασθενών με Κλινικά Μεμονωμένο Σύνδρομο και 86.7% για την επιλεγμένη ομάδα των ασθενών με Υποτροπιάζουσα-Διαλείπουσα μορφή της νόσου, N=49). Επιπλέον, 16 (28.6%) από τις περιπτώσεις ασθενών με Υποτροπιάζουσα μορφή πληρούσαν το κριτήριο διάρκειας νόσου > 10 έτη και, επομένως, μπορούσαν να θεωρηθούν ως καλοήθεις (Mastorodemos et al., 2010).

Κλινικός και απεικονιστικός επανέλεγχος των ασθενών με Κλινικά Μεμονωμένο Σύνδρομο πραγματοποιήθηκε εντός διαστήματος τριών ετών από την αρχική νευροψυχολογική αξιολόγηση. Κατά την επαναξιολόγηση, 16 από τους 44 ασθενείς παρουσίασαν κλινική υποτροπή, ενώ 9/44 εμφάνισαν επιπρόσθετες εστίες στο ΚΝΣ στην Μαγνητική τομογραφία, χωρίς, ωστόσο, να παρουσιάσουν κλινική υποτροπή, πληρώντας έτσι τα κριτήρια για κλινικά βέβαιη ΣΚΠ (Poser, McDonald). Το μέσο διάστημα από την έναρξη της νόσου μέχρι την μετατροπή σε Κλινικά Βέβαιη ΣΚΠ ήταν 2.3 έτη (IQR: 1.25-3.46, εύρος: 0.8-5.4 έτη) για τους ασθενείς οι οποίοι είχαν μια κλινική υποτροπή και 1.5 έτη (IQR: 0.71-4.25, εύρος: 0.5-8 έτη) για αυτούς που πληρούσαν μόνο τα απεικονιστικά κριτήρια.

Ούτε το φύλο ούτε η κλινική συμπτωματολογία κατά την έναρξη της νόσου συνδέονταν σημαντικά με τη συχνότητα μετατροπής σε κλινικά βέβαιη ΣΚΠ (X^2 tests, p > 0.5). Υπήρχε, ωστόσο, τάση για υψηλότερη συχνότητα μετατροπής στους ασθενείς με πολυσυμπτωματική έναρξη της νόσου (67%), σε σχέση με τους ασθενείς που παρουσίασαν οπτική νευρίτιδα (33%). Η ηλικία, η διάρκεια της νόσου και η Κλίμακα Λειτουργικής Αναπηρίας (EDSS) τη στιγμή της επαναξιολόγησης ανάμεσα στους ασθενείς που μετέβησαν σε κλινικά βέβαιη ΣΚΠ και τους ασθενείς που παρέμειναν στον τύπο του Κλινικά Μεμονωμένου Συνδρόμου δεν διέφεραν. Όπως ήταν αναμενόμενο, η πιο πρόσφατη βαθμολογία στην κλίμακα EDSS (Δεκέμβριος 2010) ήταν σημαντικά υψηλότερη για τους ασθενείς που μετέβησαν σε κλινικά βέβαιη ΣΚΠ (διάμεσος=1.50, εύρος: 0.0-3.5), συγκριτικά με τους ασθενείς που παρέμειναν στην κατάσταση του Κλινικά Μεμονωμένου Συνδρόμου (διάμεσος=1.0, εύρος: 0.0-2.5, Mann-Whitney z = -1.90, p=0.03).

Τα δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά της υπο-ομάδας των ασθενών με Υποτροπιάζουσα-Διαλείπουσα ΣΚΠ (N=49), των ασθενών με Κλινικά Μεμονωμένο Σύνδρομο (N=44), των ασθενών με Κλινικά Μεμονωμένο σύνδρομο των οποίων η πορεία της νόσου τρία περίπου χρόνια μετά την πρώτη νευροψυχολογική αξιολόγηση εξελίχθηκε σε κλινικά βέβαιη ΣΚΠ (N=25), καθώς και της ομάδας ελέγχου (N=230) παρουσιάζονται στον Πίνακα 6.

Πίνακας 6. Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά της υπο-ομάδας των ασθενών με Υποτροπιάζουσα-Διαλείπουσα μορφή της ΣΚΠ, των ασθενών με Κλινικά Μεμονωμένο Σύνδρομο, της υπο-ομάδας των ασθενών όπου η νόσος εξελίχθηκε σε κλινικά βέβαιη ΣΚΠ και της ομάδας ελέγχου [Μέσος όρος ± τυπική απόκλιση, (εύρος σε παρένθεση)].

	Υποτροπιάζουσα-Διαλείπουσα μορφή (N=49)	Κλινικά Μεμονωμένο Σύνδρομο (N=44)	Κλινικά Μεμονωμένο Σύνδρομο → Κλινικά Βέβαιη ΣΚΠ (N=25)[1]	Ομάδα ελέγχου (N=230)
Φύλο (Α/Θ)	20/29	20/24	13/12	103/127
Εκπαίδευση (έτη)	15±2.3 (9-16)	15±2.8 (6-18)	15±2.4 (9-18)	14.4±3.2 (6-19)
Τωρινή ηλικία (έτη)	34.80±7.3 (15-50)	32.0±9.5 (15-51)	32.3±9.1 (16-52)	33.25±9.9 (16-54)
Ηλικία κατά την έναρξη της νόσου (έτη)	29±7.5 (14-48)	30.2±9.0 (14-49)	30.8 ±8.6 (14-49)	--
Διάρκεια νόσου[2](έτη)[†]	6.5±4.5 (1-17)	1.9±1.96 (0.1-7.5)	1.5±1.7 (0.1-6)	--
Αριθμός υποτροπών (διάμεσος)	2.6±2.1 (1-9)	--[2]	1.0[3] (0-3)	--
Αρχικό σύμπτωμα N (%):				
Οπτική νευρίτιδα	10 (20.0)	15 (34.1)	7 (28.0)	
Εγκεφαλικού στελέχους-παρεγκεφαλίδας	10 (20.0)	10 (22.7)	6 (24.0)	
Νωτιαίου μυελού	7 (14.3)	7 (15.9)	5 (20.0)	--
Κινητικού-αισθητικού τύπου	12 (24.5)	6 (13.6)	3 (12.0)	
Πολυσυμπτωματικού τύπου	10 (20.0)	6 (13.6)	4 (16.0)	
Ανοσοτροποποιητική θεραπεία:				
Καμία θεραπεία	23	36	14	--
INF ή Glatiramer acetate	23	7	11	
Natalizumab	3	-	-	
Αρχικό EDSS[2] (διάμεσος)[†]	2.0±.7 (0-3)	1.0±.5 (0-2.5)	1.0 (0-2.5)	--
Πρόσφατο EDSS (διάμεσος)[*]	--	1.0±.7 (0-2.5)	1.0 (0-3.5)	--

[†]: Σημαντικές διαφορές μεταξύ των ασθενών με Υποτροπιάζουσα-Διαλείπουσα μορφή της νόσου και των ασθενών με Κλινικά Μεμονωμένο Σύνδρομο για $p < 0.0001$.
[*]: Σημαντικές διαφορές μεταξύ των ασθενών με Κλινικά Μεμονωμένο Σύνδρομο οι οποίοι παρέμειναν στην κλινική τους κατάσταση μέχρι το Δεκέμβριο του 2010 και αυτών που μετέβησαν στην κλινικά βέβαιη μορφή της νόσου για $p < 0.02$.
[1] Υπο-ομάδα των ασθενών με Κλινικά Μεμονωμένο Σύνδρομο, οι οποίοι, μέχρι το Δεκέμβρη του 2010, πληρούσαν τα κλινικά και/ή απεικονιστικά κριτήρια για Κλινικά Βέβαιη Σκλήρυνση Κατά Πλάκας.
[2] Τη στιγμή της νευροψυχολογικής αξιολόγησης.
[3] Κατά την πιο πρόσφατη κλινική επαναξιολόγηση.

Συντομεύσεις:EDSS: Expanded Disability Status Scale (Κλίμακα Λειτουργικής Αναπηρίας), INF: Ιντερφερόνη.

2.2.2 Γνωσιακά χαρακτηριστικά και ψυχοσυναισθηματική κατάσταση των ασθενών με Κλινικά Μεμονωμένο Σύνδρομο και της εξομοιωμένης υπο-ομάδας ασθενών με Υποτροπιάζουσα-Διαλείπουσα μορφή της ΣΚΠ

Αναφορικά με τους δείκτες γενικής νοημοσύνης της δοκιμασίας «WASI», και οι δύο ομάδες των ασθενών (ασθενείς με Κλινικά Μεμονωμένο Σύνδρομο και υπο-ομάδα ασθενών με Υποτροπιάζουσα-Διαλείπουσα μορφή της νόσου) είχαν εκτιμώμενο Δείκτη Νοημοσύνης πάνω από το μέσο όρο ($z > -1.0$ που αντιστοιχεί σε 85 βαθμούς IQ). Πιο αναλυτικά, σημείωσαν σημαντικά υψηλότερη από το μέσο όρο επίδοση στην υποκλίμακα του «Λεξιλογίου», και ελαφρώς χαμηλότερη από τον μέσο όρο επίδοση στη μη λεκτική υποκλίμακα «Επίλυση Προβλημάτων».

Οι δύο ομάδες δε διέφεραν κατά μέσο όρο στις κλίμακες κατάθλιψης (CES-D) και άγχους (STAI-A / STAI-B) ($p > 0.2$), παρόλο που η αναλογία των ασθενών με τιμές ενδεικτικές για συμπτώματα κατάθλιψης (όπως υποδεικνύεται για τιμές >23, Fountoulakis et al., 2001) ήταν σημαντικά υψηλότερη στην ομάδα των ασθενών με Υποτροπιάζουσα μορφή (33% έναντι 16%, της ομάδας με Κλινικά Μεμονωμένο Σύνδρομο: $p < 0.05$). Η αναλογία των ασθενών με αυξημένα επίπεδα περιστασιακού (42% έναντι 26%) ή ιδιοσυγκρασιακού άγχους (58% έναντι 51%, αντίστοιχα) δεν ήταν σημαντικά διαφορετική μεταξύ των δύο ομάδων, όπως φαίνεται από τα αποτελέσματα τα οποία κυμαίνονταν τουλάχιστον 1.5 τυπική απόκλιση πάνω από το μέσο όρο του δείγματος ελέγχου. Θα πρέπει, επίσης, να σημειωθεί ότι ένας μόνο από τους ασθενείς με Κλινικά Μεμονωμένο Σύνδρομο είχε ιστορικό αγχώδους διαταραχής και/ή διαταραχής της διάθεσης συγκριτικά με 4 ασθενείς με την Υποτροπιάζουσα-Διαλείπουσα μορφή της νόσου (δύο από αυτούς βρίσκονταν υπό χορήγηση SSRIs κατά τη διάρκεια της εξέτασης).

Επιπλέον, οι ασθενείς με την Υποτροπιάζουσα-Διαλείπουσα μορφή ανέφεραν υψηλά επίπεδα κόπωσης, με άμεσο αντίκτυπο στην καθημερινή τους λειτουργικότητα, $F(1,84) = 5.56$, $p < 0.021$. Σαράντα τέσσερα τοις εκατό των ασθενών με Κλινικά Μεμονωμένο Σύνδρομο ανέφεραν, επίσης,

σημαντικά αυξημένα επίπεδα κόπωσης (όπως σημειώνονται με βαθμολογία >36 στην Κλίμακα Βαρύτητας της Κόπωσης), συγκριτικά με το 60% της ομάδας των ασθενών με Υποτροπιάζουσα-Διαλείπουσα μορφή ($p > 0.5$).

Πίνακας 7. Δείκτες γενικής νοητικής ικανότητας και ψυχοσυναισθηματικά χαρακτηριστικά των ασθενών με Κλινικά Μεμονωμένο Σύνδρομο, της υπο-ομάδας των ασθενών με Υποτροπιάζουσα-Διαλείπουσα μορφή της ΣΚΠ και της ομάδας ελέγχου [Μέσος όρος ± τυπική απόκλιση, (εύρος σε παρένθεση)].

	Υ-Δ ΣΚΠ (N=49)	Κλ. Μεμ. Σύνδρ. (N=44)	Κλ. Μεμ. Σύνδρ. → Κλινικά Βέβαιη ΣΚΠ (N=25)[2]	Ομάδα ελέγχου (N=230)
WASI Λεξιλόγιο (z)	1.10±0.96 (-0.94 έως 3.1)[1]	0.94±0.99 (-1.5 έως 3.0)[1]	1.1±1.2 (-1.5 έως 3.1)[1]	0.11±1.0 (-1.5 έως 3.1)
WASI Επίλυση Προβλημάτων (z)	-0.11±0.8 (-2.1 έως 1.2)	-0.18±0.8 (-2.5 έως 1.4)	-0.20±0.9 (-2.5 έως 1.4)	0.09±1.2 (-1.7 έως 3.0)
Εκτιμώμενο IQ	107.2±10.5 (86-126)	105.1±9.4 (84-126)	104.2±9.6 (84-125)	102±16.0 (76 έως 142)
CES-D (Κλίμακα Κατάθλιψης)	17.7±13.5 (2-42)	12.2±11.1 (3-45)	10.6±9.3 (1-36)	--
STAI-A (Κλίμακα Περιστασιακού Άγχους)	38.2±11.1 (20-64)	36.6±12.4 (20-68)	35.8±11.6 (20-68)	--
STAI-B (Κλίμακα Ιδιοσυγκρασιακού Άγχους)	46.4±11.5 (29-67)	44.1±10.3 (26-68)	43.6±10.6 (26-61)	--
Κλίμακα Κόπωσης*	36.4±10.4 (12-51)	30.9±11.2 (10-50)	32.1±10.9 (10-50)	--

* Στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ασθενών με Κλινικά Μεμονωμένο Σύνδρομο και των ασθενών με Υποτροπιάζουσα-Διαλείπουσα μορφή της νόσου σε επίπεδο σημαντικότητας $p < 0.01$.

[1] Σημαντικά διάφορο από το 0 σε επίπεδο σημαντικότητας $p < 0.0001$. Κάθε ομάδα ασθενών είχε υψηλότερη αρχική βαθμολογία από την ομάδα ελέγχου ($p < 0.01$).

[2] Υποομάδα των ασθενών με Κλινικά Μεμονωμένο Σύνδρομο, οι οποίοι, τον Δεκέμβριο του 2010, πληρούσαν τα κριτήρια για Κλινικά Βέβαιη ΣΚΠ.

Συντομεύσεις: WASI: Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence, CES-D: Center for Epidemiological Studies Depression scale, STAI-A/B: State-Trait Anxiety Inventory Form A/B, Fatigue: Fatigue Severity Scale.

Τιμές στις κλίμακες άγχους, κατάθλιψης και κόπωσης δεν είναι διαθέσιμες για την ομάδα ελέγχου.

2.2.3 Επίδοση των ασθενών με Κλινικά Μεμονωμένο Σύνδρομο και της εξομοιωμένης υπο-ομάδας ασθενών με Υποτροπιάζουσα-Διαλείπουσα μορφή της ΣΚΠ στις μνημονικές και επιτελικές λειτουργίες σε σχέση με την ομάδα ελέγχου

Σύγκριση της μέσης επίδοσης των δύο κλινικών ομάδων με την ομάδα ελέγχου σε μνημονικούς δείκτες (Στόχος 1.1.2-1α)

Περιγραφικά στατιστικά στοιχεία της επίδοσης των δύο κλινικών ομάδων στις δοκιμασίες μνήμης παρουσιάζονται στους Πίνακες 8α και 8β. Αναφορικά με την άμεση ανάκληση, οι ασθενείς με Κλινικά Μεμονωμένο Σύνδρομο, *ως ομάδα*, παρουσίασαν χαμηλότερη επίδοση από την ομάδα ελέγχου στην Άμεση Ανάκληση Ιστορίας Β ($1^{η}$ δοκιμή) και στην Ευθεία Επανάληψη Ψηφίων. Η αυξημένη δυσκολία των ασθενών με Κλινικά Μεμονωμένο Σύνδρομο στην απομνημόνευση της Ιστορίας Β συγκριτικά με την Ιστορία Α αντικατοπτρίζεται, επίσης, στους σημαντικά αυξημένους Δείκτες Διαφορικής Ικανότητας τόσο Άμεσης όσο και Καθυστερημένης Ανάκλησης Ιστοριών.

Πίνακας 8α. Αρχικές και τυπικές τιμές επίδοσης στη δοκιμασία «Μνήμη Ιστοριών» των δύο ομάδων ασθενών και της ομάδας ελέγχου [Μέσος όρος ± τυπική απόκλιση].

	Υποτροπιάζουσα-Διαλείπουσα μορφή (N=49)		Κλινικά Μεμονωμένο Σύνδρομο (N=44)		Ομάδα ελέγχου (N=230)	
	Αρχική Τιμή	Τυπική Τιμή (z)	Αρχική Τιμή	Τυπική Τιμή (z)	Αρχική Τιμή	Τυπική Τιμή (z)
Άμεση Ανάκληση Ιστοριών						
Ιστορία Α (25)	16.4±3.3	-0.07±0.74	16.8±3.7	0.07±0.94	15.6±4.5	0.22±0.88
1η Ανάκληση Ιστορίας Β (25)	12.7±4.2	**-0.73±1.1**†	13.9±3.1	**-0.38±0.93***	14.4±4.5	0.12±0.94
2η Ανάκληση Ιστορίας Β (25)	17.4±3.9	**-0.64±1.1**†	18.9±3.6	-0.16±1.0	18.2±4.5	0.22±0.85
Δείκτης Ανάκλησης[1]	29.1±6.2	**-0.46±0.8**†	30.8±6.5	-0.17±0.90	31.0±7.7	0.19±0.89
Καμπύλη Μάθησης[2]	4.7±2.5	0.25±0.91	4.9±2.6	0.32±1.0	3.9±2.9	0.13±0.97
Δείκτης Διαφορικής Ικανότητας Ανάκλησης [3]	3.7±4.2	**0.75±1.2**†	2.9±3.8	**0.50±1.0****	1.2±3.6	0.12±0.93
Καθυστερημένη Ανάκληση Ιστοριών						
Ανάκληση Ιστορίας Α (25)	14.4±3.8	-0.08±0.67	15.7±4.4	0.24±1.0	13.8±5.0	0.16±0.96
Ανάκληση Ιστορίας Β (25)	15.2±4.7	**-0.49±1.2****	17.2±4.0	-0.11±1.1	16.2±4.9	0.24±0.91
Δείκτης Ανάκλησης [4]	30.8±6.5	-0.29±0.81	33.4±8.1	-0.08±1.1	31.2±8.3	0.22±0.93
Δείκτης Διατήρησης-Ιστορία Α [5]	91.9±19.6	0.11±1.3	95.7±19.4	0.36±1.2	89.3±19.8	0.03±0.94
Δείκτης Διατήρησης-Ιστορία Β [6]	91.5±12.6	0.07±0.9	91.9±14.5	0.03±1.0	89.5±17.4	0.02±0.92
Αναγνώριση	26.2±2.3	-0.10±0.65	27.3±2.4	0.23±0.78	25.9±2.3	0.05±1.08
Δείκτης Διαφορικής Ικανότητας Ανάκλησης [7]	-0.82±3.7	**0.36±0.93***	-1.5±3.9	**0.39±1.0***	-2.4±3.8	-0.06±0.98

Σημαντικά διάφορο από το 0: *$p < 0.01$, **$p < 0.001$, † $p < 0.0001$

[1] Άμεση Ανάκληση Ιστορίας Α συν 1η Άμεση Ανάκληση Ιστορίας Β

[2] 2η Άμεση Ανάκληση Ιστορίας Β μείον 1η Άμεση Ανάκληση Ιστορίας Β

[3] Άμεση Ανάκληση Ιστορίας Α μείον 1η Άμεση Ανάκληση Ιστορίας Β

[4] Καθυστερημένη Ανάκληση Ιστορίας Α συν Καθυστερημένη Ανάκληση Ιστορίας Β

[5] (Καθυστερημένη Ανάκληση Ιστορίας Α / Άμεση Ανάκληση Ιστορίας Α) * 100

[6] (Καθυστερημένη Ανάκληση Ιστορίας Β / 1η Άμεση Ανάκληση Ιστορίας Β) * 100

[7] Καθυστερημένη Ανάκληση Ιστορίας Α μείον Καθυστερημένη Ανάκληση Ιστορίας Β

Σημείωση: Υψηλές τιμές για τους «Δείκτες Διαφορικής Ικανότητας Ανάκλησης Ιστοριών» καταδεικνύουν μεγαλύτερη δυσκολία ανάκλησης της Ιστορίας Β απ' ότι της Ιστορίας Α.

Πίνακας 8β. Αρχικές και τυπικές τιμές επίδοσης στις δοκιμασίες «Μνήμη Ψηφίων» και «Οπτικοχωρική Μνήμη» των δύο ομάδων ασθενών και της ομάδας ελέγχου [Μέσος όρος±τυπική απόκλιση].

	Υποτροπιάζουσα-Διαλείπουσα μορφή (N=49)		Κλινικά Μεμονωμένο Σύνδρομο (N=44)		Ομάδα ελέγχου (N=230)	
	Αρχική Τιμή	Τυπική Τιμή (z)	Αρχική Τιμή	Τυπική Τιμή (z)	Αρχική Τιμή	Τυπική Τιμή (z)
Μνήμη Ψηφίων						
Ευθεία επανάληψη (16)	8.7±2.0	**-0.51±0.90****	8.9±2.4	**-0.48±1.2***	9.3±2.4	0.05±0.89
Αντίστροφη επανάληψη (14)	6.2±2.1	-0.49±0.91**	6.6±2.8	-0.31±1.2	6.7±2.4	0.05±0.93
Σύνολο[1] (30)	7.4±1.9	-0.53±0.88†	7.7±2.3	-0.38±1.1	8.2±2.1	0.08±0.81
Δοκιμασία Οπτικοχωρική Μνήμη						
Αντιγραφή (36)	34.4±1.4	0.09±0.64	35.2±0.5	0.39±0.34	17.2±1.7	0.02±1.0
Καθυστερημένη Αναπαραγωγή (36)	11.4±6.9	-0.10±1.1	12.2±5.4	0.18±1.0	10.5±3.3	0.12±1.05
Δείκτης Διατήρησης[2]	58.6±22.3	-0.13±0.97	62.6±19.1	0.02±0.86	61.9±21.0	-0.02±0.98

Σημαντικά διάφορο από το 0: *$p < 0.01$, ** $p < 0.001$, † $p < 0.0001$.

[1] Ευθεία Επανάληψη Μνήμης Ψηφίων συν Αντίστροφη Επανάληψη Μνήμης Ψηφίων
[2] (Καθυστερημένη αναπαραγωγή / Αντιγραφή) * 10

Σύγκριση της μέσης επίδοσης των δύο ομάδων ασθενών με την ομάδα ελέγχου σε επιτελικούς δείκτες (Στόχος 1.1.2-1α)

Περιγραφικά στατιστικά στοιχεία της επίδοσης των δύο κλινικών ομάδων στη δοκιμασία «Αναστολή Απόκρισης» παρουσιάζονται στον πίνακα 9. Οι ασθενείς με Κλινικά Μεμονωμένο Σύνδρομο επέδειξαν αυξημένο χρόνο αντίδρασης (RT) και στις δύο συνθήκες [Συνθήκη Αναφοράς/Συνθήκη Αλλαγής] της δοκιμασίας, καθώς και σημαντικά χαμηλότερα αποτελέσματα στον Δείκτη Αναστολής Χρόνου Αντίδρασης (αντιπροσωπεύει την αναλογική αύξηση στο μέσο όρο του χρόνου αντίδρασης μεταξύ Δοκιμών Αναφοράς και Δοκιμών Αλλαγής). Τα ποσοστά σφαλμάτων για την ομάδα των ασθενών με Κλινικά Μεμονωμένο Σύνδρομο ήταν ελαφρώς κάτω του μέσου όρου. Με άλλα λόγια, οι ασθενείς, παρόλο που είχαν την τάση να αποκρίνονται γενικά λιγότερο γρήγορα σε σχέση με την ομάδα ελέγχου, δεν εμφάνισαν αυξημένη δυσκολία να αναστείλουν μια μαθημένη συμπεριφορά για την υιοθέτηση μιας νέας.

Πίνακας 9. Αρχικές και τυπικές τιμές δεικτών επίδοσης στη δοκιμασία «Αναστολή Απόκρισης» για τις δύο ομάδες ασθενών και την ομάδα ελέγχου [Μέσος όρος±τυπική απόκλιση].

	Υποτροπιάζουσα-Διαλείπουσα μορφή (N=49)		Κλινικά Μεμονωμένο Σύνδρομο (N=44)		Ομάδα ελέγχου (N=230)	
	Αρχική Τιμή	Τυπική Τιμή (z)	Αρχική Τιμή	Τυπική Τιμή (z)	Αρχική Τιμή	Τυπική Τιμή (z)
Συνθήκη Αναφοράς-Χρόνος Αντίδρασης	754±255	**1.2**†	744±264	**1.0****	606±160	0.13
Συνθήκη Αναφοράς-% Λαθών	2.9±3.4	-0.15	2.4±3.5	-0.17	3.8±4.9	0.09
Συνθήκη Αλλαγής-Χρόνος Αντίδρασης	1029±281	**0.088**†	960±254	**0.47***	878±220	0.14
Συνθήκη Αλλαγής - % Λαθών	6.0±6.0	0.04	6.0±5.6	-0.10	7.5±6.4	-0.00
Δείκτης Αναστολής-Χρόνος Αντίδρασης[1]	41±27	-0.08	34±21	**-0.39***	47±28	-
Δείκτης Αναστολής-Λάθη[2]	3.1±6.8	0.11	3.6±5.9	0.01	3.7±6.7	-

Σημαντικά διάφορο από το 0: * $p < 0.01$, ** $p < 0.001$, † $p < 0.0001$.

[1] Ποσοστό (%) αύξησης του χρόνου αντίδρασης μεταξύ των Συνθηκών Αναφοράς και Αλλαγής (μικρότερες αρχικές τιμές καταδεικνύουν μεγαλύτερη ικανότητα στο να αναστείλουν οι συμμετέχοντες την μαθημένη σύνδεση ερεθίσματος-απόκρισης και να υιοθετήσουν μια νέα).

[2] Διαφορά στο ποσοστό σφάλματος μεταξύ των Συνθηκών Αναφοράς και Αλλαγής σε ποσοστιαίες μονάδες.

Περιγραφικά στατιστικά στοιχεία της επίδοσης των ασθενών στη δοκιμασία «Εναλλαγή Στρατηγικής» παρουσιάζονται στον Πίνακα 10. Η τάση για αυξημένους χρόνους αντίδρασης στην ομάδα των ασθενών με Κλινικά Μεμονωμένο Σύνδρομο, που παρατηρήθηκε στη δοκιμασία «Αναστολή Απόκρισης», δεν ήταν εμφανής στη δοκιμασία «Εναλλαγή Στρατηγικής». Επίσης, οι ασθενείς, ως ομάδα, έκαναν λιγότερα λάθη από την ομάδα ελέγχου. Η διαφορά στο ποσοστό λαθών έφτασε να είναι στατιστικά σημαντική για τις δοκιμές «Απόκρισης - Εναλλαγής πλήκτρου» (όπου απαιτείται από τους συμμετέχοντες μόνο εναλλαγή πλήκτρου με βάση το ερέθισμα που παρουσιάζεται και όχι αλλαγή στη γνωστική στρατηγική). Η τάση παρέμεινε στατιστικά σημαντική, όταν ελέγχθηκε το ποσοστό των λαθών στις δοκιμές Σταθερού τύπου, όπως διαφαίνεται από τις σημαντικά χαμηλές από το αναμενόμενο τιμές στο Δείκτη Απόκρισης - Εναλλαγής πλήκτρου για τα Λάθη (Πίνακας 10).

Πίνακας 10. Αρχικές και τυπικές τιμές δεικτών επίδοσης στη δοκιμασία «Εναλλαγή Στρατηγικής» για τις δύο ομάδες ασθενών και την ομάδα ελέγχου [Μέσος όρος±τυπική απόκλιση].

	Υποτροπιάζουσα-Διαλείπουσα μορφή (N=49)		Κλινικά Μεμονωμένο Σύνδρομο (N=44)		Ομάδα ελέγχου (N=230)	
	Αρχική Τιμή	Τυπική Τιμή (z)	Αρχική Τιμή	Τυπική Τιμή (z)	Αρχική τιμή	Τυπική Τιμή (z)
Δοκιμές Σταθερού τύπου-Χρόνος Αντίδρασης	740±185	0.42	676±146	-0.05	710±240	0.09
Δοκιμές Σταθερού τύπου – % Λαθών	16±11	-0.22	15±9	-0.21	17±11	0.00
Δοκιμές Απόκρισης - Εναλλαγής Στρατηγικής & πλήκτρου-Χρόνος Αντίδρασης	996±285	**0.51***	917±241	0.04	930±330	0.14
Δοκιμές Απόκρισης - Εναλλαγής Στρατηγικής & πλήκτρου -% Λαθών	12±9	**-0.38****	12±8	-0.35	16±9	-0.09
Δοκιμές Απόκρισης - Εναλλαγής πλήκτρου-Χρόνος Αντίδρασης	904±295	0.32	779±195	0.01	820±300	0.14
Δοκιμές Απόκρισης - Εναλλαγής πλήκτρου -% Λαθών	13±10	**-0.63**†	13±10	**-0.50****	18±11	-0.05
Δείκτης Απόκρισης - Εναλλαγής Στρατηγικής & πλήκτρου –Χρόνος Αντίδρασης[1]	23.5±13.4	0.21	24.6±11.7	0.18	21.8±14.7	0.11
Δείκτης Απόκρισης - Εναλλαγής Στρατηγικής & πλήκτρου –Λάθη[2]	-2.4±8.4	-0.16	-1.5±6.9	-0.13	1.8±7.2	-0.11
Δείκτης Απόκρισης - Εναλλαγής πλήκτρου –Χρόνος Αντίδρασης[3]	9.1±13.8	0.26	13.9±12.5	0.11	11.6±13.0	-0.03
Δείκτης Απόκρισης - Εναλλαγής πλήκτρου -Λάθη[4]	-3.3±9.8	-0.50	-2.4±8.8	**-0.32****	1.1±.09	-0.06

Σημαντικά διάφορο από το 0: * $p < 0.01$, ** $p < 0.001$, † $p < 0.0001$

[1] Ποσοστό (%) αύξησης του χρόνου αντίδρασης στις δοκιμές που απαιτείται εναλλαγή τόσο στη στρατηγική όσο και στο πλήκτρο απόκρισης (αριστερό-δεξί) σε σύγκριση με τις δοκιμές Σταθερού τύπου (μικρότερες αρχικές τιμές καταδεικνύουν μεγαλύτερη ικανότητα εναλλαγής).

[2] Διαφορά στο ποσοστό σφάλματος στις δοκιμές που απαιτείται εναλλαγή τόσο στη στρατηγική όσο και στο πλήκτρο απόκρισης (αριστερό-δεξί) σε σύγκριση με τις δοκιμές Σταθερού τύπου (μικρότερες αρχικές τιμές καταδεικνύουν μεγαλύτερη ικανότητα εναλλαγής).

[3] Ποσοστό (%) αύξησης του χρόνου αντίδρασης στις δοκιμές που απαιτείται εναλλαγή του πλήκτρου απόκρισης αλλά όχι της στρατηγικής σε σύγκριση με τις δοκιμές Σταθερού τύπου (μικρότερες αρχικές τιμές καταδεικνύουν μεγαλύτερη ικανότητα εναλλαγής).

[4] Διαφορά στο ποσοστό σφάλματος στις δοκιμές που απαιτείται εναλλαγή του πλήκτρου απόκρισης αλλά όχι και της στρατηγικής σε σύγκριση με τις δοκιμές Σταθερού τύπου (μικρότερες αρχικές τιμές καταδεικνύουν μεγαλύτερη ικανότητα εναλλαγής)

Στη συνέχεια, συμπληρωματικά, μέσω της μεθόδου της Ανάλυσης Διακύμανσης μονής κατεύθυνσης (one-way ANOVA) διερευνήθηκε η πιθανή επίδραση του παράγοντα "Ομάδα" (με τρία επίπεδα: ομάδα ελέγχου, ομάδα ασθενών με Κλινικά Μεμονωμένο Σύνδρομο και υπο-ομάδα ασθενών με Υποτροπιάζουσα-Διαλείπουσα ΣΚΠ) σε κάθε εξαρτημένη μεταβλητή (αρχική τιμή επίδοσης σε κάθε δοκιμασία, μνημονική και επιτελική).

Σύμφωνα με τις αναλύσεις, οι διαφορές μεταξύ των δύο κλινικών ομάδων στις μνημονικές λειτουργίες περιορίζονταν στις παρακάτω υποκλίμακες (σε διορθωμένο επίπεδο σημαντικότητας $\alpha = 0.002$):

- Ευθεία Επανάληψη Ψηφίων: $F(2,320) = 6.76$, $p = 0.001$,
- Αντίστροφη Επανάληψη Ψηφίων: $F(2,320) = 6.16$, $p = 0.002$,
- Άμεση Ανάκληση Ιστορίας Β ($1^{η}$ δοκιμή): $F(2,320) = 12.83$, $p = 0.0001$,
- Καθυστερημένη Ανάκληση Ιστορίας Β: $F(2,320) = 5.77$, $p = 0.003$ (οριακά),
- Δείκτης Διαφορικής Ικανότητας Άμεσης Ανάκλησης Ιστοριών: $F(2,320) = 7.72$, $p = 0.001$,
- Δείκτης Διαφορικής Ικανότητας Καθυστερημένης Ανάκλησης Ιστοριών: $F(2,320) = 5.35$, $p = 0.005$ (οριακά) (βλ. Πίνακα 8α & Πίνακα 8β).

Αναφορικά με τις επιτελικές λειτουργίες, σημαντική επίδραση του παράγοντα της "Ομάδας" παρουσιάζεται, επίσης, στους χρόνους αντίδρασης και των δύο συνθηκών (Συνθήκη Αναφοράς/Συνθήκη Αλλαγής) της δοκιμασίας «Αναστολή Απόκρισης», $F(2,320) = 6.99$, $p = 0.002$ και $F(2,320) = 6.84$, $p = 0.002$, αντίστοιχα, καθώς και στον Δείκτη Αναστολής, $F(2,320) = 7.09$, $p = 0.001$ (βλ. Πίνακα 9).

Συχνότητα ελλειμματικών επιδόσεων των ασθενών με Κλινικά Μεμονωμένο Σύνδρομο και της υπο-ομάδας ασθενών με Υποτροπιάζουσα-Διαλείπουσα μορφή της ΣΚΠ (Στόχος 1.1.2-1β)

Μέρος του δεύτερου στόχου της παρούσας μελέτης ήταν να εκτιμηθεί, σε *ατομικό επίπεδο*, η κλινική σημασία της χαμηλής βαθμολογίας των δύο ομάδων ασθενών σε κάθε δοκιμασία ή δείκτη επίδοσης**.** Ένας τρόπος να επιτευχθεί αυτό ήταν να διερευνηθεί η πιθανότητα εμφάνισης μιας ιδιαίτερα χαμηλής βαθμολογίας μεταξύ των δύο κλινικών ομάδων και να συγκριθεί με την ομάδα ελέγχου. Ως σημαντικά χαμηλή θεωρήθηκε κάθε επίδοση με τυπική τιμή $z < -1.5$ μονάδα (με εξαίρεση τους δείκτες Διαφορικής Ικανότητας Ανάκλησης Ιστοριών, όπου το κριτήριο ήταν $z > +1.5$).

Όπως φαίνεται στον Πίνακα 11, το ποσοστό των ασθενών με Κλινικά Μεμονωμένο Σύνδρομο οι οποίοι παρουσίασαν πολύ χαμηλή βαθμολογία ήταν σημαντικά υψηλότερο (κατά 2 έως 3 φορές) συγκριτικά με το αντίστοιχο ποσοστό της ομάδας ελέγχου στις ακόλουθες μετρήσεις:

- Άμεση Ανάκληση της Ιστορίας Β (πρώτη και δεύτερη δοκιμή) της δοκιμασίας «Μνήμη Ιστοριών»,
- Δείκτης Διαφορικής Ικανότητας Άμεσης Ανάκλησης Ιστοριών της δοκιμασίας «Μνήμη Ιστοριών».

Αντίστοιχα, η εξομοιωμένη υπο-ομάδα των ασθενών με Υποτροπιάζουσα-Διαλείπουσα μορφή της νόσου παρουσίασε παρόμοια χαμηλή επίδοση (σε μεγαλύτερο βαθμό) με την ομάδα των ασθενών με Κλινικά Μεμονωμένο Σύνδρομο στις δοκιμασίες που σχετίζονται με την άμεση ανάκληση. Το ποσοστό των ασθενών με Υποτροπιάζουσα-Διαλείπουσα μορφή οι οποίοι παρουσίασαν πολύ χαμηλή βαθμολογία ήταν σημαντικά υψηλότερο (κατά 3 έως 5 φορές) συγκριτικά με το αντίστοιχο ποσοστό της ομάδας ελέγχου στις ακόλουθες μετρήσεις:

- Ευθεία Επανάληψη ψηφίων της δοκιμασίας «Μνήμη Ψηφίων»,
- Άμεση Ανάκληση της Ιστορίας Β (πρώτη και δεύτερη δοκιμή) της δοκιμασίας «Μνήμη Ιστοριών»,

- Δείκτης Διαφορικής Ικανότητας Άμεσης Ανάκλησης Ιστοριών της δοκιμασίας «Μνήμη Ιστοριών»,
- Καθυστερημένη Ανάκληση της Ιστορίας Β της δοκιμασίας «Μνήμη Ιστοριών»,
- Δείκτης Διαφορικής Ικανότητας Καθυστερημένης Ανάκλησης Ιστοριών της δοκιμασίας «Μνήμη Ιστοριών».

Πίνακας 11. Ποσοστό ατόμων με ελλειμματικές επιδόσεις στις δύο κλινικές ομάδες και την ομάδα ελέγχου σε μνημονικούς, γνωσιακούς δείκτες (z < -1.5) και τις επιτελικές λειτουργίες (z > +1.5).

	Υποτροπιάζουσα-Διαλείπουσα ΣΚΠ (N=49)	Κλινικά Μεμονωμένο Σύνδρομο (N=44)	Ομάδα ελέγχου (N=230)
	Μνήμη		
Ευθεία Επανάληψη Μνήμης ψηφίων	**10.5****	6.8	3.6
1η Άμεση Ανάκληση Ιστορίας Β	**22.9****	**11.5***	4.9
2η Άμεση Ανάκληση Ιστορίας Β	**19.1****	**13.6***	5.4
Δείκτης Διαφορικής Ικανότητας Άμεσης Ανάκλησης Ιστοριών [1]	**21.2****	**18.2****	5.8
Καθυστερημένη Ανάκληση Ιστορίας Β	**14.6****	4.5	4.0
Δείκτης Διαφορικής Ικανότητας Καθυστερημένης Ανάκλησης Ιστοριών[2]	**10.5***	6.8	4.5
	Επιτελικές λειτουργίες		
Δοκιμασία Αναστολής της Απόκρισης [3]	10.6	7.5	9.2
Δοκιμασία Εναλλαγής Στρατηγικής [4]	10.0	10.0	8.6
	WASI		
Λεξιλόγιο	0.0	3.1	1.8
Επίλυση Προβλημάτων	6.5	9.1	3.5

Ποσοστά σημαντικά υψηλότερα στους ασθενείς απ' ότι στην ομάδα ελέγχου: *: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$

[1] Άμεση Ανάκληση Ιστορίας Α μείον 1η Άμεση Ανάκληση Ιστορίας Β

[2] Καθυστερημένη Ανάκληση Ιστορίας Α μείον Καθυστερημένη Ανάκληση Ιστορίας Β

[3] Δείκτης Αναστολής της Απόκρισης-Λάθη

[4] Μέσος όρος του Δείκτη Απόκρισης-Εναλλαγής Στρατηγικής-Λάθη και του Δείκτη Απόκρισης-Εναλλαγής πλήκτρου –Λάθη (το έλλειμμα ορίστηκε ως ο μέσος όρος z score < - 1.5, μόνον όταν ο μέσος όρος z score για τους αντίστοιχους δείκτες Εναλλαγής Στρατηγικής-Χρόνος Αντίδρασης ήταν > -0.05, ώστε να αποφευχθεί να συμπεριληφθούν άτομα που επέδειξαν σημαντική αύξηση στα ποσοστά σφάλματος σε συνδυασμό με σημαντικές μειώσεις στους χρόνους αντίδρασης).

Μια πιο προσεκτική ματιά στην κατανομή των ασθενών με Κλινικά Μεμονωμένο Σύνδρομο που παρουσιάζουν ελλείμματα σε δύο ή περισσότερους τομείς της μνήμης (για παράδειγμα, βραχυπρόθεσμη/ενεργό μνήμη και δευτερογενή λεκτική μνήμη, βραχυπρόθεσμη/ ενεργό μνήμη και δευτερογενή μη λεκτική μνήμη, ή δευτερογενή λεκτική μνήμη και δευτερογενή μη λεκτική μνήμη) καταδεικνύει σημαντικά υψηλότερα ποσοστά (18.2%) σε σχέση με τα αναμενόμενα ποσοστά της ομάδας ελέγχου (2.2% στην εξομοιωμένη κατά ηλικία, φύλο και επίπεδο εκπαίδευσης ομάδα ελέγχου, x^2, $p< 0.0001$). Αντίστροφα, το ποσοστό των ασθενών με Κλινικά Μεμονωμένο Σύνδρομο με σημαντικά χαμηλή επίδοση σε δύο ή περισσότερες επιτελικές λειτουργίες (9.1%) δεν διέφερε στατιστικά από το αντίστοιχο ποσοστό της ομάδας ελέγχου (4.3%). Το ποσοστό της ίδιας ομάδας ασθενών που επέδειξε παράλληλες δυσκολίες σε έναν ή περισσότερους τομείς της μνήμης και ταυτόχρονα σε έναν ή περισσότερους επιτελικούς δείκτες ήταν 4.5% συγκρινόμενο με ποσοστό 3.2% της ομάδας ελέγχου ($p > 0.3$).

2.2.4 Συσχέτιση μεταξύ δημογραφικών, κλινικών, ψυχοσυναισθηματικών και γνωσιακών μεταβλητών των ασθενών με Κλινικά Μεμονωμένο Σύνδρομο και μνημονικών και επιτελικών δεικτών *(Στόχος 1.1.2-2)*

Δεν βρέθηκαν σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ κλινικών, ψυχοσυναισθηματικών[12] και γνωσιακών μεταβλητών (σε διορθωμένο επίπεδο σημαντικότητας $\alpha = 0.05/21 = 0.0023$) με μνημονικούς ή επιτελικούς δείκτες. Οριακά σημαντικές τάσεις μειωμένης επίδοσης στους ασθενείς με Κλινικά Μεμονωμένο Σύνδρομο ανάλογα με τη διάρκεια της νόσου παρατηρήθηκαν στους ακόλουθους δείκτες:

- Ευθεία Επανάληψη της Μνήμης Ψηφίων ($r = -0.40$, $p = 0.008$),
- Δοκιμές Απόκρισης - Εναλλαγής Στρατηγικής & πλήκτρου – Χρόνος Αντίδρασης ($r = 0.37$, $p = 0.02$),

[12] Pearson r για συνεχείς μεταβλητές, όπως η διάρκεια της νόσου, η κατάθλιψη, το άγχος, τα επίπεδα κόπωσης και Spearman rho για μεταβλητές που δεν κατανέμονται κανονικά, όπως η βαθμολογία στην κλίμακα EDSS.

- Δείκτης Απόκρισης - Εναλλαγής πλήκτρου – Χρόνος Αντίδρασης ($r = 0.40$, $p = 0.01$),
- Δείκτης Απόκρισης – Εναλλαγής Στρατηγικής και πλήκτρου - Λάθη ($r = 0.44$, $p = 0.006$).

Συμπληρωματικές αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν σε επίπεδο ομάδας μεταξύ των ασθενών με Κλινικά Μεμονωμένο Σύνδρομο, οι οποίοι παρουσίασαν ελλείμματα σε δύο ή περισσότερους τομείς της μνήμης (N = 9), και των υπολοίπων ασθενών της ίδιας κλινικής ομάδας (N=35). Οι μεταβλητές που εξετάστηκαν αφορούσαν δημογραφικά χαρακτηριστικά (ηλικία, φύλο, επίπεδο εκπαίδευσης), κλινικές παραμέτρους (αριθμός και είδος των κλινικών συμπτωμάτων κατά την αρχική διάγνωση του Κλινικά Μεμονωμένου Συνδρόμου, τύπος της φαρμακευτικής αγωγής [λήψη φαρμακευτικής αγωγής έναντι μη λήψης αγωγής], EDSS, διάρκεια της νόσου), και βαθμολογία στις ψυχοσυναισθηματικές κλίμακες (κλίμακα κόπωσης, CES-D και STAI A-B). Δεν παρατηρήθηκαν, ωστόσο, σημαντικές επιδράσεις της υπο-ομάδας, με εξαίρεση μια σημαντική τάση για τα άτομα που δεν παρουσίασαν δυσκολίες να έχουν υψηλότερη βαθμολογία στην υποκλίμακα του «Λεξιλογίου» της δοκιμασίας WASI, $F(1,42) = 6.04$, $p = 0.018$. Παρόμοια, οι αναλύσεις δεν αποκάλυψαν διαφορές στις ψυχοσυναισθηματικές και γνωσιακές μετρήσεις μεταξύ των ασθενών με Κλινικά Μεμονωμένο Σύνδρομο που είχαν μονοσυμπτωματική ή πολυσυμπτωματική εμπλοκή ($p > 0.5$).

Ο μικρός αριθμός των ασθενών που λάμβανε Natalizumab δεν επέτρεψε σύγκριση με την ομάδα των ασθενών με Υποτροπιάζουσα-Διαλείπουσα μορφή της νόσου. Η σύγκριση μέσω της μεθόδου Ανάλυσης Διακύμανσης διπλής κατεύθυνσης, ορίζοντας ως παράγοντες σύγκρισης την φαρμακευτική αγωγή (ναι/όχι) και την κλινική ομάδα (ασθενείς με Κλινικά Μεμονωμένο Σύνδρομο και υπο-ομάδα ασθενών με Υποτροπιάζουσα-Διαλείπουσα μορφή της νόσου) δεν φανέρωσε σημαντική επίδραση ή αλληλεπίδραση της φαρμακευτικής αγωγής.

2.2.5 Επίδραση κλινικών, γνωσιακών και ψυχοσυναισθηματικών παραγόντων ως πιθανοί προγνωστικοί δείκτες για την επιδείνωση της νόσου στους ασθενείς με Κλινικά Μεμονωμένο Σύνδρομο *(Στόχος 1.1.2-3)*

Δεν βρέθηκαν διαφορές σε καμία κλινική, δημογραφική, γνωσιακή ή ψυχοσυναισθηματική μεταβλητή ($p > 0.3$) μεταξύ των ασθενών με Κλινικά Μεμονωμένο Σύνδρομο που διατήρησαν την κλινική τους κατάσταση μετά από τρία έτη από την αρχική νευροψυχολογική αξιολόγηση (N=19) και σε εκείνους που μετέβησαν σε κλινικά βέβαιη ΣΚΠ (N=25).

2.2.6 Ευρήματα μαγνητικής τομογραφίας *(Στόχος 1.1.2-4)*

Αναλύσεις των απεικονιστικών δεδομένων κατέδειξαν ότι οι εστίες στην περικοιλιακή λευκή ουσία ήταν το πιο συχνό εύρημα σε όλους τους ασθενείς με Κλινικά Μεμονωμένο Σύνδρομο, εκτός από έναν (Πίνακας 12). Δεν παρατηρήθηκε σημαντική συσχέτιση μεταξύ της παρουσίας εστιών σε κάθε μία από τις προκαθορισμένες εγκεφαλικές περιοχές που παρουσιάζονται στον Πίνακα 8 και σε γνωσιακού και ψυχοσυναισθηματικού τύπου δεδομένα.

Πίνακας 12. Κατανομή του εντοπισμού των εστιών μεταξύ των ασθενών με Κλινικά Μεμονωμένο Σύνδρομο (N=43∗).

Υπερσκηνίδιες βλάβες	**Αριθμός εστιών**		
Περικοιλιακές	41		
Ακτινωτός στέφανος	34	Μέσος όρος	15.5
Ημιωοειδές κέντρο	28	Διάμεσος	13.0
Υποφλοιικές	30	Τυπική απόκλιση	11.5
Μεσολόβιο	17	Εύρος	1 έως 44
Θάλαμος	12		
Βασικά γάγγλια	3		
Υποσκηνίδιες βλάβες	**Αριθμός εστιών**		
Παρεγκεφαλίδα	9		
Παρεγκεφαλιδικά σκέλη	13	Μέσος όρος	1.7
Γέφυρα	10	Διάμεσος	1.0
Μεσεγκέφαλος	9	Τυπική απόκλιση	2.7
Προμήκης μυελός	3	Εύρος	0 έως 13

∗ Για έναν ασθενή με Κλινικά Μεμονωμένο Σύνδρομο δεν ήταν διαθέσιμα απεικονιστικά δεδομένα.

3. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Πρώτος στόχος της παρούσας μελέτης ήταν η διερεύνηση της φύσης μνημονικών ελλειμμάτων ασθενών με Υποτροπιάζουσα-Διαλείπουσα Σκλήρυνση Κατά Πλάκας, οι οποίοι εμφανίζουν σχετικά ήπια λειτουργική επιβάρυνση, σε σχέση με άτομα του γενικού πληθυσμού, που δεν παρουσιάζουν άλλου τύπου νευρολογική ή ψυχιατρική διαταραχή.

Ο δεύτερος βασικός στόχος της μελέτης επικεντρώθηκε, αρχικά, στη διερεύνηση πιθανών ελλειμμάτων που εμφανίζει μια ομάδα διαδοχικών ασθενών με Κλινικά Μεμονωμένο Σύνδρομο στην πρωτογενή και δευτερογενή μνήμη, σε σχέση με μια εξομοιωμένη ομάδα ελέγχου. Επιπλέον, αναφορικά με τις επιτελικές λειτουργίες, ελέγχθηκε η ικανότητα αναστολής μιας προαποφασισμένης στρατηγικής αντίδρασης σε ένα συγκεκριμένο ερέθισμα, καθώς και η ικανότητα εναλλαγής/υιοθέτησης μιας νέας συμπεριφοράς, εξετάζοντας την πιθανή επίπτωση της νόσου στην ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών. Στη συνέχεια, τα ελλείμματα της ομάδας με Κλινικά Μεμονωμένο Σύνδρομο συγκρίθηκαν με την αντίστοιχη χαμηλή επίδοση μιας εξομοιωμένης υπο-ομάδας ασθενών με Υποτροπιάζουσα-Διαλείπουσα μορφή της νόσου, ώστε να αποσαφηνιστεί κατά πόσο γνωσιακού τύπου δυσκολίες είναι πιθανόν να εμφανίζονται από τα πρώιμα στάδια της νόσου. Τα κλινικά και ψυχοσυναισθηματικά δεδομένα, καθώς και τα απεικονιστικά ευρήματα εξετάστηκαν, επίσης, ως πιθανοί προγνωστικοί παράγοντες των μνημονικών ελλειμμάτων και της εξέλιξης της νόσου μεταξύ των ασθενών με Κλινικά Μεμονωμένο Σύνδρομο.

Πρακάτω παρουσιάζονται διεξοδικότερα οι αναλύσεις των αποτελεσμάτων για τις δύο κλινικές ομάδες.

3.1 Μελέτη ασθενών με Υποτροπιάζουσα-Διαλείπουσα μορφή της ΣΚΠ

Σύνοψη: Ως *ομάδα*, οι ασθενείς με Υποτροπιάζουσα-Διαλείπουσα ΣΚΠ εμφάνισαν σημαντικά χαμηλότερες επιδόσεις από τις αναμενόμενες, ανάλογα με την ηλικία και το μορφωτικό τους επίπεδο, σε δείκτες πρωτογενούς και δευτερογενούς μνήμης. Παρουσίασαν, επίσης, την αναμενόμενη επιβράδυνση στους χρόνους αντίδρασης χωρίς, όμως, ανάλογες ενδείξεις επιτελικής δυσλειτουργίας. Επομένως, η συζήτηση που ακολουθεί επικεντρώνεται στη φύση και έκταση των μνημονικών ελλειμμάτων.

Το βασικό εύρημα της παρούσας μελέτης είναι ότι οι ασθενείς με Υποτροπιάζουσα-Διαλείπουσα Μορφή Σκλήρυνσης Κατά Πλάκας παρουσίασαν δυσανάλογο έλλειμμα όσον αφορά την άμεση και καθυστερημένη ανάκληση της δεύτερης από τις δύο σύντομες αφηγήσεις (Ιστορία Β), που συμπεριλαμβάνονται στην ελληνική εκδοχή της δοκιμασίας «Μνήμη Ιστοριών» της κλίμακας «Wechsler Memory Scale». Το παραπάνω εύρημα συμφωνεί με προηγούμενη μελέτη, η οποία διεξήχθη σε μικρότερο αριθμό ασθενών με Υποτροπιάζουσα-Διαλείπουσα Μορφή της ΣΚΠ (Panou et al., 2009). Η επίδοση των ασθενών τόσο στην καθυστερημένη ανάκληση όσο και στη δοκιμασία αναγνώρισης της ίδιας ιστορίας (Ιστορία Β) ήταν σημαντικά χαμηλότερη από την αναμενόμενη ανάλογα με την ηλικία και το μορφωτικό τους επίπεδο. Τα παραπάνω ευρήματα καταδεικνύουν ότι λιγότερα μνημονικά στοιχεία της Ιστορίας Β μεταφέρθηκαν με επιτυχία στη μακροπρόθεσμη αποθήκευση, ωστόσο ήταν εφικτή η πρόσβαση σε αυτά, ακόμη και όταν δεν ήταν απαραίτητη η απαιτητική προσπάθεια για ανάκληση (όπως στην περίπτωση της ελεύθερης ανάκλησης).

Το γεγονός ότι οι ασθενείς δυσκολεύτηκαν, κατά μέσο όρο, περισσότερο να θυμηθούν την Ιστορία Β σε σχέση με την Ιστορία Α παρατηρήθηκε, επίσης, και στον τυπικό πληθυσμό, εγείροντας το ερώτημα για το εάν αυτή η διαφορά στην ικανότητα ανάκλησης προκαλείται ενδεχομένως, ή τουλάχιστον εν μέρει, από το γεγονός ότι η Ιστορία Β ήταν μεγαλύτερη και, ίσως, γλωσσολογικά πιο περίπλοκη από την Ιστορία Α. Παρόλο αυτά, η εξέταση των τυπικών βαθμών των δεικτών της δοκιμασίας

«Μνήμη Ιστοριών», προσαρμοσμένων κατά ηλικία και επίπεδο εκπαίδευσης, κατέδειξε ότι η δυσανάλογη διαφορά στην ικανότητα ανάκλησης των ασθενών με Υποτροπιάζουσα-Διαλείπουσα μορφή της νόσου ήταν ξεκάθαρα εμφανής και σε ατομικό επίπεδο, με πάνω από τρεις φορές περισσότερους ασθενείς να έχουν εξαιρετικά υψηλή[13] (>1.5 SDs) βαθμολογία στο Δείκτη Διαφορικής Ικανότητας Ανάκλησης σε σύγκριση με τα άτομα του τυπικού πληθυσμού. Δύο επιπλέον στοιχεία υποστηρίζουν την ιδιαιτερότητα αυτού του πορίσματος. Πρώτον, το ποσοστό των ασθενών με σημαντικά ελλειμματική επίδοση σε άλλες μετρήσεις (π.χ. υποκλίμακες «Λεξιλόγιο» και «Επίλυση Προβλημάτων» της Κλίμακας Γενικής Νοημοσύνης του Wechsler), καθώς και η συνολική βαθμολογία στην καθυστερημένη ανάκληση της δοκιμασίας «Μνήμη Ιστοριών» δεν ξεπερνούσε το αναμενόμενο ποσοστό με βάση την ηλικία και το επίπεδο εκπαίδευσης σε σχέση με την ομάδα του τυπικού πληθυσμού. Δεύτερον, το ποσοστό των υγιών ατόμων με «ελλειμματικό» Δείκτη Διαφορικής Ικανότητας Ανάκλησης δεν διέφερε από το αντίστοιχο ποσοστό που παρατηρήθηκε στις υπόλοιπες (μη μνημονικές) μετρήσεις της ίδιας ομάδας.

Ατομικές διαφορές που σχετίζονται με χαμηλή επίδοση στο Δείκτη Διαφορικής Ικανότητας Ανάκλησης Ιστοριών (ασθενείς με Υποτροπιάζουσα-Διαλείπουσα ΣΚΠ)

Συγκριτικά με τους υπόλοιπους ασθενείς της ίδιας ομάδας, εκείνοι που σημείωσαν ασυνήθιστα υψηλή βαθμολογία[14] στο δείκτη Διαφορικής Ικανότητας Άμεσης Ανάκλησης Ιστοριών παρουσίασαν, επίσης, χαμηλή επίδοση στην ενεργό μνήμη («Αντίστροφη Μνήμη Ψηφίων»). Δεν σημειώθηκαν διαφορές σε άλλους δείκτες επίδοσης ή σε κλινικά και δημογραφικά χαρακτηριστικά.

---

[13] Υψηλές τιμές για τους «Δείκτες Διαφορικής Ικανότητας Ανάκλησης Ιστοριών» καταδεικνύουν μεγαλύτερη δυσκολία ανάκλησης της Ιστορίας Β σε σχέση με την Ιστορία Α.

[14] Υψηλές τιμές για τους «Δείκτες Διαφορικής Ικανότητας Ανάκλησης Ιστοριών» καταδεικνύουν μεγαλύτερη δυσκολία ανάκλησης της Ιστορίας Β σε σχέση με την Ιστορία Α.

Επίδραση του φαινομένου της Κατά Σειρά Θέσης

Η παρουσία συστηματικών ατομικών διαφορών όσον αφορά τη λειτουργία της πρωτογενούς μνήμης μεταξύ των ασθενών διερευνήθηκε περαιτέρω μέσω της ανάλυσης επιδράσεων της Κατά Σειράς Θέσης. Παρατηρήθηκε ότι η μειωμένη ικανότητα άμεσης ανάκλησης της Ιστορίας Β οφειλόταν κατά κύριο λόγο στη δυσκολία της απομνημόνευσης των στοιχείων που περιλαμβάνονταν στο μεσαίο και, σε λιγότερο βαθμό, στο τελικό τμήμα της Ιστορίας Β. Παρόμοια, η εξέταση του φαινομένου της Κατά Σειράς Θέσης στη συνθήκη της καθυστερημένης ανάκλησης έδειξε ότι τα στοιχεία του μεσαίου τμήματος της Ιστορίας Β ήταν τα λιγότερο πιθανά να ανακληθούν από τους ασθενείς σε σύγκριση με τους συμμετέχοντες του τυπικού πληθυσμού. Επομένως, οι ασθενείς με Υποτροπιάζουσα μορφή της ΣΚΠ εμφάνισαν σημαντικά μειωμένο φαινόμενο Προσφατότητας (δεν επωφελούνται, δηλαδή, από την προσφατότητα των μεσαίων και τελευταίων στοιχείων της κάθε ιστορίας). Επιπλέον, η ικανότητα ανάκλησης στοιχείων από το μεσαίο τμήμα της Ιστορίας Β παρουσίασε υψηλή συνάφεια με το δείκτη ενεργού μνήμης («Αντίστροφη Επανάληψη Ψηφίων»). Παρόμοια συσχέτιση βρέθηκε ανάμεσα στην ικανότητα ανάκλησης των στοιχείων του τελικού τμήματος της Ιστορίας Β και τη βραχυπρόθεσμη λεκτική μνήμη («Ευθεία Επανάληψη Ψηφίων»).

Η μειωμένη επίδραση του φαινομένου του προσφάτου ανάμεσα στους ασθενείς με Υποτροπιάζουσα-Διαλείπουσα Μορφή της ΣΚΠ επιβεβαιώθηκε και από την απόδοση που είχαν στη δοκιμασία «Ανάκλησης Καταλόγου Λέξεων» (AVLT), κυρίως όσον αφορά την άμεση ανάκληση, όπου οι ασθενείς δυσκολεύτηκαν να ανακαλέσουν τα τελικά στοιχεία του καταλόγου Α και του καταλόγου Β σε σχέση με τον τυπικό πληθυσμό. Επιπλέον, δεν παρείχαν ενδείξεις αυξημένης ευαισθησίας στην προσθενεργό παρεμβολή (όταν η προηγούμενη μάθηση παρεμποδίζει τη διατήρηση του επόμενου υλικού προς μάθηση), που καταδεικνύει ότι η δυσκολία ανάκλησης των τελευταίων στοιχείων δεν οφείλεται στην παρεμβολή και διατήρηση των αρχικών και μεσαίων τμημάτων.

Το φαινόμενο της προτεραιότητας (τα στοιχεία/λέξεις που βρίσκονται πρώτα στην ιστορία/κατάλογο λέξεων ανακαλούνται καλύτερα από τα μεσαία), συνήθως, αποδίδεται στη μεταφορά των αρχικών στοιχείων/λέξεων στη μακροπρόθεσμη αποθήκευση. Μέσω αυτής της διαδικασίας τα μνημονικά ίχνη των αρχικών στοιχείων αντιστέκονται περισσότερο στην προσθενεργό παρεμβολή του υλικού, που το άτομο επεξεργάζεται αργότερα, σε σχέση με τα μεσαία στοιχεία. Η έλλειψη διαφορών ανάμεσα στις ομάδες (ασθενείς με Υποτροπιάζουσα-Διαλείπουσα ΣΚΠ και τυπικός πληθυσμός) όσον αφορά την άμεση ανάκληση των αρχικών στοιχείων/λέξεων συνηγορούν υπέρ της ανέπαφης λειτουργίας της μακροπρόθεσμης μνήμης (όπως, επίσης, αποδείχτηκε από τον μέσο όρο της επίδοσης των ασθενών στους αντίστοιχους Δείκτες Διατήρησης).

Αντίθετα, το φαινόμενο του προσφάτου αποδίδεται στη λειτουργία της πρωτογενούς μνήμης και/ή στην ικανότητα διατήρησης της χρονικής σειράς των πληροφοριών (Whitten, 1978), υπόθεση που υποστηρίζεται από τη σημαντική συνάφεια με τη βραχυπρόθεσμη λεκτική μνήμη μεταξύ των ασθενών στην παρούσα μελέτη. Παρατηρήθηκε μια έντονη αρνητική επίδραση του προσφάτου ανάμεσα στους ασθενείς όσον αφορά στην άμεση ανάκληση (οι ασθενείς δυσκολεύονταν να ανακαλέσουν τα τελικά και τα μεσαία τμήματα της Ιστορίας Β), εύρημα που συμφωνεί με προηγούμενες εργασίες (Godoy et al., 1996). Η μειωμένη επίδραση του προσφάτου ήταν πιο έντονη στη δοκιμασία «Ανάκλησης Καταλόγου Λέξεων» συγκριτικά με τη δοκιμασία της «Μνήμης Ιστοριών», ίσως, επειδή οι απαιτήσεις είναι μεγαλύτερες στην περίπτωση ενός καταλόγου λέξεων, σε σχέση με την απομνημόνευση ενός κειμένου, όπου τα στοιχεία εκμάθησης έχουν μια συνοχή/λογική αλληλουχία μεταξύ τους. Μια άλλη πιθανότητα είναι ότι το φαινόμενο του προσφάτου στηρίζεται σε ένα συνολικά διαφορετικό προσωρινό σύστημα αποθήκευσης (Whitten, 1978) σε σχέση με αυτό που εμπλέκεται στις δοκιμασίες μνημονικού πεδίου (memory span, Della Sala et al., 1998).

Το περίγραμμα των επιδόσεων των ασθενών είναι πιο πολύπλοκο από μια απλή διχοτομία του φαινομένου επίδρασης της προτεραιότητας και του προσφάτου. Πρώτον, η ελλειμματική ικανότητα απομνημόνευσης κειμένων και λιστών με λέξεις εμφανίστηκε μόνο υπό συνθήκες

παρεμβολής, κυρίως για την Ιστορία Β και τον κατάλογο Β, οι οποίες παρουσιάστηκαν μετά την επιτυχημένη ανάκληση της Ιστορίας Α και του καταλόγου Α, αντίστοιχα. Αυτό το πόρισμα επιβεβαιώνεται από προηγούμενες μελέτες, οι οποίες χρησιμοποίησαν δοκιμασίες εκμάθησης καταλόγων λέξεων (Coolidge et al., 1996)˙ ωστόσο, στην παρούσα μελέτη, η γενική επίδοση στην εκμάθηση καταλόγου λέξεων από το υποσύνολο των ασθενών με Υποτροπιάζουσα μορφή της ΣΚΠ, στο οποίο χορηγήθηκε η δοκιμασία «Ανάκλησης Καταλόγου Λέξεων» (N=49) δεν ήταν τόσο ελλειμματική, όπως αναφέρθηκε σε κάποιες άλλες μελέτες (Armstrong et al.,1996). Δεύτερον, η ελλειμματική ανάκληση της Ιστορίας Β εξηγήθηκε, επίσης, από τη μειωμένη ικανότητα απομνημόνευσης των στοιχείων του μεσαίου τμήματος της Ιστορίας Β. Σε γενικές γραμμές, τα στοιχεία που ανήκαν στο μεσαίο τμήμα της Ιστορίας Β θεωρήθηκαν πιο επιρρεπή στην παρεμβολή σε σχέση με την επεξεργασία και/ή ανάκληση των στοιχείων του αρχικού και του τελικού τμήματος της ιστορίας. Αυτή η αντίληψη συμφωνεί με το συμπέρασμα ότι η άμεση ανάκληση των στοιχείων του μεσαίου τμήματος της Ιστορίας Β σχετίζεται σημαντικά με την επίδοση της λειτουργίας της ενεργού μνήμης. Αυτό το περίγραμμα επιδόσεων είναι αναμενόμενο, εάν η απομνημόνευση των στοιχείων του μεσαίου τμήματος της ιστορίας είναι περισσότερο επιρρεπής στην παρεμβολή από τα στοιχεία του αρχικού τμήματος της ιστορίας, θέτοντας μεγαλύτερες απαιτήσεις στο σύστημα της ενεργού μνήμης.

Σύγκριση με προηγούμενες μελέτες

Σε αυτή τη φάση είναι απαραίτητη η σύγκριση των αποτελεσμάτων σχετικά με τη διακύμανση της επίδοσης των ασθενών στις δοκιμασίες μνήμης στα πλαίσια διάφορων μελετών. Στην παρούσα μελέτη, η εξέταση των δεδομένων σε επίπεδο ομάδας δείχνει ότι οι ασθενείς με Υποτροπιάζουσα-Διαλείπουσα Μορφή ΣΚΠ είχαν ελλειμματική επίδοση σε δοκιμασίες που απαιτούσαν ενεργό μνήμη («Αντίστροφη Επανάληψη Ψηφίων») αλλά μακροπρόθεσμη αποθήκευση («Μνήμη Ιστοριών»-Άμεση και Καθυστερημένη Ανάκληση Ιστορίας Β). Τα παραπάνω πορίσματα

συμφωνούν με τα αποτελέσματα των περισσότερων μελετών (Rao et al., 1991, Wishart et al., 1997). Ωστόσο, η προσέγγιση που ακολουθήθηκε σε επίπεδο ομάδας δεν μπορεί να έχει κλινική σημασία, δεδομένης της ευκολίας με την οποία μπορούν να εξαχθούν στατιστικά σημαντικά αποκλίσεις από το μέσο όρο του πληθυσμού, ειδικά στην περίπτωση μεγάλων δειγμάτων και όταν, επίσης, ερευνώνται αρκετοί συμπληρωματικοί γνωσιακοί δείκτες (Beatty, 2004). Σύμφωνα με αυτή την άποψη, η εξέταση των στοιχείων σε ατομική βάση ενδεχομένως να έχει μεγαλύτερη κλινική σημασία. Στην παρούσα μελέτη, η επίδοση περίπου του 40% των ασθενών με Υποτροπιάζουσα-Διαλείπουσα Μορφή της ΣΚΠ στις δοκιμασίες κυμαινόταν σε φυσιολογικά επίπεδα. Παρόλο που η άμεση σύγκριση με προηγούμενες μελέτες είναι δύσκολη (για τους λόγους που εξηγήθηκαν παραπάνω), ένα γενικό συμπέρασμα που απορρέει είναι ότι ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών με ΣΚΠ παρουσιάζουν πολύ ελαφριά γνωσιακή ανεπάρκεια στην πρωτογενή και δευτερογενή μνήμη, καθώς και στις επιτελικές λειτουργίες (ειδικά όταν χρησιμοποιούνται δείκτες που ελέγχουν παράγοντες όπως η ταχύτητα απόκρισης/επεξεργασίας πληροφοριών) (Beatty et al., 1996, McIntosh-Michaelis et al., 1991, Rao et al., 1991). Η ομάδα των ασθενών που συμπεριλήφθηκε στην παρούσα μελέτη επιλέχθηκε με βάση τον τύπο της ασθένειας (όλοι οι ασθενείς είχαν διαγνωστεί με Υποτροπιάζουσα-Διαλείπουσα Μορφή ΣΚΠ) και οι περισσότεροι ασθενείς, με πολύ λίγες εξαιρέσεις, παρουσίασαν επίδοση σε επίπεδα μέσου και άνω του μέσου όρου στις (μη χρονομετρούμενες) δοκιμασίες γενικών γνωσιακών ικανοτήτων (υποκλίμακες «Λεξιλόγιο», «Επίλυση Προβλημάτων»). Σε γενικές γραμμές, οι ασθενείς με Υποτροπιάζουσα-Διαλείπουσα Μορφή ΣΚΠ αναμενόταν να έχουν, κατά μέσο όρο, καλύτερη επίδοση από τους ασθενείς που πάσχουν από τη Δευτεροπαθή Προοδευτική-Προϊούσα μορφή της ΣΚΠ (Denney et al., 2005). Επιπλέον, η πλειοψηφία των ασθενών παρουσίασαν πολύ ελαφριά λειτουργική αναπηρία. Τέλος, οι βαθμολογίες των ασθενών σε κλινικές μεταβλητές (βαθμός λειτουργικής αναπηρίας, διάρκεια της νόσου και αριθμός των υποτροπών) δεν σχετίζονταν σημαντικά με την επίδοση των ασθενών στις γνωσιακές δοκιμασίες – εύρημα που έχει αναφερθεί και παλαιότερα (Beatty et al., 1990, Filippi et al., 1994, Fischer et al., 1994, Rao et al., 1991).

Ένα ακόμα συμπέρασμα των αποτελεσμάτων της αξιολόγησης των ασθενών με ΣΚΠ αφορά την κλινική χρήση των δεικτών της Άμεσης και Καθυστερημένης Λεκτικής Μνήμης της δοκιμασίας «Μνήμης Ιστοριών». Φαίνεται πως η αξιολόγηση της μνημονικής διαδικασίας των ασθενών μέσω των παραπάνω δεικτών, ενδεχομένως, να αποκρύπτουν τα ελαφρά ελλείμματα μνήμης, επιβεβαιώνοντας με αυτό τον τρόπο την πρόβλεψη των Henry και συν. (1990) ότι η χρησιμοποίηση των ιστοριών της δοκιμασίας «Μνήμη Ιστοριών» στη σειρά, με σκοπό την διερεύνηση της επίδρασης του φαινομένου της προσθενεργού παρεμβολής πάνω σε ένα νέο μαθημένο υλικό φαίνεται να είναι μη ουσιώδης στη Σκλήρυνση Κατά Πλάκας. Ωστόσο, η παραπάνω μελέτη υποστηρίζει ότι η χρήση των δύο παραγράφων (ιστοριών) ενδεχομένως να έχει κλινική σημασία σε συγκεκριμένα νευροψυχολογικά σύνδρομα, τα οποία παρουσιάζουν ευαισθησία στο φαινόμενο της παρεμβολής, όπως ραχιαιομετωπιαίες βλάβες, οι οποίες, συχνά, παρατηρούνται σε τραύματα κεφαλής και άλλα περιγεγραμμένα γνωσιακά ελλείμματα. Συμπερασματικά, τα ευρήματα της παρούσας μελέτης συνιστούν ότι οι δύο ιστορίες της «Μνήμης Ιστοριών» (τουλάχιστον στην ελληνική εκδοχή της δοκιμασίας) δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως εναλλακτικά είδη της κλίμακας για κλινικούς σκοπούς, όπως πρότειναν οι Castillo και Linz (1993).

Επιπλέον, παρόλο που ψυχοσυναισθηματικοί παράγοντες δεν φάνηκαν να ερμηνεύουν σημαντικό ποσοστό της διακύμανσης των ατομικών επιδόσεων των ασθενών, η συνεισφορά τους, ενδεχομένως, να καταστεί περισσότερο ορατή σε διαχρονικά δεδομένα, εξετάζοντας δηλαδή τη χρονική συνδιακύμανση γνωσιακών και ψυχοσυναισθηματικών μετρήσεων στο ίδιο άτομο.

Εν κατακλείδι, τα παρόντα ευρήματα επιβεβαιώνουν την παρουσία ελλειμμάτων μνήμης σε ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών με Υποτροπιάζουσα-Διαλείπουσα Μορφή ΣΚΠ (ακόμα και ανάμεσα σε αυτούς με ελαφριά προς μέτρια λειτουργική αναπηρία), υπογραμμίζοντας, επίσης, την παρουσία αξιοσημείωτης ατομικής διακύμανσης στο γνωσιακό προφίλ αυτών των ελλειμμάτων. Τουλάχιστον εν μέρει, αυτή η ποικιλομορφία ενδέχεται να οφείλεται στη μεταβλητότητα των μετρήσεων στο χρόνο, ένα

θέμα που δεν έχει συστηματικά ερευνηθεί ανάμεσα στους ασθενείς με Υποτροπιάζουσα-Διαλείπουσα Μορφή της ΣΚΠ.

3.2 Μελέτη ασθενών με Κλινικά Μεμονωμένο Σύνδρομο

Σύνοψη: Ως *ομάδα*, οι ασθενείς με Κλινικά Μεμονωμένο Σύνδρομο εμφάνισαν χαμηλότερες επιδόσεις από τις αναμενόμενες, ανάλογα με την ηλικία και το μορφωτικό τους επίπεδο, σε δείκτες πρωτογενούς και δευτερογενούς μνήμης. Παρουσίασαν, επίσης, την αναμενόμενη επιβράδυνση στους χρόνους αντίδρασης χωρίς, όμως, ανάλογες ενδείξεις επιτελικής δυσλειτουργίας.

Μνημονική ικανότητα

Το βασικό εύρημα της παρούσας μελέτης είναι ότι οι ασθενείς με Κλινικά Μεμονωμένο Σύνδρομο παρέκλιναν σε σχέση με την επίδοση της ομάδας ελέγχου στις μετρήσεις της πρωτογενούς μνήμης. Ειδικότερα, οι ασθενείς, ως ομάδα, επέδειξαν χαμηλή επίδοση στην υποκλίμακα «Ευθεία Επανάληψη Μνήμης Ψηφίων» και αντιμετώπισαν γενικά αυξημένη δυσκολία στην άμεση ανάκληση της δεύτερης από τις δύο σύντομες αφηγήσεις (Ιστορία Β), που συμπεριλαμβάνονται στην ελληνική εκδοχή της δοκιμασίας «Μνήμη Ιστοριών» της κλίμακας «Wechsler Memory Scale». Το παραπάνω πρότυπο της μνημονικής επίδοσης είναι παρόμοιο με αυτό που επέδειξαν οι ασθενείς με Υποτροπιάζουσα-Διαλείπουσα μορφή της νόσου σε προηγούμενη μελέτη (Panou et al., 2009).

Το έλλειμμα που παρατηρήθηκε στη λεκτική βραχυπρόθεσμη μνήμη (υποκλίμακα «Ευθεία Επανάληψη Μνήμης Ψηφίων») ερμηνεύεται ως πιθανή δυσκολία των ασθενών στη διατήρηση ασύνδετων μεταξύ τους σημασιολογικών και φωνολογικών πληροφοριών στο σύστημα της προσωρινής αποθήκευσης. Η διαδικασία διατήρησης ενεργών φωνολογικών αναπαραστάσεων στη συνείδηση και/ή ο μηχανισμός της νοητής επανάληψης ενδέχεται να είναι υπεύθυνα για τη χαμηλή επίδοση των ασθενών στη συγκεκριμένη δοκιμασία (Valar & Papagno, 2002).

Από την άλλη πλευρά, η αυξημένη δυσκολία των ασθενών στην άμεση ανάκληση στοιχείων της Ιστορίας Β της δοκιμασίας «Μνήμη Ιστοριών» είναι πιο δύσκολο να ερμηνευτεί. Το γεγονός ότι οι ασθενείς δυσκολεύτηκαν περισσότερο, κατά μέσο όρο, να θυμηθούν την Ιστορία Β σε σχέση με την Ιστορία Α παρατηρήθηκε, επίσης, και στην ομάδα ελέγχου, εγείροντας το ερώτημα για το εάν αυτή η διαφορά στην ικανότητα ανάκλησης προκαλείται ενδεχομένως, ή τουλάχιστον εν μέρει, από το γεγονός ότι η Ιστορία Β ήταν μεγαλύτερη και, ίσως, γλωσσολογικά πιο περίπλοκη από την Ιστορία Α. Παρόλο αυτά, εξέταση των τυπικών βαθμών των δεικτών της δοκιμασίας «Μνήμη Ιστοριών», προσαρμοσμένων κατά ηλικία και επίπεδο εκπαίδευσης, έδειξε ότι η δυσκολία στην άμεση ανάκληση της Ιστορίας Β, ήταν ξεκάθαρα εμφανής και σε ατομικό επίπεδο, με δύο φορές περισσότερους ασθενείς με Κλινικά Μεμονωμένο Σύνδρομο να έχουν υψηλή[15] (>1.5 SDs) βαθμολογία στο Δείκτη Διαφορικής Ικανότητας Άμεσης Ανάκλησης σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Επιπλέον, το ποσοστό των ασθενών με ελλειμματική επίδοση σε μετρήσεις γενικής νοημοσύνης (π.χ. υποκλίμακες «Λεξιλόγιο» και «Επίλυση Προβλημάτων») δεν ξεπερνούσε το αναμενόμενο ποσοστό με βάση την ηλικία και το επίπεδο εκπαίδευσης σε σχέση με την ομάδα ελέγχου, στοιχείο που καταδεικνύει ότι η δυσκολία των ασθενών στην άμεση ανάκληση δεν μπορεί να αποδοθεί στη χαμηλή νοητική ικανότητα.

Το παραπάνω πρότυπο μνημονικής επίδοσης των ασθενών στην δοκιμασία «Μνήμη Ιστοριών» αποκλείει έναν αριθμό πιθανών ερμηνειών. Πιο συγκεκριμένα, οι ασθενείς με Κλινικά Μεμονωμένο Σύνδρομο, παρόμοια με την ομάδα ελέγχου, μπορούσαν να ωφεληθούν από την επαναλαμβανόμενη παρουσίαση και ανάκληση της Ιστορίας Β (όπως διαφαίνεται από τους τυπικούς δείκτες μάθησης) και να διατηρήσουν κάποιες πληροφορίες για άμεση αλλά και καθυστερημένη ανάκληση μετά από 30 λεπτά (όπως φαίνεται από τους τυπικούς δείκτες διατήρησης). Συνεπώς, τόσο η μάθηση μέσω της επανάληψης όσο και η ανάκληση αλλά και η διεργασία της παγίωσης φαίνεται να παραμένουν ακέραιες. Θα πρέπει,

[15] Υψηλές τιμές για τους «Δείκτες Διαφορικής Ικανότητας Ανάκλησης Ιστοριών» καταδεικνύουν μεγαλύτερη δυσκολία ανάκλησης της Ιστορίας Β σε σχέση με την Ιστορία Α.

επίσης, να σημειωθεί ότι η ικανότητα της καθυστερημένης ανάκλησης της Ιστορίας Β ήταν, κατά μέσο όρο, εξίσου ελλειμματική με την ικανότητα άμεσης ανάκλησης, ωστόσο το ποσοστό των ασθενών που παρουσίασαν σημαντικά ελλειμματική επίδοση στο δείκτη Διαφορικής Ικανότητας Καθυστερημένης Ανάκλησης Ιστοριών *δεν* ήταν ιδιαίτερα υψηλό. Το γεγονός αυτό, από τη μια, ενδεχομένως, να φανερώνει μια τάση σχετικής δυσκολίας στην ανάκληση της Ιστορίας Β μετά από 30λεπτη καθυστέρηση. Από την άλλη, είναι πιθανό ότι οι διαδικασίες ενεργούς εννοιολογικής αναδιοργάνωσης, οι οποίες λειτουργούν κατά τη διάρκεια της μνημονικής παγίωσης, να έχουν, εν μέρει, αντισταθμίσει τις δυσκολίες στην αρχική κωδίκευση και βραχυπρόθεσμη διατήρηση των στοιχείων της Ιστορίας Β.

Εναλλακτικές ερμηνείες περιλαμβάνουν την αυξημένη ευαισθησία για προσθενεργό παρεμβολή, η οποία σχετίζεται με την απομνημόνευση της Ιστορίας Α, και την ελλειμματική λεκτική βραχυπρόθεσμη μνήμη. Η δυσκολία, μάλιστα, στη λεκτική βραχυπρόθεσμη μνήμη θα μπορούσε να επηρεάσει άμεσα την ικανότητα απομνημόνευσης των τελικών στοιχείων της δεύτερης ιστορίας προκαλώντας χαμηλότερη συνολική βαθμολογία ανάκλησης. Αν και στην παρούσα μελέτη δεν βρέθηκαν στοιχεία αυξημένης ευαισθησίας για προσθενεργό παρεμβολή, παρατηρήθηκε, εντούτοις, ότι η μειωμένη ικανότητα άμεσης ανάκλησης της Ιστορίας Β οφειλόταν κατά κύριο λόγο στη δυσκολία της απομνημόνευσης των στοιχείων που περιλαμβάνονταν στο μεσαίο και, σε λιγότερο βαθμό, στο τελικό τμήμα της Ιστορίας Β. Όπως πιστεύεται, η ικανότητα απομνημόνευσης των τελικών στοιχείων ενός κειμένου ή ενός καταλόγου λέξεων εξαρτάται κατά κύριο λόγο από τις διαδικασίες της πρωτογενούς μνήμης και/ή την ικανότητα διατήρησης των πληροφοριών σε μια χρονική σειρά (Whitten, 1978). Σε μία από τις πρώτες μελέτες για τη διερεύνηση γνωσιακών ελλειμμάτων στα πρώιμα στάδια της κλινικά βέβαιης ΣΚΠ, το έλλειμμα της διατήρησης των πληροφοριών στη βραχυπρόθεσμη μνήμη φαινόταν να είναι ιδιαίτερα ευάλωτο στο φαινόμενο της προσθενεργού παρεμβολής και θεωρείται ότι αντικατοπτρίζει δυσκολίες στην αρχική κωδίκευση των πληροφοριών (Grant et al., 1984).

Επιτελικές λειτουργίες

Αναφορικά με τις επιτελικές λειτουργίες, οι ασθενείς με Κλινικά Μεμονωμένο Σύνδρομο δεν έδειξαν στοιχεία αυξημένης δυσκολίας στην ικανότητα αναστολής της επικρατέστερης στρατηγικής και στην υιοθέτηση ενός διαφορετικού μοντέλου ερεθίσματος-αντίδρασης. Παρουσίασαν, επίσης, την αναμενόμενη επιβράδυνση στους χρόνους αντίδρασης στη δοκιμασία «Αναστολή Απόκρισης», με το ποσοστό των σφαλμάτων να κυμαίνεται στο μέσο όρο. Το πρότυπο αυτό επίδοσης καταδεικνύει ότι οι ασθενείς αντιστάθμισαν την ακρίβεια με την ταχύτητα, επιστρατεύοντας μεγαλύτερη συγκέντρωση και προσοχή κατά την εκτέλεση της δοκιμασίας. Στη δοκιμασία «Εναλλαγή Στρατηγικής», οι ασθενείς με Κλινικά Μεμονωμένο Σύνδρομο είχαν παρόμοιο μέσο χρόνο αντίδρασης και ελαφρώς χαμηλότερα ποσοστά λαθών συγκριτικά με τους συμμετέχοντες της ομάδας ελέγχου. Η έλλειψη αποδεικτικών στοιχείων για την ύπαρξη ελλειμματικών επιτελικών λειτουργιών είναι σύμφωνη με την ικανοποιητική επίδοση των ασθενών στη δοκιμασία «Αντίστροφη Επανάληψη Μνήμης Ψηφίων», η οποία ελέγχει ικανότητα επιτελικής λειτουργίας (παρά το σημαντικό έλλειμμα στη λεκτική βραχυπρόθεσμη μνήμη).

Σύγκριση της επίδοσης των ασθενών με Κλινικά Μεμονωμένο Σύνδρομο και των ασθενών με Υποτροπιάζουσα-Διαλείπουσα μορφή της ΣΚΠ

Παρόλο που έχουν υπάρξει αναφορές για ελλείμματα μνημονικής ικανότητας τόσο στη λειτουργία της πρωτογενούς όσο και στη λειτουργία της δευτερογενούς μνήμης στους ασθενείς με Κλινικά Μεμονωμένο Σύνδρομο (Lyon-Caen et al., 1986, Callaman et al., 1989, Feinstein et al., 1992a, b, Feuillet et al., 2007, Glanz et al., 2007), αυτή είναι η πρώτη μελέτη στην οποία συγκρίνονται άμεσα ασθενείς με Κλινικά Μεμονωμένο Σύνδρομο με εξομοιωμένη ομάδα ασθενών με κλινικά βέβαιη ΣΚΠ. Σε επίπεδο ομάδας, οι ασθενείς με Κλινικά Μεμονωμένο Σύνδρομο και Υποτροπιάζουσα-Διαλείπουσα Μορφή ΣΚΠ παρουσίασαν παρόμοια δυσκολία στην άμεση ανάκληση της Ιστορίας Β καθώς, επίσης, και αυξημένη δυσκολία στην καθυστερημένη ανάκληση της Ιστορίας Β σε σύγκριση με την Ιστορία Α. Επιπλέον, και οι δύο ομάδες ασθενών είχαν

χαμηλή επίδοση στη λεκτική βραχυπρόθεσμη μνήμη. Αυτές οι τάσεις ήταν, επίσης, εμφανείς και σε ατομικό επίπεδο, όπου σχεδόν ένας στους πέντε ασθενείς και στις δύο κλινικές ομάδες παρουσίασε σημαντικά ελλειμματική απόδοση σε δύο τουλάχιστον τομείς μνήμης (πρωτογενούς ή δευτερογενούς, λεκτικής ή μη λεκτικής). Οι ασθενείς με Υποτροπιάζουσα-Διαλείπουσα Μορφή της ΣΚΠ παρουσίασαν σημάδια ελλείμματος μεγαλύτερου βαθμού, τόσο σε επίπεδο μέσου όρου όσο και σε ατομικό επίπεδο, στην ανάκληση της Ιστορίας Β (και στην άμεση και στην καθυστερημένη ανάκληση), καθώς και στους δείκτες Διαφορικής Ικανότητας Ανάκλησης Ιστοριών και στην Αντίστροφη Επανάληψη Ψηφίων. Επιπλέον, ο χρόνος αντίδρασής τους και στις δύο δοκιμασίες επιτελικού τύπου ήταν αυξημένος (ωστόσο δεν επηρεάστηκαν τα ποσοστά ακριβείας), στοιχείο που συνηγορεί υπέρ ενός γενικότερου ελλείμματος στην ταχύτητα επεξεργασίας. Σε συμφωνία με το παραπάνω εύρημα, οι De Sonneville και συν. (2002) παρατήρησαν μεγαλύτερο έλλειμμα στην ταχύτητα επεξεργασίας σε σχέση με την ακρίβεια στους ασθενείς με ΣΚΠ. Επιπλέον, οι Landro και συν. (2004) στη μελέτη τους τεκμηριώνουν την παρουσία ελλειμμάτων τόσο στην ταχύτητα επεξεργασίας των πληροφοριών όσο και στην ενεργό μνήμη, παρουσία μη-ελλειμματικών επιτελικών λειτουργιών, ένα εύρημα παρόμοιο με αυτό που αναφέρεται στην παρούσα μελέτη.

Επιπλέον, η υπο-ομάδα των ασθενών με Υποτροπιάζουσα-Διαλείπουσα Μορφή ΣΚΠ, παρά το γεγονός ότι παρουσίασε σχετικά ήπια λειτουργική αναπηρία, συμπεριλάμβανε μεγαλύτερο ποσοστό ατόμων με υψηλή βαθμολογία στην Κλίμακα Αυτοαξιολόγησης της Κατάθλιψης, η οποία είναι ενδεικτική συμπτωμάτων κατάθλιψης, και υψηλότερο επίπεδο αναφερόμενης κόπωσης σε σύγκριση με την ομάδα των ασθενών με Κλινικά Μεμονωμένο Σύνδρομο. Ωστόσο, θα πρέπει να σημειωθεί ότι το ποσοστό των ασθενών με Κλινικά Μεμονωμένο Σύνδρομο, οι οποίοι ανέφεραν πιθανά κλινικά σημαντικά επίπεδα κατάθλιψης, άγχους και κούρασης κάθε άλλο παρά αμελητέο ήταν. Τα παραπάνω αποτελέσματα συμφωνούν με τα επίπεδα άγχους και κατάθλιψης που παρατηρούνται κατά την έναρξη της νόσου, σύμφωνα με τη μελέτη των Di Legge και συν. (2003), και καταδεικνύουν ότι παρά την ήπια μορφή λειτουργικής αναπηρίας και ανεξάρτητα από το φύλο και το χρόνο έναρξης της κλινικής κατάστασης

των ασθενών, η νόσος ενδεχομένως να έχει ήδη επηρεάσει την ψυχολογική τους κατάσταση. Οι αλλαγές στη διάθεση που γίνονται εμφανείς στα πρώτα στάδια της νόσου ενδεχομένως να προκαλούνται, σε ορισμένες περιπτώσεις, ή και να επιδεινώνονται σε άλλες, εξαιτίας αβέβαιων διαγνώσεων και προγνώσεων. Αυτή η αντίληψη υποστηρίχτηκε από τη μελέτη των O' Connor και συν. (1994), οι οποίοι, σε μία επαναληπτική μελέτη ασθενών με πιθανή διάγνωση ΣΚΠ, παρατήρησαν ότι το στρες που προκαλούνταν εξαιτίας των αβέβαιων διαγνώσεων μειωνόταν σημαντικά, όταν οι ασθενείς λάμβαναν μια ξεκάθαρη διάγνωση, ανεξάρτητα από το ποιο ήταν το διαγνωστικό αποτέλεσμα. Επιπλέον, ο βαθμός του κοινωνικού άγχους που επιβαρύνει τους ασθενείς με Κλινικά Μεμονωμένο Σύνδρομο συνδέεται στενά με την εμφάνιση ψυχιατρικών συμπτωμάτων (Logsdail et al., 1988).

Εάν η εξέλιξη των νευρολογικών συμπτωμάτων και της λειτουργικής αναπηρίας των ασθενών με Κλινικά Μεμονωμένο Σύνδρομο δεν μελετηθεί σε βάθος χρόνου, είναι δύσκολο να εξακριβωθεί ο βαθμός στον οποίο τα υποθετικά γνωσιακά ελλείμματα μπορούν να αποδοθούν στις διαδικασίες της απομυελινωτικής νόσου ή στη ψυχολογική επιβάρυνση που συνοδεύει αυτή την ασθένεια.

Συσχέτιση των διαταραχών μνήμης των ασθενών με Κλινικά Μεμονωμένο Σύνδρομο με την εξέλιξη της νόσου και τις απεικονιστικές μετρήσεις

Το ποσοστό των ασθενών με Κλινικά Μεμονωμένο Σύνδρομο που υποτροπίασαν εντός ενός έτους από την έναρξη της νόσου εκπληρώνοντας τα κριτήρια του Poser (Poser et al., 1983) για κλινικώς επιβεβαιωμένη ΣΚΠ ήταν 8% (2/25). Το αντίστοιχο ποσοστό υποτροπής εντός 5 ετών ήταν 35.7% (15/42). Τα παραπάνω ποσοστά μετατροπής είναι λίγο χαμηλότερα από προηγούμενες αναφορές για την φυσική πορεία της νόσου (Fisniku, 2008) ή ασθενών με Κλινικά Μεμονωμένο Σύνδρομο που συμμετείχαν σε κλινικές μελέτες (Jacobs, 2000, Comi, 2001, Kappos et al, 2006a) και συμφωνούν με την άποψη ότι η Σκλήρυνση Κατά Πλάκας στην Κρήτη ακολουθεί μια πιο καλοήθη πορεία σε σχέση με άλλες περιοχές (Mastorodemos et al., 2010). Ωστόσο, το μέσο διάστημα για την εξέλιξη της

νόσου σε κλινικά βέβαιη μορφή που βρέθηκε στην παρούσα μελέτη (2.3 έτη, εύρος 0.8-5.4 έτη) είναι ανάλογη με αυτή που αναφέρεται σε δείγματα ασθενών με Κλινικά Μεμονωμένο Σύνδρομο στην Μ. Βρετανία (2.0 years, Brex, 2002), στην Λιόν, Γαλλία (1.9 έτη, Confavreux, 2003), και στο Gothenburg, Σουηδία (3.2 έτη, Eriksson et al, 2003).

Όπως αναφέρθηκε νωρίτερα, δεν βρέθηκαν διαφορές μεταξύ των ασθενών με Κλινικά Μεμονωμένο Σύνδρομο, των οποίων η κλινική τους κατάσταση διατηρήθηκε με βάση κλινικά και απεικονιστικά κριτήρια και αυτών που μετέβησαν σε Κλινικά Βέβαιη ΣΚΠ. Δεν είναι, ωστόσο, ξεκάθαρο, εάν αυτό συνδέεται με το σχετικά μικρό διάστημα που παρήλθε μεταξύ της νευροψυχολογικής αξιολόγησης και της μετατροπής σε κλινικά βέβαιη ΣΚΠ. Θα πρέπει να υπογραμμιστεί ότι η διερεύνηση δομικών ή λειτουργικών δυσλειτουργιών (όπως ολική και περιφερική ατροφία, βλάβη λευκής ουσίας, περιφερική εγκεφαλική έγχυση, που χρησιμοποιούνται σε αρκετές μελέτες, όπως των Amato et al., 2008, Fisniku et al., 2008, Preziosa et al., 2011, Wuerfel et al., 2004) μέσω πιο ευαίσθητων δεικτών θα μπορούσε να παρέχει καλύτερη συσχέτιση της απεικονιστικών βλαβών με τη γνωσιακή λειτουργία. Επίσης, επιπρόσθετες μετρήσεις γνωσιακών λειτουργιών, μέσω ευρύτατα διαδεδομένων νευροψυχολογικών συστοιχιών για τη Σκλήρυνση Κατά Πλάκας (Boringa et al., 2001, Portaccio et al., 2009, Rao et al.,1991), θα μπορούσε να αποκαλύψει επιπρόσθετα ελλείμματα μεταξύ των ασθενών με Κλινικά Μεμονωμένο Σύνδρομο (όπως, για παράδειγμα, στην ταχύτητα επεξεργασίας και την προσοχή).

Η πορεία και η εξέλιξη της γνωσιακής επίδοσης στα πρώτα στάδια της ΣΚΠ παραμένει αμφιλεγόμενη, καθώς πολλοί ερευνητές θεωρούν ότι το Κλινικά Μεμονωμένο Σύνδρομο αποτελεί το νευρολογικό και γνωσιακό προάγγελο της ΣΚΠ (Zipoli et al., 2009, Achiron et al., 2005, Piras et al., 2003). Ωστόσο, είναι δύσκολο να βρεθούν με εμπειρικό τρόπο ξεκάθαρες αποδείξεις γνωσιακών ελλειμμάτων στους ασθενείς με Κλινικά Μεμονωμένο Σύνδρομο. Για παράδειγμα, στη διαχρονική μελέτη των Feinstein και συν. (1992), τα ελλείμματα προσοχής που παρατηρήθηκαν κατά την παρουσία του πρώτου νευρολογικού συμπτώματος παρέμειναν ίδια, όσον αφορά τη σοβαρότητά τους, στους ασθενείς οι οποίοι δεν

παρουσίασαν κλινικές υποτροπές για τέσσερα συνεχή χρόνια. Επιδείνωση της ακουστικής προσοχής και της ικανότητας άμεσης και καθυστερημένης ανάκλησης παρατηρήθηκε στους ασθενείς, οι οποίοι είχαν μια χρόνια εξελικτική πορεία. Αντιθέτως, υπήρχε μια σημαντική αλληλοεπικάλυψη της γνωσιακής επίδοσης των ασθενών, οι οποίοι αργότερα ανέπτυξαν την Υποτροπιάζουσα-Διαλείπουσα μορφή της ΣΚΠ και αυτών με Κλινικά Μεμονωμένο Σύνδρομο, στοιχείο που συμφωνεί με τα δεδομένα της παρούσας μελέτης. Επιπλέον, στη συγκεκριμένη μελέτη, οι μέτριοι συσχετισμοί μεταξύ της διάρκειας της νόσου και των μετρήσεων της βραχυπρόθεσμης μνήμης και της επιτελικής λειτουργίας (κυρίως της ικανότητας εναλλαγής στρατηγικής) αποτελούν αποδεικτικό στοιχείο για τη σταδιακή επιδείνωση της γνωσιακής λειτουργίας των ασθενών με Κλινικά Μεμονωμένο Σύνδρομο.

Ανάμεσα στους κλινικούς και γνωσιακούς παράγοντες, οι οποίοι αξιολογήθηκαν ως πιθανοί δείκτες μιας γνωσιακής «καλοήθους» πορείας της νόσου, στην παρούσα μελέτη, μόνο μια μέτρηση φάνηκε να παίζει σημαντικό ρόλο, αυτή της αποκρυσταλλωμένης λεκτικής ικανότητας (δείκτης γενικής νοητικής ικανότητας). Η διαπίστωση αυτή συνάδει με την έννοια του *«γνωσιακού αποθέματος»* και του ρόλου του ως θετικό προγνωστικό δείκτη αναφορικά με τη γνωσιακή εξασθένιση που παρατηρείται στις προοδευτικές νευρολογικές διαταραχές (Cader et al., 2006, Le Carret et al., 2005).

Μία από τις κλινικές μεταβλητές που, πιθανόν, επηρεάζει μακροπρόθεσμα τη γνωσιακή λειτουργία αφορά την πρώιμη σε σχέση με την καθυστερημένη χορήγηση ανοσοτροποποιητικής φαρμακευτικής αγωγής σε ασθενείς με Κλινικά Μεμονωμένο Σύνδρομο. Για παράδειγμα, σύμφωνα με τη μελέτη των Kappos και συν. (2006a) η φαρμακευτική αγωγή με Interferon beta-1b σε ασθενείς με ένα κλινικό επεισόδιο πιθανόν να καθυστερήσει τη μετατροπή σε κλινικά βέβαιη Σκλήρυνση Κατά Πλάκας. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι στην παραπάνω μελέτη η αγωγή ήταν ιδιαίτερα ωφέλιμη στις περιπτώσεις ασθενών όπου η νόσος ήταν λιγότερο ενεργή ή δεν παρουσίαζε διασπορά στο χώρο και χρόνο. Άλλες μελέτες αναφέρουν σημαντική μακροπρόθεσμη βελτίωση στη γνωσιακή λειτουργία ασθενών με ενεργή Υποτροπιάζουσα-Διαλείπουσα μορφή της νόσου, οι οποίοι κατά την

έναρξη της φαρμακευτικής αγωγής είχαν γνωσιακά ελλείμματα (Kappos et al., 2006b, Mattioli et al, 2011, Patti et al. 2010). Οι παραπάνω παρατηρήσεις συνάδουν με την υπόθεση ότι η αναστολή της φλεγμονώδους διαδικασίας και της δημιουργίας εστιών μέσω ανοσοκατασταλτικής αγωγής πιθανόν να λειτουργήσει προστατευτικά για τις γνωσιακές λειτουργίες. Στην παρούσα μελέτη, αναλύσεις για την επίδραση της φαρμακευτικής αγωγής στην κλινική ή γνωσιακή εξέλιξη δεν ήταν δυνατόν να πραγματοποιηθούν, καθώς εφτά μόνο ασθενείς από την ομάδα των ασθενών με Κλινικά Μεμονωμένο Σύνδρομο ήταν υπό αγωγή Ιντερφερόνης.

Εν κατακλείδι, τα πορίσματα της παρούσας μελέτης υποστηρίζουν την παρουσία ελλειμμάτων στη λεκτική βραχυπρόθεσμη μνήμη σε ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών με Κλινικά Μεμονωμένο Σύνδρομο. Τα ελλείμματα αυτά προσομοιάζουν με εκείνα που παρατηρούνται στο δείγμα των ασθενών με Υποτροπιάζουσα-Διαλείπουσα μορφή της νόσου, υποδηλώνοντας την παρουσία κοινού παθοφυσιολογικού μηχανισμού, σχετιζόμενου με απομυελινωτικές διεργασίες. Από τη άλλη, είναι ιδιαίτερα πιο δύσκολη η εξήγηση του δυσανάλογου ελλείμματος αναφορικά με την απομνημόνευση της δεύτερης από τις δύο διαδοχικές ιστορίες από τους ασθενείς με Κλινικά Μεμονωμένο Σύνδρομο συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου. Η εξέταση των τυπικών βαθμών σε ατομικό επίπεδο συνιστά την παρουσία αξιοσημείωτης ατομικής ποικιλομορφίας στο γνωσιακό προφίλ των ελλειμμάτων των ασθενών με Κλινικά Μεμονωμένο Σύνδρομο. Τουλάχιστον εν μέρει, αυτή η ποικιλομορφία ενδέχεται να οφείλεται στη διακύμανση των μετρήσεων στο χρόνο, ένα θέμα το οποίο χρειάζεται περαιτέρω διερεύνηση, σε συνδυασμό με την διεξοδικότερη ανάλυση των πρώιμων ενδείξεων της γνωσιακής εξασθένισης στο Κλινικά Μεμονωμένο Σύνδρομο.

4. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

- Εάν τα ευρήματα της παρούσας διατριβής επιβεβαιωθούν σε επόμενες μελέτες, τότε η συγκεκριμένη μελέτη έχει προσφέρει στους κλινικούς νευροψυχολόγους που ασχολούνται με τη μνημονική λειτουργία στη Σκλήρυνση Κατά Πλάκας πρακτική βοήθεια για την χρησιμοποίηση συγκεκριμένων διαδικασιών, ώστε να αποφευχθεί το φαινόμενο της παρεμβολής και του συσωρευόμενου μνημονικού φορτίου για την απόκτηση νέων πληροφοριών.
- Η εκπαίδευση των ατόμων με Σκλήρυνση Κατά Πλάκας στο να χρησιμοποιούν αντισταθμιστικού τύπου στρατηγικές, ώστε να βελτιώσουν μνημονικά ελλείμματα, μπορεί να αποτελέσει έναν τρόπο για τη βελτίωση της ποιότητας ζωής τους.
- Η παρούσα μελέτη υποστηρίζει την υπόθεση ότι η ανέπαφη διεργασία της αναγνώρισης κατά τη μνημονική διαδικασία δεν οφείλεται απλώς σε φαινόμενο οροφής στις γενικότερα ευκολότερες δοκιμασίες αναγνώρισης συγκριτικά με τη δυσκολία των δοκιμασιών της ελεύθερης ανάκλησης.
- Το εύρημα ότι η μνημονικές επιδόσεις δεν συσχετίζονται με κλινικές μεταβλητές είναι σύμφωνο με προηγούμενες μελέτες και υποστηρίζει την κλινική αξία νευροψυχολογικών μετρήσεων για την ενδελεχέστερη εκτίμηση της επιβάρυνσης λειτουργιών του ΚΝΣ στην ΣΚΠ.

5. ΠΕΡΙΛΗΨΗ

5.1 Μελέτη ασθενών με Υποτροπιάζουσα-Διαλείπουσα μορφή της ΣΚΠ

Στόχος της παρούσας μελέτης ήταν η διερεύνηση της φύσης μνημονικών ελλειμμάτων ασθενών με Υποτροπιάζουσα-Διαλείπουσα Σκλήρυνση Κατά Πλάκας σε σχέση με άτομα του γενικού πληθυσμού, τα οποία δεν νοσούν από τη συγκεκριμένη νόσο και δεν παρουσιάζουν άλλου τύπου νευρολογική ή ψυχιατρική διαταραχή. Ειδικότερα, διερευνήθηκε σε μεγαλύτερο αριθμό ασθενών με Υποτροπιάζουσα-Διαλείπουσα μορφή της ΣΚΠ (N=93) προηγούμενο εύρημα της παρούσης ερευνητικής ομάδας (Panou et al., 2009) σχετικά με τη μειωμένη ικανότητα μνημονικής ανάκλησης της δεύτερης (Ιστορία Β1) σε σχέση με την πρώτη ιστορία (Ιστορία Α) της δοκιμασίας «Μνήμη Ιστοριών».

Το βασικό εύρημα της παρούσας μελέτης είναι ότι οι ασθενείς με Υποτροπιάζουσα-Διαλείπουσα Μορφή Σκλήρυνσης Κατά Πλάκας παρουσίασαν δυσανάλογο έλλειμμα όσον αφορά την άμεση και καθυστερημένη ανάκληση της δεύτερης από τις δύο σύντομες αφηγήσεις (Ιστορία Β), που συμπεριλαμβάνονται στην ελληνική εκδοχή της δοκιμασίας «Μνήμη Ιστοριών» (Wechsler Memory Scale). Η επίδοση των ασθενών τόσο στην καθυστερημένη ανάκληση όσο και στη δοκιμασία αναγνώρισης της ίδιας ιστορίας (Ιστορία Β) ήταν σημαντικά χαμηλότερη από την αναμενόμενη ανάλογα με την ηλικία και το μορφωτικό τους επίπεδο. Συγκριτικά με τους υπόλοιπους ασθενείς της ίδιας ομάδας, εκείνοι που σημείωσαν ασυνήθιστα υψηλή βαθμολογία στο δείκτη Διαφορικής Ικανότητας Άμεσης Ανάκλησης Ιστοριών παρουσίασαν, επίσης, χαμηλή επίδοση στην ενεργό μνήμη («Αντίστροφη Μνήμη Ψηφίων») και μειωμένη επίδραση του φαινομένου του προσφάτου τόσο στις δύο ιστορίες της δοκιμασίας «Μνήμη Ιστοριών» όσο και στη δοκιμασία «Ακουστικής Λεκτικής Μάθησης». Επιπλέον, δεν παρατηρήθηκαν ενδείξεις αυξημένης ευαισθησίας στην προσθενεργό παρεμβολή. Τα ευρήματα αυτά συζητούνται σε σχέση με την ατομική μεταβλητότητα επίδοσης των ασθενών σε μνημονικούς δείκτες, καθώς και με την πιθανή συσχέτισή τους με ψυχοσυναισθηματικούς παράγοντες.

Λέξεις-Κλειδιά: Λεκτική επεισοδιακή μνήμη, ενεργός μνήμη, Προσθενεργός Παρεμβολή, επίδραση της Κατά Σειράς Θέσης, Υποτροπιάζουσα-Διαλείπουσα μορφή της ΣΚΠ.

"Verbal episodic memory for passages in Relapsing Remitting multiple sclerosis: Proactive interference or serial position effects?"

The goal of this study was to assess passage memory in patients with relapsing remitting multiple sclerosis (RR-MS). Ninety three RR-MS patients, the majority of which displayed mild physical disability, were tested on primary and secondary verbal learning tasks. Results showed a disproportionate impairment in both the immediate and delayed recall of the second of two short narratives administered as part of the Logical Memory WMS-III subtest. MS patients who presented with unusually high *immediate* differential recall scores, also, displayed *reduced* scores on a measure of working memory (Memory for Digits-Reversed) and a reduced recency effect on both the passage and a list learning task (AVLT). There were no indications of increased susceptibility to proactive or retroactive interference. These findings are discussed in relation to individual variability in memory impairment among RR-MS patients and their possible association with psychoemotional adaptation and everyday functioning.

Keywords: Verbal episodic memory, working memory, proactive interference, serial position effect, Relapsing-Remitting multiple sclerosis

5.2 Μελέτη ασθενών με Κλινικά Μεμονωμένο Σύνδρομο

Ο δεύτερος βασικός στόχος της παρούσας μελέτης επικεντρώθηκε, αρχικά, στη διερεύνηση πιθανών ελλειμμάτων που εμφανίζει μια ομάδα ασθενών με Κλινικά Μεμονωμένο Σύνδρομο (N=44) στην πρωτογενή και δευτερογενή μνήμη, σε σχέση με μια εξομοιωμένη ομάδα ελέγχου (N=230). Επιπλέον, αναφορικά με τις επιτελικές λειτουργίες, ελέγχθηκε η ικανότητα αναστολής μιας προαποφασισμένης στρατηγικής που έχει υιοθετηθεί για την

αντίδραση σε ένα συγκεκριμένο ερέθισμα, καθώς και η ικανότητα εναλλαγής/υιοθέτησης μιας νέας συμπεριφοράς, εξετάζοντας την πιθανή επίπτωση της νόσου στην ταχύτητα επεξεργασίας των πληροφοριών. Στη συνέχεια, τα ελλείμματα της ομάδας με Κλινικά Μεμονωμένο Σύνδρομο συγκρίθηκαν με την αντίστοιχη χαμηλή επίδοση μιας εξομοιωμένης υποομάδας ασθενών με Υποτροπιάζουσα-Διαλείπουσα μορφή της νόσου (N=49), ώστε να αποσαφηνιστεί κατά πόσο γνωσιακού τύπου δυσκολίες είναι πιθανόν να εμφανίζονται από τα πρώιμα στάδια της νόσου. Τα κλινικά και ψυχοσυναισθηματικά δεδομένα, καθώς και τα απεικονιστικά ευρήματα εξετάστηκαν, επίσης, ως πιθανοί προγνωστικοί παράγοντες των μνημονικών ελλειμμάτων και της εξέλιξης της νόσου μεταξύ των ασθενών με Κλινικά Μεμονωμένο Σύνδρομο.

Το βασικό εύρημα της παρούσας μελέτης είναι ότι οι ασθενείς με Κλινικά Μεμονωμένο Σύνδρομο παρέκλιναν σε σχέση με την επίδοση της ομάδας ελέγχου στις μετρήσεις της πρωτογενούς μνήμης. Ειδικότερα, οι ασθενείς, ως ομάδα, επέδειξαν χαμηλή επίδοση στην υποκλίμακα «Ευθεία Επανάληψη Μνήμης Ψηφίων» και αντιμετώπισαν μια γενικά αυξημένη δυσκολία στην άμεση ανάκληση της δεύτερης από τις δύο σύντομες αφηγήσεις (Ιστορία Β), που συμπεριλαμβάνονται στην ελληνική εκδοχή της δοκιμασίας «Μνήμη Ιστοριών» της κλίμακας «Wechsler Memory Scale». Παρουσίασαν, επίσης, την αναμενόμενη επιβράδυνση στους χρόνους αντίδρασης χωρίς, όμως, ανάλογες ενδείξεις επιτελικής δυσλειτουργίας.

Συγκριτικά με την ομάδα των ασθενών με Υποτροπιάζουσα-Διαλείπουσα μορφή της νόσου, σε επίπεδο ομάδας, οι ασθενείς με Κλινικά Μεμονωμένο Σύνδρομο και Υποτροπιάζουσα-Διαλείπουσα Μορφή ΣΚΠ παρουσίασαν παρόμοια δυσκολία στην άμεση ανάκληση της Ιστορίας Β καθώς, επίσης, και αυξημένη δυσκολία τόσο στην άμεση όσο και στην καθυστερημένη ανάκληση της Ιστορίας Β σε σύγκριση με την Ιστορία Α. Επιπλέον, και οι δύο ομάδες ασθενών είχαν χαμηλή επίδοση στη λεκτική βραχυπρόθεσμη μνήμη. Αυτές οι τάσεις ήταν, επίσης, εμφανείς και σε ατομικό επίπεδο. Τέλος, η διάρκεια της νόσου αποτέλεσε σημαντικό προγνωστικό παράγοντα της μνημονικής και επιτελικής επίδοσης.

Τα παραπάνω συμπεράσματα υποδεικνύουν την πρώιμη έκπτωση συγκεκριμένων γνωσιακών λειτουργιών στο Κλινικά Μεμονωμένο

Σύνδρομο, γεγονός που επιβάλλει τακτικό νευροψυχολογικό έλεγχο, καθώς και συνεχή αξιολόγηση της ψυχοσυναισθηματικής προσαρμογής και καθημερινής λειτουργικότητας

Λέξεις-Κλειδιά: Σκλήρυνση Κατά Πλάκας, μνήμη, επιτελικές λειτουργίες.

"Early signs of memory impairment among multiple sclerosis patients with clinically isolated syndrome"

The study investigates primary and secondary verbal memory and motor/executive functions (response inhibition and strategy shifting ability) in multiple sclerosis (MS) patients with clinically isolated syndrome (CIS). We studied 44 CIS patients and compared them to 49 patients with relapsing remitting MS (RR-MS) displaying mild disability and to a large cohort of age- and education level-matched healthy volunteers (n=230). Results showed that both CIS and RR-MS patients evidenced a disproportionate impairment in the immediate and delayed recall of the second (as compared to the first) of two short narratives of the Logical Memory WMS-III subtest, and reduced performance on the Memory for Digits-Forward. Performance of either group on the executive tasks was not impaired, showing evidence of a reversed speed-accuracy trade-off. Illness duration emerged as a significant predictor of memory and executive task performance. Clinical, psychoemotional, and brain imaging findings were also examined as potential correlates of memory deficits and disease progression among CIS patients. These findings may signify early-onset decline of specific cognitive functions in CIS, which merits regular follow-up assessments and monitoring of psychoemotional adaptation and everyday functioning.

Key words: multiple sclerosis, memory, executive function

6. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Achiron, A. & Barak, Y. (2003). Cognitive impairment in probable multiple sclerosis. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, 74, 443-446.

Achiron, M., Polliack, S.M., Rao, Y., Barak, M., Lavie, N., Appelboim, and Y Harel. (2005). Cognitive patterns and progression in multiple sclerosis: construction and validation of percentile curves. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, 76, 744-749.

Adams and Victor's principles of neurology. (2001) Victor M, Ropper AH–7th ed. McGraw-Hill: 957-958.

Alter, M., Leibowitz, U., Speer, J. (1966). Risk of multiple sclerosis related to age at immigration to Israel. Archives of Neurology, 15, 234-237.

Amato, M.P., Ponziani, G., Pracucci, G., Bracco, L., Siracusa, G., Amadussi, L. (1995). Cognitive impairment in early-onset multiple sclerosis. Pattern, predictors and impact on everyday life in a 4 year follow-up. Archives of Neurology, 52, 168-172.

Amato, M. P., Zipoli, V., Goretti, B., Portaccio E., De Caro M. F. Ricchiuti L. et al. (2006). Benign multiple sclerosis: cognitive, psychological and social aspects in a clinical cohort. Journal of Neurology, 253, 1054-1059.

Amato, M.P., Portaccio, E., Stromillo, M.L., Goretti, B., Zipoli, V., Siracusa, G., Battaglini, M., Giorgio, A., Bartolozzi, M.L., Guidi, L., Sorbi, S., Federico, A., & De Stefano, N. (2008). Cognitive assessment and quantitative magnetic resonance metrics can help to identify benign multiple sclerosis. Neurology, 71, 632-638.

Armstrong, C., Onishi, K., Robinson, K., D'Esposito, M., Thompson, H., Rostami, A., & Grossman, M. (1996). Serial position and temporal cue effects in multiple sclerosis: Two subtypes of defective memory mechanisms. Neuropsychology, 34, 853-862.

Arnett, P.A., Higginson, C.I., Voss, W.D., Bender, W.I., Wurst, J.M., Tippin, J.M. (1999a). Depression in multiple sclerosis: relationship to working memory capacity. Neuropsychology, 13, 546-556.

Arnett, P.A., Higginson, C.I., Voss, W.D., Wright, B., Bender, W.I., Wurst, J.M., Tippin, J.M. (1999b). Depressed mood in multiple sclerosis: relationship to capacity-demanding memory and attentional functioning. Neuropsychology, 13, 434-446.

Ascherio, A., Zhang, S.M., Herman, M.A. et al. (2001). Hepatitis B vaccination and the risk of multiple sclerosis. New England Journal of Medicine, 344, 327-332.

Baddeley, A.D., & Hitch, G. (1974). Working memory. In G.H. Bower (Ed.). The psychology of learning and motivation: Advances in research and theory (Vol. 8, pp. 47–89). New York: Academic Press.

Baddeley, A.D., Della Sala, S., Robbins, T. W., Baddeley, A. (1996). Working memory and executive control. Philosophical Transactions of the Royal Society of London 351, 1397–1404.

Baddeley, A., Wilson, B., & Watts, F. (1998). Handbook of memory disorders. Chichester, England: John Wiley & Sons.

Bagert, B., Camplair, P., Bourdette, D. (2002). Cognitive dysfunction in multiple sclerosis: natural history, pathophysiology and management. CNS Drugs, 16, 445–455.

Barkhof, F., Filippi, M., Miller, D.H. et al. (1997). Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. Brain, 120, 2059-2069.

Barnes, D., McDonald, W.I. (1992). The ocural manifestations of MS. Abnormalities of eye movements. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, 55, 863-868.

Beatty, W.W., Goodkin, D.E., Monson, N., Beatty, P.A. (1989). Cognitive disturbances in patients with Relapsing Remitting Multiple Sclerosis. Archives of Neurology, 46 (10), 1113-1119.

Beatty, W.W., Goodkin, D.E., Hertsgaard, D., Monson, N. (1990). Clinical and demographic predictors of cognitive performance in multiple sclerosis. Diagnostic type, disease duration, and disability matter? Archives of Neurology, 47, 305-308.

Beatty, W. W. (1993). Cognitive and emotional disturbances in multiple sclerosis. Neurologic Clinics, 11(1), 189-204.

Beatty, W.W. & Monson, N. (1996). Problem solving by patients with multiple sclerosis: comparison of performance on the Wisconsin and California Card Sorting Tests. Journal of the International Neuropsychological Society, 2, 134-140.

Beatty, W.W., Aupperle, R.L. (2002). Sex differences in cognitive impairment in multiple sclerosis. Clinical Neuropsychology,16 (4), 472-480.

Beatty, W.W. (2004). RBANS analysis of verbal memory in multiple sclerosis. Archives of Clinical Neuropsychology, 19(6), 825-834.

Bechara, A., Damasio, H., Damasio, A.R. (2000). Emotion, decision making and the orbitofrontal cortex. Cerebral Cortex, 10, 295-307.

Bechara, A. (2001). Neurobiology of decision making: Risk and reward. Seminars Neuropsychiatry, 6, 205-216.

Beck, R.W., Trobe, J.D., Moke, P.S., Gal, R.L., Xing, D., Bhatti M.T., et al. (2003). High and low risk profiles for the development of multiple sclerosis within 10 years after optic neuritis. Experience of the Optic Neuritis treatment trial. Archives of Ophthalmology, 121, 944-949.

Bergamaschi, R., Romani, A., Versino, M., Poli, R.,Cosi, V. (1997). Clinical aspects of fatigue in multiple sclerosis. Functional Neurology, 7, 12 (5), 247-251.

Birgit, R. (2004). Multiple sclerosis: a short review of the disease and its differences between men and women. The Journal of Men's Health & Gender, 1 (4), 334-340.

Bjartmar, C., Wujek, J.R., Trapp, B.D. (2003). Axonal loss in the pathology of MS: consequences for understanding the progressive phase of the disease. Journal of Neurological Sciences, 206, 165-171.

Bobholz, J.A., Rao, S.M. (2003). Cognitive dysfunction in multiple sclerosis: a review of recent developments. Current Opinion in Neurology, 16 (3), 283-288.

Boringa JB, Lazeron RH, Reuling IE, Ader HJ, Pfennings L, Lindeboom J, et al. (2001). The brief repeatable battery of neuropsychological tests: normative values allow application in multiple sclerosis clinical practice. Multiple Sclerosis, 7, 263–267.

Brex, P.A., Ciccarelli, O., O'Riordan, J.I., Sailer, M., Thompson, A.J., & Miller, D.H. (2002). A longitudinal study of abnormalities on MRI and disability from multiple sclerosis. New England Journal of Medicine, 246, 158-164.

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, 527–537.

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.

Callanan, M.M., Logsdail, S.G., Ron, M.A., et al. (1989). Cognitive impairment in patients with clinically isolated lesions of the type seen in multiple sclerosis. Brain, 112, 361–374.

Castillo, M., & Linz, T. (1993). The Wechsler Memory Scale-Revised Logical Memory stories A & B as parallel forms: Preliminary findings. Archives of Clinical Neuropsychology, 8, 220.

Caudino, E., Chiaravallioti, N., DeLuca, J. et al. (2002). A comparison of memory performance in relapsing-remitting, primary progressive and secondary progressive MS. Journal of Neuropsychiatry, Neuropsychology and Neurosurgery, 104, 221-227.

Celius, E.G., B. Vandvik, B. (2001). Multiple sclerosis in Oslo, Norway: prevalence on 1 January 1995 and incidence over a 25-year period. European Journal of Neurology, 8, 5, 463–469.

Comi, G., Filippi, M., Martinelli, V., Campi, A., Rodegher, M., Alberoni, M., Sirabian., Canal, N. (1995). Brain MRI correlates of cognitive impairment in primary and secondary progressive multiple sclerosis. Journal of Neurological Sciences, 132, 222-227.

Comi, G., Rovaris, M., Leocani, L., Martinelli, V., & Filippi, M. Clinical and MRI assessment of brain damage in MS. (2001). Neurological Science, 22, 123-127.

Compston, A., Coles, A. (2002). Multiple Sclerosis. Lancet, 359, 1221-1231.

Confavreux, C., Hutchinson, M., Hours, M.M., et al. (1998). Rate of pregnancy-related relapse in multiple sclerosis. Pregnancy in Multiple Sclerosis Group. New England Journal of Medicine, 339, 285-291.

Confavreux, C., Vukusic, S., Moreau, T., Adeleine, P. (2000). Relapses and progression of disability in multiple sclerosis. New England Journal of Medicine, 343, 1430-1438.

Confavreux, C., Vukusic, S., & Adeleine, P. (2003). Early clinical predictors and progression of irreversible disability in multiple sclerosis: an amnesic process. Brain, 126, 770–782.

Coolidge, F.L., Middleton, P.A., Griego, J.A., Schmidt, M.M. (1996). The effects of interference on verbal learning in multiple sclerosis. Archives of Clinical Neuropsychology, 11, 605-611.

Cook, S.D., Cromatry, J.I., Tapp, W., et al. (1998). Declining incidence of multiple sclerosis in the Shetland Islands: an update. Acta Neurologica Scandinavia, 77, 148-151.

Cowan, N. (2008). What are the differences between long-term, short-term, and working memory? In W.S. Sossin, J.-C. Lacaille, V.F. Castellucci & S. Belleville (Eds.) Progress in Brain Research, Vol. 169.

Dalton, C.M., Brex, P.A., Miszkiel, K.A., Hickman, S.J., MacManus, D.G., Plant, G.T., et al. (2002). Application of the new McDonald criteria to patients with clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis. Annals of Neurology, 52, 47-53.

Dalton, C.M., Chard, D.T., Davies, G.R., Miszkiel, K.A., Altmann, D.R., Fernando, K., Plant, G.T., Thompson A.J., & Miller D.H. (2004). Early development of multiple sclerosis is associated with progressive grey matter atrophy in patients presenting with clinically isolated syndromes. Brain, 127, 1101-1107.

Damasio, A.R. (1994). Descartes' error: Emotion, reason and the human brain. New York: Groset Putnam.

Dash, P.K., Hebert A., Runyan, D. (2004). A unified theory for systems and cellular memory consolidation. Brain Research Reviews, 45, 30-37.

Davor Janculjak, Mubrin Z., Brinar V., Spilich G. (2002). Changes of attention and memory in a group of patients with multiple sclerosis. Clinical Neurology and Neurosurgery, 104, 3, 221-227.

Dawson, P. & Guare, R. (2004). Executive skills in children and adolescents: a practical guide to assessment and intervention. New York: Guilford Press.

Dean, G. (1967). Annual incidence, prevalence and mortality of multiple sclerosis in white South-African-born and in white immigrants to South Africa. British Medical Journal, 2, 724-730.

Dean, G., Kurtzke, J.F. (1971). On the risk of multiple sclerosis according to age at immigration to south Africa. British Medical Journal, 3, 725.

Della Sala, S., Logie R.H.,Trivelli C., Cubelli R., Marchetti C. (1998). Dissociation between recency and span: Neuropsychological and experimental evidence. Neuropsychology, 12, 533-545.

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, 183–189.

DeLuca, J., Gaudino, E.A., Diamond, B.J., Christodoulou, C., Engel, R.A. (1998). Acquisition and storage deficits in multiple sclerosis. Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology, 20, 376–90.

Demaree, H.A., Gaudino, E.A., DeLuca, J., & Ricker, J.H. (2000). Learning impairment is associated with recall ability in multiple sclerosis. Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology, 22, 865-873.

Denckla, M. B. (1996). A theory and model of executive function: A neuropsychological perspective. In G. R. Lyon& N. A. Krasnegor (Eds.), Attention, memory, and executive function (pp. 263–277). Baltimore: Paul H. Brookes.

Denney, D., Sworowskim L., Lynch, S. et al. (2005). Cognitive impairment in three subtypes of multiple sclerosis. Archives of Clinical Neuropsychology, 20, 967-981.

Derfuss, T., Parikh, K., Velhin, S., Braun, M. et al. (2009). Contactin-2/TAG-1-directed autoimmunity is identified in multiple sclerosis patients and mediates gray matter pathology in animals. PNAS, 106 (20), 8302-8307.

De Sonneville, L.M.J, Boringa, J.B., Reuling, I.E.W., Lazeron, R.H.C., Adèr, H.J., & Polman, C.H. (2002). Information processing characteristics in subtypes of multiple sclerosis. Neuropsychologia, 40, 1751–1765.

Di Legge, S., Piattella, M.C., Pozzilli, C., Pantano, P., Caramia, F., Pestalozza, I.F., Paolillo, A., & Lenzi, G.L. (2003). Longitudinal evaluation of depression and anxiety in patients with clinically isolated syndrome at high risk of developing early multiple sclerosis. Multiple Sclerosis, 9, 302-306.

Ebers, G.C., Sadovnick, A.D. (1993). The geographic distribution of multiple sclerosis: a review. Neuroepidemiology, 12 (1), 1-5.

Ebers, G.C., Sadovnick, A.D., Risch, N.J. and the Canadian Collaborative study Group. (1995). A genetic basis for familial aggregation in multiple sclerosis. Nature, 377, 150-151.

Enticott, P.G., Ogloff, J.R.P., Bradshaw, J.L. (2006). Associations between laboratory measures of executive inhibitory control and self-reported impulsivity. Personality and Individual Differences, 41, 285-294.

Eriksson, M., Andersen, O., Runmarker, B. (2003). Long-term follow up of patients with clinically isolated syndromes, relapsing-remitting and secondary progressive multiple sclerosis. Multiple Sclerosis, 9, 260-274.

Ernst, M. & Paulua, M. P. (2005). Neurobiology of decision making: A elective review from a neurocognitive and clinical perspective. Biological Psychiatry, 58, 597-607.

Eichenbaum, H. & Cohen, N.J. (2001). From conditioning to conscious recollection: memory systems of the brain. Oxford University Press.

Feinstein, A., Kartsounis, L.D., Miller, D.H., Youl, B.D., & Ron, M.A. (1992a). Clinically isolated lesions of the type seen in multiple sclerosis: a cognitive psychiatric and MRI follow up study. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, 55, 869–876.

Feinstein, A., Youl, B.D., & Ron, M. (1992b). Acute optic neuritis. A cognitive and magnetic resonance imaging study. Brain, 115, 1403–1415.

Feuillet, L., Reuter, F., Audoin, B., Mallikova, I., Barrau, K., Cherif A.A., & Pelletier, J. (2007). Early cognitive impairment in patients with clinically isolated syndrome suggestive of multiple sclerosis. Multiple Sclerosis, 13, 124-127.

Filippi, M., Alberoni, M., Martinelli, V., Sirabian, G., Bressi, S., Canal, N., Comi, G. (1994). Influence of clinical variables on neuropsychological performance in multiple sclerosis. European Neurology, 34, 324-328.

Fischer, J.S., Foley, F.W., Aikens, J.E., Ericson, G.D., Rao, S.M., & Shindell, S. (1994). What do we really know about cognitive dysfunction, affective disorders, and stress in multiple sclerosis? A practitioner's guide. Journal of Neurologic Rehabilitation, 8, 151–164.

Fisniku, L.K., Chard, D.T., Jackson, J.S., Anderson, V.M., Altmann, D.R., Miszkiel, K.R., Thompson, A.J., & Miller, D.H. (2008). Gray matter atrophy is related to long-term disability in multiple sclerosis. Annals of Neurology, 64, 247–254.

Flachenecker, P., Kumpfel, T., Kallmann, B., Gottschalk, M., Grauer, O., Rieckmann, P., Trenkwalder, C., & Toyka, K.V. (2002). Fatigue in multiple sclerosis: a comparison of different rating scales and correlation to clinical parameters. Multiple Sclerosis, 8, 523-526.

Foong, J., Rozewicz, L., Quaghebeur, G., Davie, C.A., Kartsounis, L.D., Thompson, A.J., Miller, D.H., & Ron, M.A. (1997). Executive function in multiple sclerosis. The role of frontal lobe pathology. Brain, 120, 15–26.

Foong, J., Rozewicz, L., Davie, C.A., et al. (1999). Correlates of executive function in Multiple sclerosis: the use of magnetic resonance spectroscopy as an index of focal pathology. The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences, 11, 45–50.

Fountoulakis, K., Iacovides, A., Kleanthous, S., Samolis, S., Kaprinis, S.G., Sitzoglou, K., Kaprinis, G., & Bech, P. (2001). Reliability, Validity and Psychometric Properties of the Greek Translation of the Center for Epidemiological Studies-Depression (CES-D) Scale. BMC Psychiatry, 1.

Fountoulakis, K.N., Papadopoulou, M., Kleanthous, S., Papadopoulou, A., Bizeli, V., Nimatoudis, I., Iacovides, A., & Kaprinis, G. (2006). Reliability and psychometric properties of the Greek translation of the State-Trait Anxiety Inventory. Annals of General Psychiatry, 5, 2.

Friedman, N.P. & Miyake, A. (2004). The relations among inhibition and interference control functions: A latent-variable approach. Journal of Experimental Psychology: General, 133, 101-135.

Fuso, S.F., Callegaro, D., Pompeia, S., Bueno, O.F. (2010). Working memory impairment in multiplme sclerosis relapsing-remitting patients with episodic memory deficits. Arqives of Neuropsychiatry, 68 (2), 205-211.

Gainotti, G. & Marra, C. (1994). Some aspects of memory disorders clearly distinguish dementia of the Alzheimer's type from depressive pseudo-dementia. Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology, 16, 65-78.

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. Neurospychiatry, Neurospychology and Behavioural Neurology, 14 (1), 32-44.

Ge, Y., Grossman, R.I., Udupa, J.K., Babb, J.S., Kolson, D.,L., McGowan, J.,C. (2001). Magnetization transfer ration histogram analysis of gray matter in relapsing-remitting multiple sclerosis. American Journal of Neuroradiology, 22, 470-475.

Geffen, G. & Geffen, L. (2000). Auditory Verbal Learning Test. Camberwell, Australia, ACER.

Glanz, B.I., Holland, C.M., Gauthier, S.A., Amunwa, E.L., Liptak, Z., Houtchens, M.K., Sperling, R.A., Khoury, S.J., Guttmann, C.R.G., & Weiner, H.L. (2007). Cognitive dysfunction in patients with clinically isolated syndromes or newly diagnosed multiple sclerosis. Multiple Sclerosis, 13, 1004-1010.

Godefroy, O. (2003). Frontal syndrome and disorders of executive functions. Journal of Neurology, 250, 1–6.

Godoy, J.F., Perez, M., Sanchez-Barrera, M.B., Mu-ela, J.A., Mari-Beffa, P., & Puente, A. (1996). Recency effect in multiple sclerosis. Applied Neuropsychology, 3, 93-96.

Granieri, E., Malagù, S., Casetta, I., et al (1996). Multiple sclerosis in Italy. A reappraisal of incidence and prevalence in Ferrara. Archives of Neurology,53 (8), 793-798.

Grant, I., McDonald, W.I., Trimble, M.R., et al. (1984). Deficient learning and memory in early and middle phases of multiple sclerosis. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, 47, 250–255.

Greene, R.L. & Crowder, R.G. (1984). Effects of semantic similarity on long-term recency. American Journal of Psychology, 97, 3, 441-449.

Griffiths, S.Y., Yamamoto, A., Boudreau, V.G., Ross, L.K., Kozora, E., & Thornton, A.E. (2005). Memory interference in multiple sclerosis. Journal of the International Neuropsychological Society, 11, 737–746.

Grimaldi, L.M., Palmeri, B., Salemi, G., et al. (2007). High prevalence and fast rising incidence of multiple sclerosis in Caltanissetta, Sicily, southern Italy. Neuroepidemiology, 28 (1), 28-32.

Hauser, S., Goodin D. (2001). Multiple Sclerosis. In: Braunwald, E., Fauci, A.S., Kasper, D.L., Hauser, S.L., Longo, D.L., Jameson, J.L. (Eds.), Harrison's Principles of Internal Medicine McGraw Hill. New York, 2452-2461.

Hebb, D.O. (1949). The organization of behavior. New York: Wiley & Sons

Hernán, M.A., Olek, M.J., Ascherio, A. (1999). Geographic variation of MS incidence in two prospective studies of US women. Neurology, 53 (8), 1711-1718.

Henry G.K., Adarns R.L., Buck P., William L., Buchanan W.L., Thomas A. Altepeter T.A. (1990). The American Liner New York and Anna Thompson: An Investigation of Interference Effects on the Wechsler Memory Scale. Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology, 12, 502-506.

Hubley, A.M., & Tremblay, D. (2002). Comparability of total score performance on the Rey-Osterrieth Complex Figure and a modified Taylor Complex Figure. Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology, 24, 370-382.

Huijbregts, S.C.J., Kalkers, N.F., de Snneville, L.M.J., de Groot, V., Reuling, I. E.W., Polman, C.H. (2004). Differences in cognitive impairment of relapsing remitting, secondary, and primary progressive MS. Neurology, 63 (2), 2004, 335-339.

Ivison, D. (1993). Logical Memory in the Wechsler Memory Scales - Does the Order of Passages Affect Difficulty in an University Sample? The Clinical Neuropsychologist, 7, 215-218.

Jacobs, L., Rudick, R., & Simon, J. (2000). Extended observations on MS patients treated with IM interferon-beta1a (Avonex): implications for modern MS trials and therapeutics. Journal of Neuroimmunology, 107, 167-173.

Janculjak, D., Mubrin, Z., Brinar, V. (2002). Differences in cognitive impairment of relapsing-remitting, secondary and primary progressive MS. Clinical Neurology and Neurosurgery, 104, 221-227.

Jolles, D.D., Kleibeuker, S.W., Rombouts, S.A.R.B. & Crone, E.A. (2011). Developmental differences in prefrontal activation during working memory maintenance and manipulation for different memory loads. Developmental Science 14, 4, 713–724.

Kappos, L., Polman, C.H., Freedman, M.S., Edan, G., Hartung, H.P., Miller, D.H., Montalban, X., Barkhof, F., Bauer, L., Jakobs, P., Pohl, C., & Sandbrink, R. (2006a). Treatment with interferon beta-1b delays conversion to clinically definite and McDonald MS in patients with clinically isolated syndromes. Neurology, 67, 1242-1249.

Kappos, L., Traboulsee, A., Constantinescu, C., Erälinna, J.P., Forrestal, F., Jongen, P., Pollard, J., Sandberg-Wollheim, M., Sindic, C., Stubinski, B., Uitdehaag, B. & Li D. (2006b). Long-term subcutaneous interferon beta-1a therapy in patients with relapsing-remitting MS. Neurology, 67, 944-953.

Kessler, H.R., Cohen, R.A., Lauer, K., Kausch, D.F. (1992). The relationship between disability and memory dysfunction in multiple sclerosis. International Journal of Neuroscience, 62, 17-34.

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, 17, 173-180.

Knight, R.T. (1984). Decreased response to novel stimuli after prefrontal lesions in man. Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, 59, 9-20.

Koch-Henriksen, N. (1999). The Danish Multiple Sclerosis Registry: a 50-year follow-up. Multiple Sclerosis, 5 (4), 293-296.

Kotzamani, D., Panou, T., Mastorodemos, V., Nikolakaki, H., Spanaki, C., Plaitakis, A. (2012). Rising Incidence of Multiple Sclerosis in Females Associated with Urbanization. Neurology, 29, 78, 1728-1735.

Krupp, L.B., LaRocca, N.G., Muir-Nash, J., & Steinberg, A.D. (1989). The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. Archives of Neurology, 46, 1121-1123.

Kurtzke, J.F. (1975). A reassessment of the distribution of multiple sclerosis: parts I and II. Acta Neurological Scandinavia, 51, 110-157.

Kurtzke, J.F. (1977). Geography in multiple sclerosis. Journal of Neurology, 215 (1), 1-26.

Kurtzke, J.F. (1983). Rating neurology impairment in multiple sclerosis: an expanded disability scale (EDSS), Neurology, 33, 1444-1452.

Kurtzke, J.F., Beebe, G.W., Norman, J.E. (1985). Epidemiology of multiple sclerosis in US veterans: III. Migration and the risk of MS. Neurology, 35 (5), 672-678.

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 Neurological Sciences, 217, 211–216.

Lassmann, H., Bruck, W., Lucchinetti, C. (2001). Heterogeneity of multiple sclerosis pathogenesis: implications for diagnosis and therapy, Trends of Molecular Medicine, 7, 115-121.

Le Carret, N., Auriacombe, S., Letenneur, L., Bergua, V., Dartigues, J. F., & Fabrigoule, C. (2005). Influence of education on the pattern of cognitive deterioration in AD patients: the cognitive reserve hypothesis. Brain & Cognition, 57, 120–126.

Lengenfelder, J., Chiaravalloti ND, Ricker JH, DeLuca J. (2003). Deciphering components of impaired working memory in multiple sclerosis. Cognitive and Behavioral Neurology 2003; 16**:** 635–39.

Lezak, M.D. (1983). Neuropsychological assessment, Oxford University Press, New York.

Lezak, M.D. (1993). Newer contributions to the neuropsychological assessment of executive functions. Journal of Head Trauma Rehabilitation, 8 (1), 24-31.

Lezak, M.D. (1995). Neuropsychological Assessment: Evaluating the Brain's Mind, 3rd ed., New York, Oxford University Press.

Lezak, M.D., Howieson, D.B., & Loring, D.W. (2004). Neuropsychological Assessment (4th ed.). New York: Oxford University Press.

Libon, D. Glosser, G. Malamut, B. L., Kaplan, E., Goldberg, E. Swenson, R, et al. (1994). Age, executive function and visuospatial functioning in healthy older adults. Neuropsychology, 8, 38-43.

Linden, D.E.J. (2007). The Working Memory Networks of the Human Brain. The Neuroscientist, 13, 257-267.

Litvan, I., Grafman, J., Vendrell, P., et al. (1988). Multiple memory deficits in patients with multiple sclerosis. Exploring the working memory system. Archives of Neurology, 45, 607–610.

Logan, G.D. & Cowan W.B. (1984). On the ability to inhibit thought and action: A theory of an act of control. Psychological Review, 91, 295-327.

Logan, G.D. (1994). On the ability to inhibit throuth or action: A users; guide to the stop signal paradigm. In D. Dagenbach & T.H. Carr (Eds). Inhibitory process in attention, memory and learnng (pp.189-239). San Diego, CA: Academic Press.

Logsdail, S.J., Callanan, M.M., & Ron, M.A. (1988). Psychiatric morbidity in patients with clinically isolated lesions of the type seen in multiple sclerosis: a clinical and MRI study. Psychological Medicine, 18, 355-364.

Lublin, F.D., Reingold, S.C.(1996). Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. Neurology, 46 (4), 907-911.

Lucchinetti,C., Brück, W., Parisi, J., Scheithauer, B. Rodriguez, M., Lassmann, H. 2000. Heterogeneity of multiple sclerosis: implications for the pathogenesis of demyelination. Annals of Neurology, 47, 707-717.

Lustig, C., Hasher, L. (2001). Implicit memory is vulnerable to proactive interference. Psychological Science, 12, 408-412.

Lynch, S.G., Parmenter, B.A., Denney, D.R. (2005). The association between cognitive impairment and physical disability in multiple sclerosis. Multiple Sclerosis, 11, 4, 469-476.

Lyon-Caen, O., Jouvent, R., Hauser, S., Chaunu, M.P., Benoit, N., Widlocher, D., et al. (1986). Cognitive function in recent-onset demyelinating diseases. Archives of Neurology, 43, 1138–1141.

Macniven, J.A.B., Davis, C., Ho, M.-Y., Bradshaw, C.M., Szabadi, E. & Constantinescu, C.S. (2008). Stroop performance in multiple sclerosis: Information processing, selective attention, or executive functioning? Journal of the International Neuropsychological Society, 14, 805–814.

Nadel, L.I., Moscovitch, E. M. (1997). Memory consolidation, retrograde amnesia and the hippocampal complex. Current Opinion in Neurobiology, 2, 217-227.

Mattioli, F., Stampatori, C., Capra, R. (2011). 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, 83–88.

Manns, J.R., Hopkins, R.O., Reed J.M., et al. (2003). Recongnition memory and the human hippocampus. Neuron, 37 (1), 171-180.

Mastorodemos, V., Nikolakaki, H., Tzagournissakis, M., Kotzamani, D., Panou, T., Spanaki, C., Klados, G., Maris, T., Kontolaimaki, E., Psaroudaki, K., Chlouverakis,

G., Georgakakis, G., & Plaitakis, A. (2010). Benign Multiple Sclerosis in Crete. Multiple Sclerosis, 16, 701-706.

Matías-Guiu, J., Moltó, J.M., Martín, R., Falip, R., Bolumar, J., Insa, R. (1990). MS prevalence in Spain. Neurology, 40 (4), 726.

Mattioli, F., Stampatori C., & Capra R. (2011).The effect of natalizumab on cognitive function in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: preliminary results of a 1-year follow-up study. Neurological Science, 32, 83–88.

McDonald, W.I., Compston, A., Edan, G. et al. (2001). Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. Annals of Neurology, 50, 121-127.

McDonald, W.I., Barnes, D. (1992). The ocural manifestations of MS. Abnormalities of the afferent system. Journal of Neurological, Neurosurgery and Psychiatry, 55, 747-752.

McDonald, W.I., Compston, A., Edan, G., Goodkin, D., Hartung, H.P., Lublin, F.D., McFarland, H.F., Paty, D.W., Polman, C.H., Reingold, S.C., Sandberg-Wollheim, M., Sibley, W., Thompson, A., van den Noort, S., Weinshenker, B.Y., & Wolinsky, J.S. (2001). Recommended diagnostic criteria for Multiple Sclerosis: Guidelines from the International Panel on the Diagnosis of Multiple Sclerosis. Annals of Neurology, 50, 121–127.

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, 333-348.

Miller, G. A. (1956). The magical number seven, plus or minus two: Some limits on our capacity for processing information. Psychological Review, 63(2), 343–355.

Miller, R.R., Kasprow, W.J., Schachtman, T.R. (1986). Retrieval variability: Sources and Consequences. The American Journal of Psychology, 99,2, 145-218.

Miller, D.H., Hammond, S.R., McLeod, J.G., Purdie, G., Skegg, D.C. (1990). Multiple sclerosis in Australia and New Zealand: are the determinants genetic or environmental? Journal of Neurological, Neurosurgery and Psychiatry, 53 (10), 903-905.

Miller, D.H., Weinshenker, B.G., Filippi, M., Banwell, B.L., Cohen, J.A., Freedman, M.S., Galetta, S.L., Hutchinson, M., Johnson, R.T., Kappos, L., Kira, J., Lublin, F.D., McFarland, H.F., Montalban, X., Panitch, H., Richert, J.R., Reingold, S.C., & Polman, C.H. (2008). Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis: a consensus approach. Multiple Sclerosis, 14, 1157-1174.

Minneboo, A., Barkhof, F., Polman, C.H., Uitdehaag, B.M., Knol, D.L., & Castelijns, J.A. (2004). Infratentorial lesions predict long-term disability in patients with initial findings suggestive of multiple sclerosis. Archives of Neurology, 61, 217-221.

Morrisey, S.P., Miler, D.H., Kendall, B.E., et al. (1993). The significance of brain magnetic resonance imaging abnormalities at presentation with clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis. Brain, 116, 135-146.

Mumford, C.J., Fraser, M.B., Wood, N.W., Compston, D.A. (1992). Multiple sclerosis in the Cambridge health district of east Anglia. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, 55, 877-882.

Murdock, J. & Bennet B. (1962). The serial position effect of free recall. Journal of Experimental Psychology, 64 (5), 482-488.

Murray, T.J. (1995). The psychological aspects of multiple sclerosis. Neurologic Clinics, 13, 197-223.

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, 559 – 565.

Nicoletti, A., Patti F, Lo Fermo S, et al. (2005). Possible increasing risk of multiple sclerosis in Catania, Sicily. Neurology, 65, 1259–1263.

Nigg, J. (2000). On inhibition/disinhibition in developmental psychopathology: Views from cognitive and personality psychology and a working inhibition taxonomy. Psychological Bulletin, 126, 220-246.

Noseworthy, J.H., Luccinetti, C., Rodrigues, M., Weishenker, B.G. (2000). Multiple Sclerosis. New England Journal of Medicine, 343, 938-952.

O' Connor, P., Detsky, A.S., Tansey, C., & Kucharczik, W. (1994). Effect of diagnostic testing for multiple sclerosis on patient health perceptions. Archives of Neurology, 29, 3-5.

O'Riordan, J.I., Thompson, A.J., Kingsley, D.P., et al. (1998). The prognostic value of brain MRI in clinically isolated syndromes of the CNS. A 10-year follow-up. Brain, 121, 495–503.

Panou, T., Simos, P.G., Mastorodemos, V., & Plaitakis, A. Verbal episodic memory for passages in relapsing remitting MS: Proactive interference or serial position effects? (unpublished data).

Panou, T., Simos, P.G., Mastorodemos, V., Fassaraki, C., & Plaitakis, A. (2009). Variables affecting memory deficits in relapsing-remitting MS. The Internet Journal of Neurology, 11, 1.

Παπανικολάου, Α. (2007). Οι αμνησίες. Πανεπιστημιακές εκδόσεις Κρήτης, Ηράκλειο.

Patti, F., Amato M.P., Bastianello, S., Caniatti, L., Di Monte, E., Ferrazza, P., Goretti, B., Gallo, P., Brescia Morra, V., Lo, Fermo, S., Picconi, O., Tola, M.R., Trojano, M., and COGIMUS Study Group (2010). Effects of immunomodulatory treatment with subcutaneous interferon beta-1a on cognitive decline in mildly disabled patients with relapsing -remitting multiple sclerosis. Multiple Sclerosis, 16, 68-77.

Pelosi, L., Geesken, J.M., Holly, M. et al. (1997). Working memory impairment in early multiple sclerosis. Evidence from an event-related potential study of patients with clinically isolated myelopathy. Brain, 120, 2039–2058.

Pennington, B.F. & Ozonoff, S. (1996). Executive functions and developmental psychopathology. Journal of Clinical Psychology and Psychiatry, 37, 51-87.

Peterson, R.C., Kokmen, E. (1989). Cognitive and psychiatric abnormalities in multiple sclerosis. Mayo Clin Proceedings, 64, 657-663.

Petrides, M. (2000). Impairments in working memory after frontal cortical excisions. Advances in Neurology, 84, 111-118.

Piperidou, H.N, Heliopoulos, I.N., Maltezos, E.S., Milonas I.A. (2003). Epidemiological data of multiple sclerosis in the province of Evros, Greece. European Neurology, 49, 8–12.

Piras, M.R., Magnano, I., Canu, E.D.G., Paulus, K.S., Satta, W.M., Soddu, A., Conti, M., Achene, A., Solinas. G., and Aiello, I. (2003). Longitudinal study of cognitive dysfunction in multiple sclerosis: neuropsychological, neuroradiological, and neurophysiological findings. Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry, 74, 878-885.

Pittock, A.J., McClelland, R.L., Achenbach, S.J., Konig, F., Bitsch, A., Bruck, W., Lassmann, H., Parisi, J.E., Scheithauer, B.W., Rodriguez, M., Weinshenker, B.G., Lucchinetti, C.F. (2005). Clinical course, pathological correlations, and outcome of biopsy proved inflammatory demyelinating disease. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, 76, 1693–1697.

Pliszka, S.R. (2002). Neuroimaging and ADHD: Recent progress. The ADHD Report, 10 (3), 1-6.

Polman, C.H., Reingold, S.C., Edan, G., Filippi, M., Hartung, H.P., Kappos, L., Lublin, F.D., Metz, L.M., McFarland, H.F., O'Connor, P.W., Sandberg-Wollheim, M., Thompson, A.J., Weinshenker, B.G., & Wolinsky, J.S. (2005). Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". Annals of Neurology, 58, 840-846.

Portaccio E, Goretti B, Zipoli V, Siracusa G, Sorbi S, & Amato MP. (2009). A short version of Rao's Brief Repeatable Battery as a screening tool for cognitive impairment in multiple sclerosis. Clinical Neuropsychology, 23, 268-75.

Poser, C.M., Paty, D.W., Scheinberg, L., McDonald, W.I., Davis, F.A., Ebers, G.C., et al. (1983). New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. Annals of Neurology, 13, 227–231.

Poser, C.M. (1998). An atlas of MS. Clinical aspects. The Parthenon Publishing Group, New York, 26-28.

Potagas, C., Giogkaraki, E., Koutsis, G., Mandellos, D., Tsirempolou, E., Sfagos, C., Vassilopoulos, D. (2008). Cognitive impairment in different MS subtypes and clinically isolated syndromes. Journal of Neurological Sciences, 267, 100-106.

Preziosa P, Rocca MA, Mesaros S, Pagani E, Stosic-Opincal T, Kacar K, Absinta M, Caputo D, Drulovic J, Comi G, & Filippi M. (2011). Intrinsic damage to the major white matter tracts in patients with different clinical phenotypes of multiple sclerosis: a voxelwise diffusion-tensor MR study. Radiology, 260, 541-50.

Pugliatti, M., Sotgiu, S., Rosati, G. (2002). The worldwide prevalence of multiple sclerosis. Clinical Neurology and Neurosurgery, 104, 182-191.

Pugliatti, M., Rosati, G., Carton, H., Riise, T., Drulovic, J. et al. (2006). The epidemiology of multiple sclerosis in Europe. European Journal of Neurology, 13, 700–722.

Quintana, F.J., Fareza, M.F., Vigliettaa, V., Iglesiasa, A.H. et al. (2008). Antigen microarrays identify unique serum autoantibody signatures in clinical and pathologic subtypes of multiple sclerosis. PNAS, 105 (48), 18889–18894.

Radloff, L.S. (1977). The CES-D Scale: A self-report depression scale for research in the general population. Applied Psychological Measurement, 1, 385-401.

Ramirez-Lassepas, M., Tullock, J.W., Quinones M.R., Snyder, B.D. (1992). Acute radicular pain as a presenting symptom in multiple sclerosis. Archives of Neurology, 49, 255.

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, 699–712.

Rao SM, Leo GJ, Bernardin L. & Unverzagt, F. (1991). Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. I. Frequency, patterns, and prediction. Neurology, 41, 685–691.

Rao, S.M., Grafman, J., DiGiulio, D., Mittenberg, W., Bernardin, L., Leo, G.J., Luchetta, T., Unverzagt, F. (1993). Memory dysfunction in multiple sclerosis: Its relation to working memory, semantic encoding, and implicit learning. Neuropsychology, 7, 364-374.

Rao, S.M. (1995). Neuropsychology of multiple sclerosis. Curr Opin Neurol., 8, 216–220.

Rudick, R., Schiffer, R., Schwetz, K., Herndon, R. (1986). The problem of incorrect diagnosis. Archives of Neurology, 43(6), 578-583.

Rudick, R. & Trapp, B.D. (2009). Gray matter injury in Multiple Sclerosis. New England Journal of Medicine, 361, 15.

Sarasoja, T., Wikström, J., Paltamaa, J., Hakama, M., Sumelahti, M.L. (2004). Occurrence of multiple sclerosis in central Finland: a regional and temporal comparison during 30 years. Acta Neurological Scandinavia,110 (5), 331-336.

Schachar, R. J. & Logan, G. D. (1990). Impulsivity and inhibitory control in normal development and childhood psychopathology. Developmental Psychology, 26, 710-720.

Schacter, D.L., (1987). Implicit memory: History and current status. Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition, 13 (3), 501-518.

Schumacher, G.A., Beebe, G.W., Kibler, R.F., et al. (1965). Problems of experimental trials of therapy in multiple sclerosis: Report by the panel on the evaluation of

experimental trials of therapy in multiple sclerosis. Annals of the New York Academy of Sciences, 122, 552-568.

Simioni, S., Ruffieux, C., Kleeberg, J., Bruggimann, L., Annoni, J.M. & Schluep, M. (2008). Preserved decision making ability in early multiple sclerosis. Journal of Neurology, 255, 1762-1769.

Simioni, S., Ruffieux, C., Kleeberg, J., Bruggimann, L., Pasquier, R.D., Annoni, J.M. & Schluep, M. (2009). Progressive decline of decision-making performances during multiple sclerosis. Journal of the International Neuropsychological Society, 15, 291 – 295.

Simos, P.G., Kasselimis, D., & Mouzaki, A. (2011). Age, gender, and education effects on vocabulary measures in Greek. Aphasiology, 25, 475-491.

Slamovitis, S., Rosen, C.E., Cheng, K.P. et al. (1991). Visual recovery in patients with optic neuritis and visual loss to no light perception. American Journal of Ophthalmology, 111, 209.

Spielberger, C.D. (2005). State-Trait Anxiety Inventory for Adults. Redwood City California: Mind Garden.

Stenager, E., Knudsen, L., Jensen, K. (1994). Multiple sclerosis: correlation of anxiety, physical impairment and cognitive dysfunction. Italian Journal of Neurological Sciences, 15, 97–101.

Strauss, G.P., Allen, D. N., Jorgensen, M..L., Cramer, S.L. (2005). Test-retest reliability of stamderd and emotional Stroop tasks. Assessment, 12, 330-337.

Stroop, J.R. (1935). Studies of interference in serial verbal reactions. Journal of Experimental Psychology, 18, 643-662.

Thornton, A.E., Raz, N. (1997). Memory impairment in Multiple Sclerosis: A quantitative review. Neuropsychology, 11(3), 357–366.

Thornton, A.E., Raz, N., Tucke, K.A. (2002). Memory in multiple sclerosis: contextual encoding deficits. Journal of the International Neuropsychological Society, 8, 395–409.

Tintore, M., Rovira, A., Rio, J. et al. (2003). New diagnostic criteria for multiple sclerosis: application in first demyelinating episode. Neurology, 60, 27-30.

Tintoré, M., Rovira, A., Rio, J., et at. (2006). Baseline MRI predicts future attacks and disability in clinically isolated syndromes. Neurology, 67, 968-972.

Toplak, M.E., Sorge, G.B., Benoit, A., West, R.F., Stanovich, K.E. (2010). Decision-making and cognitive abilities: A review of associations between Iowa Gambling Task performance, executive functions, and intelligence. Clinical Psychology Review, 30, 562-581.

Trapp, B.D., Peterson, J., Ransohoff, R.M., Rudick, R., Mork, S., Bo, L. (1998). Axonal transaction in the lesion of multiple sclerosis. New England Journal of Medicine, 338, 278-285.

Vallar, G. & Papagno, C. (2002). Neuropsychological Impairments of Verbal Short-term Memory. In A.D. Baddeley, M.D. Kopelman, & B.A. Wilson (Eds.), The Handbook of Memory Disorders, 2nd Edition, Chichester, UK: John Wiley, pp. 249-270.

Valzer, J.L. (2003). Polarized domains of myelinated axons. Neuron, 40 (2), 297-318.

Van der Werf, Y.D., Jolles, D. J., Witter, M. P., Uylings H.B. (2003). Contributions of thalamic nuclei to declarative memory functioning. Cortex, 39 (4-5), 1047-1062.

Wachowius, U., Talley, M., Silver, N. Et al. (2005). Cognitive Impairment in Primary and Secondary Progressive Multiple Sclerosis. Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology, 27, 65-77.

Waxman, S.G. (1998). Demyelinating diseases--new pathological insights, new therapeutic targets. New England Journal of Medicine, 29, 338 (5), 323-325.

Wechsler, D. (1997). Wechsler Memory Scale-III (WMS-III). San Antonio, TX: The Psychological Corporation. Reproduced by permission.

Wechsler, D. (1999). Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence (WASI). San Antonio, TX: NCS Pearson Inc. Reproduced by permission.

Weinshenker, B.G., Bass, B., Rice, G.P. et al. (1989). The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study, 1: Clinical course and disability. Brain, 112, 133-146.

Weinshenker, B.G., Rice, G.P., Noseworthy, J.H., Carriere, W., Baskerville, J., Ebers, G.C. (1991). The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 4. Applications to planning and interpretation of clinical therapeutic trials. Brain, 114, 1057–1067.

Whitten, W.B. (1978). Output interference and long-term serial position effects. Journal of Experimental Psychology: Human Learning and Memory, 4, 685-692.

Wishart, H. & Sharpe, D. (1997). Neuropsychological aspects of multiple sclerosis: A quantitative review. Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology, 19, 810-824.

Wuerfel J, Bellmann-Strobl J, Brunecker P, Aktas O, McFarland H, Villringer A, & Zipp F. (2004). Changes in cerebral perfusion precede plaque formation in multiple sclerosis: a longitudinal perfusion MRI study. Brain, 127, 111-119.

Yu, Y.L., Woo, E., Hawkins, B.R. et al. (1989). Multiple sclerosis among Chinese in Hong Kong. Brain, 112, 1445-1467.

Zakzanis, K.K. (2000). Distinct neurocognitive profiles in Multiple Sclerosis subtypes. Archives of Clinical Neuropsychology, 15, 2, 115–136.

Zipoli, V., Goretti, B., Hakiki, B., Siracusa, G., Sorbi, S., Portaccio, E., & Amato, M.P. (2010). Cognitive impairment predicts conversion to multiple sclerosis in clinically isolated syndromes. Multiple Sclerosis, 16, 62–67.

Zola-Morgan, S., Squire, L.R., Ramus, S.J. (1994). Severity of memory impairment in monkeys as a function of locus and extent of damage within the medial temporal lobe memory system. Hippocampus, 4, 4, 483–495.

Ωρολογάς. (2005). Σκλήρυνση κατά Πλάκας. Θεσσαλονίκη.

7. ΠΑΡΑΡΤΗΜΑΤΑ

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ ΤΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ

(Παρατίθενται ενδεικτικά σημεία των δοκιμασιών.

Οι δοκιμασίες παρουσιάζονται με βάση τη σειρά χορήγησής τους.)

ΔΟΚΙΜΑΣΙΑ «ΛΕΞΙΛΟΓΙΟ»

ΑΡΧΗ			ΤΕΛΟΣ	
Σημείο εκκίνησης **Ηλικίες 6-8:** Στοιχείο 5 **Ηλικίες 9-89:** Στοιχείο 9	**Κανόνας αναστροφής** **Όλες οι ηλικίες**: Δώστε τα στοιχεία 1-4 σε σειρά προς τα εμπρός αν έχει αποτέλεσμα 0 ή 1 στα στοιχεία 5 ή 6 **Ηλικίες 9-89**: Δώστε τα στοιχεία 5-8 σε αντίστροφη σειρά αν έχει αποτέλεσμα 0 ή 1 στα στοιχεία 9 ή 10.	**Κανόνας διακοπής** Μετά από 5 συνεχόμενα αποτελέσματα 0.	**Σημείο τέλους** **Ηλικίες 6-8:** Μετά το στοιχείο 30 **Ηλικίες 9-11**: Μετά το στοιχείο 34 **Ηλικίες 12-16**: Μετά το στοιχείο 38 **Ηλικίες 17-89**: Κανένα σημείο τέλους	Κανόνας βαθμολόγησης **Στοιχεία 1-4**: 0 ή 1 **Στοιχεία 5-42**: 0,1 ή 2

	Στοιχείο	**Απάντηση**	**Βαθμός**
	1.Ψάρι		(0-1)
	2.Φτυάρι		
	3.Χάρτης		
	4.Κοχύλι		
6-8	5.Πουκάμισο		(0,1,2,)
	6.Παπούτσι		
	7.Φακός		
	8.Αυτοκίνητο		
9-89	9.Πουλί		
	10.Ημερολόγιο		
	11.Αριθμός		
	12.Καμπάνα		
	13.Γεύμα		
	14.Αστυνομία		

ΔΟΚΙΜΑΣΙΑ «ΜΝΗΜΗ ΙΣΤΟΡΙΩΝ»

Μνήμη Ιστοριών Ι

ΚΑΤΑΓΡΑΦΗ	ΚΑΝΟΝΑΣ ΒΑΘΜΟΛΟΓΗΣΗΣ
Σημειώστε √ δίπλα σε κάθε στοιχείο της ιστορίας που ανακαλείται αυτολεξεί. Γράψτε τις άλλες απαντήσεις δίπλα στο στοιχείο της ιστορίας.	0-1 για κάθε στοιχείο ιστορίας η θεματικό στοιχείο. Βλέπε το εγχειρίδιο (κεφάλαιο 4 και παράρτημα Α) για τα κριτήρια βαθμολόγησης.

Αφήγηση Α

Η Άννα Κοντού από το Μαρούσι Αττικής, που δουλεύει ως μαγείρισσα σε εστιατόριο νοσοκομείου, κατήγγειλε στο αστυνομικό τμήμα ότι της επιτέθηκαν στην οδό Ακαδημίας την προηγούμενη νύχτα και της έκλεψαν πενήντα-έξι ευρώ. Η ίδια έχει τέσσερα μικρά παιδιά, χρωστά το ενοίκιο του σπιτιού της και έμειναν χωρίς φαγητό για δύο ημέρες. Η αστυνομία, συγκινημένη από την ιστορία της γυναίκας, διοργάνωσε έρανο για αυτήν.

	Βαθμός 0 ή 1		
Αφήγηση Α	**Αφηγηματικά στοιχεία**	**Θεματικά στοιχεία**	**Κριτήρια βαθμολόγησης**
Η Άννα			*Άννα* ή παραλλαγή του ονόματος
Κοντού			*Κοντού* απαιτείται
από το Μαρούσι			*Μαρούσι* (σε οποιαδήποτε έννοια)
Αττικής			*Αττικής* (σε οποιαδήποτε έννοια)
			ένδειξη ενός κύριου χαρακτήρα που είναι γυναίκα
που δουλεύει			ένδειξη ότι είχε θέση εργασίας
ως μαγείρισσα			*μαγείρισσα ή* κάποια μορφή της λέξης απαιτείται
σε εστιατόριο			*εστιατόριο* απαιτείται
Νοσοκομείου			*νοσοκομείου* απαιτείται
			Ένδειξη ότι ο κύριος χαρακτήρας είναι εργαζόμενη
κατήγγειλε			ένδειξη ότι μια επίσημη δήλωση έγινε σε κάποιον αρμόδιο(με οποιαδήποτε έννοια)
στο αστυνομικό			*αστυνομικό* (με οποιαδήποτε έννοια)
Τμήμα			*τμήμα*(με οποιαδήποτε έννοια) ή μια λέξη ή φράση που να δηλώνει αστυνομικό τμήμα
ότι της επιτέθηκαν			ένδειξη ότι της επιτέθηκαν (π.χ. όπλο ή μαχαίρι)
στην οδό Ακαδημίας			*οδό Ακαδημίας* (με οποιαδήποτε έννοια)
την προηγούμενη νύχτα			ένδειξη ότι η επίθεση συνέβη την προηγούμενη νύχτα
και της έκλεψαν			ένδειξη ότι μια ληστεία έγινε
πενήντα-έξι ευρώ			ένδειξη ότι ένα ποσό χρημάτων πάνω από 49€ αλλά λιγότερο από 60€ της αφαιρέθηκε
			ένδειξη ότι ο κύριος χαρακτήρας ανέφερε ότι τη λήστεψαν
Η ίδια έχει τέσσερα			*τέσσερα* απαιτείται μαζί με την ένδειξη ότι τα παιδιά είναι δικά της
μικρά παιδιά			*παιδιά* ή ένα συνώνυμο απαιτείται
			ένδειξη ότι ο κύριος χαρακτήρας είχε παιδιά

χρωστά το ενοίκιο του σπιτιού της			μια φράση που να δείχνει ότι χρωστούσε το ενοίκιο
και έμειναν χωρίς φαγητό			ένδειξη ότι τα παιδιά της ή η οικογένειά της ήταν χωρίς φαγητό
για δύο ημέρες			*δύο ημέρες* απαιτείται ή μια φράση που σημαίνει περίπου δύο ημέρες
			ένδειξη ότι οι χαρακτήρες είχαν ανάγκη ή ζητούσαν βοήθεια
Η αστυνομία			λέξη ή φράση που σημαίνει ένα ή περισσότερα μέλη του αστυνομικού τμήματος (με οποιαδήποτε έννοια)
συγκινημένη από την ιστορία της γυναίκας			ένδειξη ότι η ιστορία της προκάλεσε συμπόνια
			ένδειξη ότι η αστυνομία ένιωσε συμπόνια για τη γυναίκα
διοργάνωσε έρανο			μια φράση που σημαίνει ότι χρήματα συγκεντρώθηκαν
για αυτήν			ένδειξη ότι τα χρήματα που συγκεντρώθηκαν ήταν για αυτήν ή τα παιδιά της
			ένδειξη ότι η αστυνομία άμεσα ανταποκρίθηκε στην ανάγκη της

Αφήγηση Α
Βαθμός στοιχείων ανάκλησης
Διακύμανση= 0 έως 25

Αφήγηση Α
Βαθμός θεματικών στοιχείων
Διακύμανση=0 έως 7

Μνήμη Αφηγήσεων Ι (συνέχεια)

Αφήγηση Β-1η Ανάκληση

Στις 6:00 τη Δευτέρα το απόγευμα ο Δημήτρης Καψής από την Πάτρα έβλεπε τηλεόραση ενώ ντυνόταν για να βγει έξω. Το πρόγραμμα διακόπηκε από ένα έκτακτο δελτίο καιρού που ανήγγειλε την έλευση χιονοθύελλας στην περιοχή μέσα στις επόμενες δύο με τρεις ώρες και θα διαρκούσε ως το πρωί. Ο εκφωνητής είπε ότι η χιονοθύελλα θα έφερνε χαλάζι και πάνω από 10 εκατοστά χιονιού και θα προκαλούσε πτώση της θερμοκρασίας κατά 15 βαθμούς. Ο Δημήτρης αποφάσισε να μείνει σπίτι. Έβγαλε το παλτό του και κάθισε να δει παλιές ταινίες.

	Βαθμός 0 ή 1		
Αφήγηση Β	**Αφηγηματικά στοιχεία**	**Θεματικά στοιχεία**	**Κριτήρια βαθμολόγησης**
Στις 6:00			*6:00* απαιτείται
τη Δευτέρα			*Δευτέρα* απαιτείται
το απόγευμα			*απόγευμα* (με οποιαδήποτε έννοια)
ο Δημήτρης			*Δημήτρης* ή παραλλαγή του ονόματος
Καψής			*Καψής* απαιτείται
από την Πάτρα			*Πάτρα* απαιτείται
			ένδειξη κύριου χαρακτήρα που είναι άνδρας
έβλεπε τηλεόραση			ένδειξη ότι έβλεπε/ άκουγε τηλεόραση
ενώ ντυνόταν			ένδειξη ότι ντυνόταν
για να βγει έξω			ένδειξη ότι έβγαινε έξω
			ένδειξη ότι ετοιμαζόταν να φύγει
Το πρόγραμμα διακόπηκε			ένδειξη διακοπής στη ροή του προγράμματος
από ένα έκτακτο δελτίο καιρού			ένδειξη ότι υπήρχε ανακοίνωση για τον καιρό

			ένδειξη ανακοίνωσης καιρού
που ανήγγειλε			ένδειξη ότι υπήρξε προειδοποίηση
την έλευση χιονοθύελλας στην περιοχή			ένδειξη ότι η χιονοθύελλα ερχόταν
			ένδειξη ότι μια χιονοθύελλα μετακινούνταν στην
μέσα στις επόμενες 2 με 3 ώρες			μια φράση να σημαίνει περίπου 2 ή 3 ώρες
που θα διαρκούσε ως το πρωί			ένδειξη ότι η χιονοθύελλα θα διαρκούσε ως το πρωί
			ένδειξη διάρκειας χιονοθύελλας
Ο εκφωνητής είπε			ένδειξη ότι κάποιος ανέφερε για την χιονοθύελλα
ότι η χιονοθύελλα θα έφερνε χαλάζι			ένδειξη ότι το χαλάζι ήταν πιθανό
και πάνω από 10 εκ			*10 εκ* απαιτείται
χιονιού			*χιόνι* απαιτείται
και θα προκαλούσε πτώση της θερμοκρασίας			ένδειξη ότι η θερμοκρασία θα έπεφτε ή θα μειώνονταν
κατά 15 βαθμούς			σχετική μείωση κατά 15 βαθμούς απαιτείται
			ένδειξη δράσης της χιονοθύελλας
Ο Δημήτρης αποφάσισε να μείνει σπίτι			ένδειξη ότι αποφάσισε να μείνει σπίτι
			ένδειξη ότι ο χαρακτήρας αποφάσισε να μείνει μέσα
Έβγαλε το παλτό του			ένδειξη ότι έβγαλε τα εξωτερικά ρούχα
και κάθισε			ένδειξη ότι κάθισε
να δει παλιές ταινίες			ένδειξη ότι έβλεπε ταινίες
			ένδειξη ότι αποφάσισε να δει ταινία ή TV

Αφήγηση Β-1η Ανάκληση
Βαθμός στοιχείων
Διακύμανση=0 έως 25

Αφήγηση Β-1η Ανάκληση
Βαθμός θεματικών στοιχείων
Διακύμανση= 0 έως 8

Υπολογισμός ολικού βαθμού 1ης ανάκλησης

[ ] + [ ] = [ ]

Αφήγηση Α Ανάκληση
Βαθμός στοιχείων
Διακύμανση= 0 έως 25

Αφήγηση Β-1η ανάκληση
Βαθμός στοιχείων
διακύμανση=0 έως 25

Ολικός βαθμός 1ης ανάκλησης
Διακύμανση=0 έως 50

ΔΟΚΙΜΑΣΙΑ «ΑΝΑΣΤΟΛΗ ΑΠΟΚΡΙΣΗΣ»

INHIBITION TEST

	STIMULUS Letter shown in screen	RESPONSE Letter pressed	
Visuomotor learning strategy			
strategy	A	A	6x
	K	K	
Suppression of the learning strategy			
new strategy	A	K	10x
	K	A	

5 different stimulus- response contingencies occurred

ΔΟΚΙΜΑΣΙΑ «ΕΝΑΛΛΑΓΗ ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΗΣ»

SWITCHING STRATEGY TASK

Two types of strategy trials

1.Visual stimulus

2. Auditory stimulus

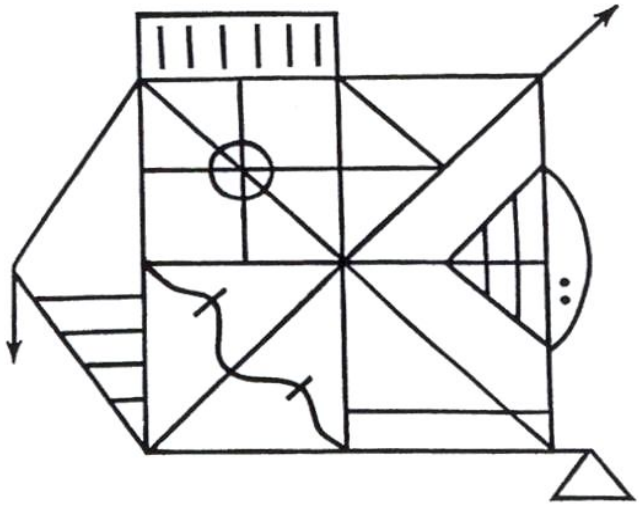
STIMULUS	RESPONSE
Red (visual) or four legged animal (auditory)	Left button pressed
other	Right button pressed

116 strategy trials

Constant strategy trials:
those proceeded by at least two other trials (stimulus) of the same type

Switch strategy trials:
those followed by different type of trial (stimulus)

ΔΟΚΙΜΑΣΙΑ «ΟΠΤΙΚΟΧΩΡΙΚΗ ΜΝΗΜΗ»

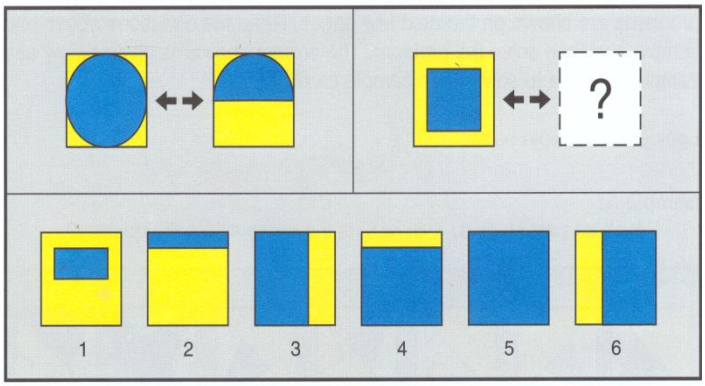


ΔΟΚΙΜΑΣΙΑ «ΕΠΙΛΥΣΗ ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΩΝ»

ΑΡΧΗ			ΤΕΛΟΣ	
Σημείο εκκίνησης Δώστε τα δείγματα Α και Β αρχικά **Ηλικίες 6-8:** Στοιχείο 1 **Ηλικίες 9-11**: Στοιχείο 5 **Ηλικίες 12-44:** Στοιχείο 7 **Ηλικίες 45-79**: Στοιχείο 5 **Ηλικίες 80-89**: Στοιχείο 1	**Κανόνας αναστροφής** **Ηλικίες 9-11 και ηλικίες 45-79**: Δώστε τα στοιχεία 1-4 σε αντίστροφη σειρά αν έχει αποτέλεσμα 0 στα στοιχεία 5 ή 6 **Ηλικίες 12-44**: Δώστε τα στοιχεία 1-6 σε αντίστροφη σειρά αν έχει αποτέλεσμα 0 στα στοιχεία 7 ή 8.	**Κανόνας διακοπής** Μετά από 4 συνεχόμενα αποτελέσματα 0 ή μετά από 4 αποτελέσματα 0 σε 5 συνεχόμενα στοιχεία	**Σημείο τέλους** **Ηλικίες 6-8:** Μετά το στοιχείο 28 **Ηλικίες 9-11**: Μετά το στοιχείο 32 **Ηλικίες 12-44**:Κανένα σημείο τέλους **Ηλικίες 45-79**: Μετά το στοιχείο 32 **Ηλικίες 80-89**: Μετά το στοιχείο 28	Κανόνας βαθμολόγησης **Στοιχεία 1-35**: 0 ή 1

Sample B:

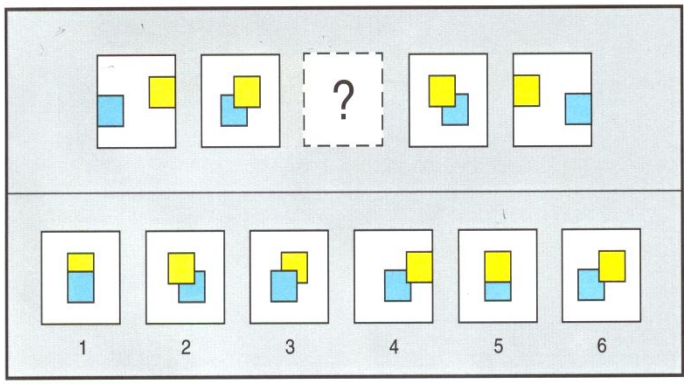
Which answer (1, 2, 3, 4, 5, or 6) goes on the question mark?



Number 1 is the correct answer because it completes the pattern.

Sample C:

Which answer (1, 2, 3, 4, 5, or 6) goes on the question mark to complete the pattern?



Number 5 is the correct answer because it completes the pattern.

ΔΟΚΙΜΑΣΙΑ «ΜΝΗΜΗ ΨΗΦΙΩΝ»

Ευθεία ανάκληση

		Ερεθίσματα	**Βαθμός 0 ή 1**
1.	Δοκιμή 1	**1 – 7**	
	Δοκιμή 2	**6 – 3**	
2.	Δοκιμή 1	**5 - 8 – 2**	
	Δοκιμή 2	**6 - 9 – 4**	
3.	Δοκιμή 1	**6 - 4 - 3 – 9**	
	Δοκιμή 2	**7 - 2 - 8 – 6**	
4.	Δοκιμή 1	**4 - 2 - 7 - 3 – 1**	
	Δοκιμή 2	**7 - 5 - 8 - 3 – 6**	

Αντίστροφη ανάκληση

		Ερέθισμα (σωστή απάντηση)	**Βαθμός 0 ή 1**
1.	Δοκιμή 1	**2 – 4** (4-2)	
	Δοκιμή 2	**5 – 7** (7-5)	
2.	Δοκιμή 1	**6 - 2 – 9** (9-2-6)	
	Δοκιμή 2	**4 - 1 – 5** (5-1-4)	
3.	Δοκιμή 1	**3 - 2 - 7 – 9** (9-7-2-3)	
	Δοκιμή 2	**4 - 9 - 6 – 8** (8-6-9-4)	
4.	Δοκιμή 1	**1 - 5 - 2 - 8 – 6** (6-8-2-5-1)	
	Δοκιμή 2	**6 - 1 - 8 - 4 – 3** (3-4-8-1-6)	

ΔΟΚΙΜΑΣΙΑ «ΑΝΑΚΛΗΣΗ ΚΑΤΑΛΟΓΟΥ ΛΕΞΕΩΝ»

ΆΜΕΣΗ ΑΝΑΚΛΗΣΗ

Οδηγία: πριν από την 1η ανάγνωση του καταλόγου Α: Θα σας διαβάσω έναν κατάλογο με λέξεις. Ακούστε με προσοχή γιατί μόλις τελειώσω θα σας ζητήσω να θυμηθείτε όσες περισσότερες λέξεις από τον κατάλογο μπορείτε με όποια σειρά θέλετε.
Οδηγία: πριν από την 2η, 3η, 4η και 5η ανάγνωση του καταλόγου Α: Τώρα θα σας διαβάσω ξανά τον ίδιο κατάλογο και μόλις τελειώσω θα σας ζητήσω να θυμηθείτε όσες περισσότερες λέξεις από τον κατάλογο μπορείτε (μαζί με αυτές που μου είπατε την πρώτη φορά [προηγουμένως]). Μπορείτε να μου πείτε τις λέξεις με όποια σειρά θέλετε.

	Αριθμός επανάληψης του καταλόγου				
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ Α	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**
ΤΥΜΠΑΝΟ					
ΚΟΥΡΤΙΝΑ					
ΚΟΥΔΟΥΝΙ					
ΚΑΦΕΣ					
ΣΧΟΛΕΙΟ					
ΓΟΝΕΑΣ					
ΦΕΓΓΑΡΙ					
ΚΗΠΟΣ					
ΚΑΠΕΛΟ					
ΓΕΩΡΓΟΣ					
ΜΥΤΗ					
ΓΑΛΟΠΟΥΛΑ					
ΧΡΩΜΑ					
ΚΑΤΟΙΚΙΑ					
ΠΟΤΑΜΟΣ					
Αρ. Σωστών	=	=	=	=	=

Οδηγία πριν από την ανάγνωση του καταλόγου Β: Τώρα θα σας διαβάσω έναν δεύτερο κατάλογο με λέξεις και μόλις τελειώσω θα σας ζητήσω να θυμηθείτε όσες περισσότερες λέξεις από αυτό τον κατάλογο μπορείτε με όποια σειρά θέλετε.
Οδηγία μετά την ανάκληση του καταλόγου Β: Προσπαθήστε να θυμηθείτε τις λέξεις του πρώτου καταλόγου που σας διάβασα. Προσοχή: Δεν προειδοποιούμε τον εξεταζόμενο για την καθυστερημένη ανάκληση του καταλόγου Α.

	Αριθμός επανάληψης του καταλόγου				
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ Β	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**
ΓΡΑΦΕΙΟ					
ΔΑΣΟΦΥΛΑΚΑΣ					
ΠΟΥΛΙ					
ΠΑΠΟΥΤΣΙ					
ΓΚΑΖΙ					
ΒΟΥΝΟ					
ΓΥΑΛΙΑ					
ΠΕΤΣΕΤΑ					
ΣΥΝΝΕΦΟ					
ΒΑΡΚΑ					
ΑΡΝΙ					
ΟΠΛΟ					
ΜΟΛΥΒΙ					
ΕΚΚΛΗΣΙΑ					
ΨΑΡΙ					
Αρ. Σωστών	=	=	=	=	=

ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟ ΑΥΤΟΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ ΤΟΥ ΠΕΡΙΣΤΑΣΙΑΚΟΥ ΚΑΙ ΙΔΙΟΣΥΓΚΡΑΣΙΑΚΟΥ ΑΓΧΟΥΣ (STAI A/B)

ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟ ΑΥΤΟΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ
STAI FORM X-1: Μέτρηση περιστασιακού άγχους

Ονομ/μο: ……

Οδηγίες:
Πιο κάτω θα βρείτε μερικές ερωτήσεις (ψυχολογική αντίδραση) με τις οποίες μπορείτε να περιγράψετε τον εαυτό σας. Διαβάστε κάθε πρόταση και μετά κλείστε σε κύκλο τον αριθμό που δείχνει πώς νιώθετε **αυτή τη στιγμή.**

Ψυχολογική αντίδραση

	Καθόλου	**Κάπως**	**Μέτρια**	**Πολύ**
1. Αισθάνομαι ήρεμος	1	2	3	4
2. Αισθάνομαι ασφαλής	1	2	3	4
3. Αισθάνομαι ένταση	1	2	3	4
4. Είμαι λυπημένος (θλιμμένος)	1	2	3	4
5. Αισθάνομαι ήσυχα	1	2	3	4
6. Αισθάνομαι αναστατωμένος	1	2	3	4
7. Ανησυχώ για πιθανές κακοτυχίες	1	2	3	4

STAI FORM X-2: Μέτρηση χαρακτηριστικού άγχους:

Οδηγίες: Πιο κάτω θα βρείτε μερικές ερωτήσεις (ψυχολογική αντίδραση) με τις οποίες μπορείτε να περιγράψετε τον εαυτό σας. Διαβάστε κάθε πρόταση και μετά κλείστε σε κύκλο τον αριθμό **που δείχνει πώς νιώθετε γενικά.**

Ψυχολογική αντίδραση

	Καθόλου	**Κάπως**	**Μέτρια**	**Πολύ**
21. Αισθάνομαι ευχάριστα	1	2	3	4
22. Κουράζομαι γρήγορα	1	2	3	4
23. Μου έρχεται να κλάψω	1	2	3	4
24. Θα'θελα να είμαι τόσο ευτυχής όσο φαίνονται να είναι οι άλλοι	1	2	3	4
25. Αποτυγχάνω γιατί δεν αποφασίζω αρκετά γρήγορα	1	2	3	4
26. Αισθάνομαι ήσυχος	1	2	3	4
27. Είμαι ήρεμος, συγκεντρωμένος και ψύχραιμος	1	2	3	4
28. Αισθάνομαι ότι οι δυσκολίες συσσωρεύονται, έτσι ώστε να μη μπορώ να τις ξεπεράσω	1	2	3	4

ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟ ΑΥΤΟΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ ΤΗΣ ΚΑΤΑΘΛΙΨΗΣ (CES-D)

Κλίμακα Διάθεσης (CES-D)

Σημειώστε το βαθμό που πιστεύεται ότι κάθε μία από τις παρακάτω προτάσεις ταιριάζει στο **πώς αισθάνεστε τους τελευταίους έξι μήνες**

0= καθόλου, 1= σπάνια, 2= κάπου-κάπου, 3= αρκετά συχνά, 4= πολύ συχνά, 5= σχεδόν πάντα

1. Με ενοχλούσαν πράγματα που συνήθως δε με ενοχλούν.	1	2	3	4	5
2. Δεν είχα διάθεση να φάω. Η όρεξή μου ήταν κακή.	1	2	3	4	5
3. Αισθανόμουν ότι δε θα μπορούσα να ξεφύγω από τις μαύρες μου, ακόμα ούτε και με τη βοήθεια της οικογένειάς μου ή των φίλων μου.	1	2	3	4	5
4. Αισθανόμουν ότι είμαι το ίδιο καλά όπως οι άλλοι άνθρωποι.	1	2	3	4	5
5. Δυσκολευόμουν να κρατήσω το μυαλό μου συγκεντρωμένο σ' αυτό που έκανα.	1	2	3	4	5
6. Αισθανόμουν θλίψη.	1	2	3	4	5
7. Αισθανόμουν ότι οτιδήποτε έκανα απαιτούσε μεγάλη προσπάθεια.	1	2	3	4	5
8. Αισθανόμουν γεμάτος/ή ελπίδα για το μέλλον.	1	2	3	4	5

ΚΛΙΜΑΚΑ ΒΑΡΥΤΗΤΑΣ ΤΗΣ ΚΟΠΩΣΗΣ

Σημειώστε το βαθμό συμφωνίας σας με κάθε μία από τις παρακάτω προτάσεις

Στη διάρκεια της περασμένης εβδομάδας:

	Διαφωνώ απόλυτα			Ούτε συμφωνώ ούτε διαφωνώ			Συμφωνώ απόλυτα
1. Όταν αισθανόμουν κουρασμένος δεν είχα όρεξη για πολλά πράγματα.	1	2	3	4	5	6	7
2. Κουραζόμουν πολύ όταν έκανα σωματική άσκηση.	1	2	3	4	5	6	7
3. Γενικά κουράζομαι εύκολα.	1	2	3	4	5	6	7
4. Η κούραση παρεμπόδιζε τη σωματική μου δραστηριότητα.	1	2	3	4	5	6	7
5. Η κούραση που ένιωθα δεν αποτελούσε σοβαρό πρόβλημα για μένα.	1	2	3	4	5	6	7

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

Η ΚΛΙΜΑΚΑ EDSS (EXPANDED DISABILITY STATUS SCALE)

0	Φυσιολογική νευρολογική εξέταση (βαθμός 0 σε όλα τα λειτουργικά συστήματα [ΛΣ], αποδεκτός ο Εγκεφαλικός βαθμός 1).
1.0	Καμία αναπηρία, ελάχιστα σημεία σε ένα ΛΣ (π.χ. βαθμός 1, αποκλειόμενου του Εγκεφαλικού βαθμού 1).
1.5	Καμία αναπηρία, ελάχιστα σημεία σε περισσότερα από ένα ΛΣ (περισσότεροι από έναν βαθμό 1, αποκλειόμενου του Εγκεφαλικού βαθμού 1)
2.0	Ελάχιστη αναπηρία σε ένα ΛΣ (σε ένα ΛΣ βαθμός 2, στα άλλα 0 ή 1).
2.5	Ελάχιστη αναπηρία σε δύο ΛΣ (σε δύο ΛΣ βαθμός 2, στα άλλα 0 ή 1).
3.0	Μέτρια αναπηρία σε ένα ΛΣ (σε ένα ΛΣ βαθμός 3, στα άλλα 0 ή 1), ή μέτρια αναπηρία σε τρία ή τέσσερα ΛΣ (σε τρία/τέσσερα ΛΣ βαθμός 2,στα άλλα 0 ή 1), αν και ο ασθενής είναι πλήρως περιπατητικός.
3.5	Ο ασθενής είναι πλήρως περιπατητικός αλλά με μέτρια αναπηρία σε ένα ΛΣ (σε ένα βαθμό 3) και σε ένα ή δύο ΛΣ βαθμός 2, ή σε δυο ΛΣ βαθμός 3, ή σε πέντε ΛΣ βαθμός 2 (στα άλλα 0 ή 1).
4.0	Ο ασθενής είναι πλήρως περιπατητικός χωρίς βοήθεια. Είναι αυτάρκης και κυκλοφορεί περίπου 12 ώρες την ημέρα, παρά τη σχετικά σοβαρή αναπηρία που συνίσταται σε ένα βαθμό 4 σε ένα ΛΣ (στα άλλα 0 ή 1), ή συνδυασμούς χαμηλότερων βαθμών που υπερβαίνουν τα όρια των προηγούμενων βαθμίδων. Ο ασθενής είναι ικανός να περπατά χωρίς βοήθεια ή ανάπαυση περίπου 500 μέτρα.
4.5	Ο ασθενής είναι πλήρως περιπατητικός χωρίς βοήθεια, κυκλοφορεί κατά το μεγαλύτερο μέρος της ημέρας, είναι ικανός να εργάζεται με πλήρες ωράριο, ενώ μπορεί κατά τα άλλα να έχει κάποιο περιορισμό του πλήρους φάσματος των δραστηριοτήτων του ή να χρειάζεται ελάχιστη βοήθεια. Χαρακτηρίζεται από σχετικά σοβαρή αναπηρία, που συνήθως συνίσταται σε βαθμό 4 σε ένα ΛΣ (στα άλλα 0 ή 1) ή συνδυασμούς χαμηλότερων βαθμών που υπερβαίνουν τα όρια των προηγούμενων βαθμίδων. Ο ασθενής είναι ικανός να περπατά χωρίς βοήθεια ή ανάπαυση περίπου 300 μέτρα.
5.0	Ο ασθενής είναι περιπατητικός χωρίς βοήθεια ή ανάπαυση για περίπου 200 μέτρα. Η αναπηρία είναι αρκετά σοβαρή ώστε να μειώνει το πλήρες φάσμα των καθημερινών δραστηριοτήτων του (π.χ. την εργασία με πλήρες ωράριο χωρίς ειδικές προβλέψεις). (Τα συνήθη ισοδύναμα των ΛΣ είναι ένας μόνο βαθμός 5 και οι άλλοι 0 ή 1, ή συνδυασμοί χαμηλότερων βαθμών που συνήθως

υπερβαίνουν τις προδιαγραφές για τη βαθμίδα 4.0).

5.5 Ο ασθενής είναι περιπατητικός χωρίς βοήθεια ή ανάπαυση για περίπου 100 μέτρα. Η αναπηρία είναι αρκετά σοβαρή για να αποκλείει τις πλήρεις καθημερινές δραστηριότητες. (Τα συνήθη ισοδύναμα των ΛΣ είναι ένας μόνο βαθμός 5 και οι άλλοι 0 ή 1, ή συνδυασμοί χαμηλότερων βαθμών που συνήθως υπερβαίνουν τους συνδυασμούς για τη βαθμίδα 4.0).

6.0 Απαιτείται διαλείπουσα ή μονόπλευρη συνεχής βοήθεια (μπαστούνι, πατερίτσα ή άλλη συσκευή στήριξης) για να περπατήσει ο ασθενής περίπου 100 μέτρα με ή χωρίς ανάπαυση. (Τα συνήθη ισοδύναμα των ΛΣ είναι συνδυασμοί με περισσότερα από δύο ΛΣ με βαθμό 3+).

6.5 Απαιτείται συνεχής αμφοτερόπλευρη βοήθεια (μπαστούνια, πατερίτσες ή υποστηρίγματα) για να περπατήσει ο ασθενής 20 μέτρα χωρίς ανάπαυση. (Τα συνήθη ισοδύναμα των ΛΣ είναι συνδυασμοί με περισσότερα από δύο ΛΣ με βαθμό 3+).

7.0 Ο ασθενής δεν μπορεί να περπατήσει περισσότερα από 5 μέτρα ακόμα και με βοήθεια και ουσιαστικά είναι περιορισμένος στην αναπηρική καρέκλα. Μετακινείται μόνος του με τη συνήθη αναπηρική καρέκλα και κυκλοφορεί περίπου 12 ώρες την ημέρα με την αναπηρική καρέκλα. (Τα συνήθη ισοδύναμα των ΛΣ είναι συνδυασμοί με περισσότερα από ένα ΛΣ με βαθμό 4+, πολύ σπάνια με πυραμιδικό βαθμό 5 μόνο.)

7.5 Ο ασθενής δεν μπορεί να κάνει περισσότερα από λίγα βήματα. Είναι περιορισμένος στην αναπηρική καρέκλα και μπορεί να χρειάζεται βοήθεια για τη μεταφορά του. Μετακινεί μόνος του την αναπηρική καρέκλα αλλά δεν μπορεί να συνεχίσει να μετακινείται σε πρότυπη αναπηρική καρέκλα όλη την ημέρα, μπορεί να χρειάζεται μηχανοκίνητο αμαξίδιο. (Τα συνήθη ισοδύναμα των ΛΣ είναι συνδυασμοί με περισσότερα από ένα ΛΣ με βαθμό 4+).

8.0 Ο ασθενής είναι ουσιαστική περιορισμένος στο κρεβάτι ή στην καρέκλα ή μετακινείται με αναπηρική καρέκλα, αλλά μπορεί να μην περνάει στο κρεβάτι το μεγαλύτερο μέρος της ημέρας. Διατηρεί πολλές λειτουργίες αυτοεξυπηρέτησης και γενικά χρησιμοποιεί αποτελεσματικά τα χέρια. (Τα συνήθη ισοδύναμα των ΛΣ είναι συνδυασμοί, γενικά βαθμός 4+ σε αρκετά συστήματα.)

8.5 Ο ασθενής είναι ουσιαστικά περιορισμένος στο κρεβάτι κατά το μεγαλύτερο μέρος της ημέρας. Χρησιμοποιεί κάπως αποτελεσματικά το ένα ή και τα δύο χέρια και διατηρεί μερικές λειτουργίες αυτοεξυπηρέτησης. (Τα συνήθη ισοδύναμα των ΛΣ είναι συνδυασμοί, γενικά βαθμός 4+ σε αρκετά συστήματα.)

9.0 Ο ασθενής είναι ανήμπορος και μένει καθηλωμένος στο κρεβάτι. Μπορεί να επικοινωνεί και να τρώει. (Τα συνήθη ισοδύναμα των ΛΣ είναι συνδυασμοί,

	κυρίως βαθμοί 4+).
9.5	Ο ασθενής είναι τελείως ανήμπορος και καθηλωμένος στο κρεβάτι. Δεν μπορεί να επικοινωνήσει αποτελεσματικά ή να φάει/να καταπιεί. (Τα συνήθη ισοδύναμα των ΛΣ είναι συνδυασμοί, σχεδόν σε όλα τα συστήματα βαθμός 4+).
10	Θάνατος οφειλόμενος στη ΣΚΠ

ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΑ ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ (ΛΣ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΚΛΙΜΑΚΑ EDSS

Πυραμιδικές λειτουργίες

1. Φυσιολογικές
2. Παθολογικά σημεία χωρίς αναπηρία
3. Ελάχιστη αναπηρία
4. Ήπια ή μέτρια παραπάρεση ή ημιπάρεση, σοβαρή μονοπάρεση
5. Σημαντική παραπάρεση αμφοτέρων των κάτω άκρων ή ημιπάρεση, μέτρια παραπάρεση ή μονοπληγία
6. Παραπληγία, ημιπληγία ή σημαντική τετραπάρεση
7. Τετραπληγία

V. Άγνωστες

Παρεγκεφαλιδικές λειτουργίες

1. Φυσιολογικές
2. Παθολογικά σημεία χωρίς αναπηρία
3. Ήπια αταξία
4. Μέτρια αταξία του κορμού ή των άκρων
5. Σοβαρή αταξία όλων των μελών
6. Ανικανότητα εκτέλεσης συντονισμένων κινήσεων λόγω αταξίας

X. Άγνωστες

V. Χρησιμοποιείται παντού μετά από κάθε αριθμό, όταν η αδυναμία (βαθμός 3 και πάνω στην πυραμιδική βαθμολόγηση επηρεάζει την εξέταση).

Λειτουργίες εγκεφαλικού στελέχους

1. Φυσιολογικές
2. Σημεία μόνο
3. Μέτριος νυσταγμός ή άλλη ήπια αναπηρία
4. Σοβαρός νυσταγμός, σημαντική εξοφθάλμια αδυναμία ή μέτρια αναπηρία άλλων κρανιακών νεύρων
5. Σημαντική δυσαρθρία ή άλλη σημαντική αναπηρία
6. Ανικανότητα κατάποσης ή ομιλίας

V. Άγνωστες

Αισθητικές λειτουργίες

1. Φυσιολογικές λειτουργίες
2. Μείωση παλλαισθησίας και γραφαισθησίας μόνο, σε ένα ή δύο μέλη
3. Ήπια μείωση της αφής ή του πόνου ή της αίσθησης θέσης και/ή μέτρια μείωση της παλλαισθησίας σε ένα ή δύο μέλη, ή μείωση της παλλαισθησίας και της γραφαισθησίας μόνο, σε τρία ή τέσσερα μέλη
4. Μέτρια μείωση της αίσθησης της αφής ή του πόνου ή της θέσης και/ή ουσιαστική απώλεια της παλλαισθησίας σε ένα ή δύο μέλη, ή ήπια μείωση της αφής ή του πόνου και/ή μέτρια μείωση σε όλες τις δοκιμασίες ιδιοδεκτικότητας (proprioceptive tests) σε τρία ή τέσσερα μέλη
5. Σημαντική μείωση της αφής ή του πόνου ή απώλεια της ιδιοδεκτικότητας, μεμονωμένη ή συνδυασμένη, σε ένα ή δύο μέλη, ή μέτρια μείωση της αφής ή του πόνου και/ή σοβαρή μείωση της ιδιοδεκτικότητας σε περισσότερα από δύο μέλη
6. Απώλεια (ουσιαστικά) της αίσθησης σε ένα ή δύο μέλη, ή μέτρια μείωση της αφής ή του πόνου και/ή απώλεια της ιδιοδεκτικότητας για το μεγαλύτερο μέρος του σώματος από το κεφάλι και κάτω
7. Ουσιαστική απώλεια της αίσθησης από το κεφάλι και κάτω

V. Άγνωστες

Λειτουργίες εντέρου και ουροδόχου κύστης

1. Φυσιολογικές
2. Ήπια διστακτικότητα (hesitancy),έπειξη ή επίσχεση ούρων
3. Μέτριο αίσθημα διστακτικότητας (hesitancy), έπειξη, επίσχεση εντέρου ή ουροδόχου κύστης, ή σπάνια ακράτεια ούρων
4. Συχνή ακράτεια ούρων
5. Ανάγκη σχεδόν διαρκούς καθετηριασμού
6. Απώλεια λειτουργίας ουροδόχου κύστης
7. Απώλεια λειτουργίας εντέρου και ουροδόχου κύστης

V. Άγνωστες

Οπτικές λειτουργίες

1. Φυσιολογικές
2. Σκότωμα με οπτική οξύτητα (διορθωμένη) καλύτερη από 20/30
3. Επιδείνωση όρασης με σκότωμα με μέγιστη οπτική οξύτητα (διορθωμένη) 20/30 ως 20/59
4. Επιδείνωση όρασης με ευρύ σκότωμα, ή μέτρια μείωση οπτικών πεδίων, αλλά με μέγιστη οπτική οξύτητα (διορθωμένη) 20/60 έως 20/99

5. Επιδείνωση όρασης με σημαντική μείωση πεδίων και μέγιστη οπτική οξύτητα (διορθωμένη) 20/100 έως 20/200, βαθμός 3 συν μέγιστη οξύτητα καλύτερου οφθαλμού 20/60 και κάτω
6. Επιδείνωση όρασης με μέγιστη οξύτητα (διορθωμένη) μικρότερη από 20/200, βαθμός 4 συν μέγιστη οξύτητα καλύτερου οφθαλμού 20/60 και κάτω
7. Βαθμός 5 συν μέγιστη οπτική οξύτητα καλύτερου οφθαλμού 20/60 και κάτω

V. Άγνωστες

X. Προστίθεται στους βαθμούς 0 έως 6 για την παρουσία παροδικής ωχρότητας

Εγκεφαλικές ή νοητικές λειτουργίες

1. Φυσιολογικές
2. Συναισθηματική αλλαγή μόνο (δεν επηρεάζει την βαθμολόγηση EDSS)
3. Ήπια μείωση νοητικής ικανότητας
4. Μέτρια μείωση νοητικής ικανότητας
5. Σημαντική μείωση νοητικής ικανότητας (χρόνιο εγκεφαλικό σύνδρομο – μέτριο)
6. Άνοια ή χρόνιο εγκεφαλικό σύνδρομο – σοβαρό ή επιφέρον ανεπάρκεια

V. Άγνωστες

Άλλες λειτουργίες

0. Καμία
1. Οποιαδήποτε άλλα νευρολογικά ευρήματα που αποδίδονται στην ΣΚΠ (προσδιορίστε)

V. Άγνωστες

Η ΚΛΙΜΑΚΑ EDSS (EXPANDED DISABILITY STATUS SCALE)

0	Φυσιολογική νευρολογική εξέταση (βαθμός 0 σε όλα τα λειτουργικά συστήματα [ΛΣ], αποδεκτός ο Εγκεφαλικός βαθμός 1).
1.0	Καμία αναπηρία, ελάχιστα σημεία σε ένα ΛΣ (π.χ. βαθμός 1, αποκλειόμενου του Εγκεφαλικού βαθμού 1).
1.5	Καμία αναπηρία, ελάχιστα σημεία σε περισσότερα από ένα ΛΣ (περισσότεροι από έναν βαθμό 1, αποκλειόμενου του Εγκεφαλικού βαθμού 1)
2.0	Ελάχιστη αναπηρία σε ένα ΛΣ (σε ένα ΛΣ βαθμός 2, στα άλλα 0 ή 1).
2.5	Ελάχιστη αναπηρία σε δύο ΛΣ (σε δύο ΛΣ βαθμός 2, στα άλλα 0 ή 1).
3.0	Μέτρια αναπηρία σε ένα ΛΣ (σε ένα ΛΣ βαθμός 3, στα άλλα 0 ή 1), ή μέτρια αναπηρία σε τρία ή τέσσερα ΛΣ (σε τρία/τέσσερα ΛΣ βαθμός 2,στα άλλα 0 ή 1), αν και ο ασθενής είναι πλήρως περιπατητικός.
3.5	Ο ασθενής είναι πλήρως περιπατητικός αλλά με μέτρια αναπηρία σε ένα ΛΣ (σε ένα βαθμό 3) και σε ένα ή δύο ΛΣ βαθμός 2, ή σε δυο ΛΣ βαθμός 3, ή σε πέντε ΛΣ βαθμός 2 (στα άλλα 0 ή 1).
4.0	Ο ασθενής είναι πλήρως περιπατητικός χωρίς βοήθεια. Είναι αυτάρκης και κυκλοφορεί περίπου 12 ώρες την ημέρα, παρά τη σχετικά σοβαρή αναπηρία που συνίσταται σε ένα βαθμό 4 σε ένα ΛΣ (στα άλλα 0 ή 1), ή συνδυασμούς χαμηλότερων βαθμών που υπερβαίνουν τα όρια των προηγούμενων βαθμίδων. Ο ασθενής είναι ικανός να περπατά χωρίς βοήθεια ή ανάπαυση περίπου 500 μέτρα.
4.5	Ο ασθενής είναι πλήρως περιπατητικός χωρίς βοήθεια, κυκλοφορεί κατά το μεγαλύτερο μέρος της ημέρας, είναι ικανός να εργάζεται με πλήρες ωράριο, ενώ μπορεί κατά τα άλλα να έχει κάποιο περιορισμό του πλήρους φάσματος των δραστηριοτήτων του ή να χρειάζεται ελάχιστη βοήθεια. Χαρακτηρίζεται από σχετικά σοβαρή αναπηρία, που συνήθως συνίσταται σε βαθμό 4 σε ένα ΛΣ (στα άλλα 0 ή 1) ή συνδυασμούς χαμηλότερων βαθμών που υπερβαίνουν τα όρια των προηγούμενων βαθμίδων. Ο ασθενής είναι ικανός να περπατά χωρίς βοήθεια ή ανάπαυση περίπου 300 μέτρα.
5.0	Ο ασθενής είναι περιπατητικός χωρίς βοήθεια ή ανάπαυση για περίπου 200 μέτρα. Η αναπηρία είναι αρκετά σοβαρή ώστε να μειώνει το πλήρες φάσμα των καθημερινών δραστηριοτήτων του (π.χ. την εργασία με πλήρες ωράριο χωρίς ειδικές προβλέψεις). (Τα συνήθη ισοδύναμα των ΛΣ είναι ένας μόνο βαθμός 5 και οι άλλοι 0 ή 1, ή συνδυασμοί χαμηλότερων βαθμών που συνήθως υπερβαίνουν τις προδιαγραφές για τη βαθμίδα 4.0).
5.5	Ο ασθενής είναι περιπατητικός χωρίς βοήθεια ή ανάπαυση για περίπου 100 μέτρα. Η αναπηρία είναι αρκετά σοβαρή για να αποκλείει τις πλήρεις

καθημερινές δραστηριότητες. (Τα συνήθη ισοδύναμα των ΛΣ είναι ένας μόνο βαθμός 5 και οι άλλοι 0 ή 1, ή συνδυασμοί χαμηλότερων βαθμών που συνήθως υπερβαίνουν τους συνδυασμούς για τη βαθμίδα 4.0).

6.0 Απαιτείται διαλείπουσα ή μονόπλευρη συνεχής βοήθεια (μπαστούνι, πατερίτσα ή άλλη συσκευή στήριξης) για να περπατήσει ο ασθενής περίπου 100 μέτρα με ή χωρίς ανάπαυση. (Τα συνήθη ισοδύναμα των ΛΣ είναι συνδυασμοί με περισσότερα από δύο ΛΣ με βαθμό 3+).

6.5 Απαιτείται συνεχής αμφοτερόπλευρη βοήθεια (μπαστούνια, πατερίτσες ή υποστηρίγματα) για να περπατήσει ο ασθενής 20 μέτρα χωρίς ανάπαυση. (Τα συνήθη ισοδύναμα των ΛΣ είναι συνδυασμοί με περισσότερα από δύο ΛΣ με βαθμό 3+).

7.0 Ο ασθενής δεν μπορεί να περπατήσει περισσότερα από 5 μέτρα ακόμα και με βοήθεια και ουσιαστικά είναι περιορισμένος στην αναπηρική καρέκλα. Μετακινείται μόνος του με τη συνήθη αναπηρική καρέκλα και κυκλοφορεί περίπου 12 ώρες την ημέρα με την αναπηρική καρέκλα. (Τα συνήθη ισοδύναμα των ΛΣ είναι συνδυασμοί με περισσότερα από ένα ΛΣ με βαθμό 4+, πολύ σπάνια με πυραμιδικό βαθμό 5 μόνο.)

7.5 Ο ασθενής δεν μπορεί να κάνει περισσότερα από λίγα βήματα. Είναι περιορισμένος στην αναπηρική καρέκλα και μπορεί να χρειάζεται βοήθεια για τη μεταφορά του. Μετακινεί μόνος του την αναπηρική καρέκλα αλλά δεν μπορεί να συνεχίσει να μετακινείται σε πρότυπη αναπηρική καρέκλα όλη την ημέρα, μπορεί να χρειάζεται μηχανοκίνητο αμαξίδιο. (Τα συνήθη ισοδύναμα των ΛΣ είναι συνδυασμοί με περισσότερα από ένα ΛΣ με βαθμό 4+).

8.0 Ο ασθενής είναι ουσιαστική περιορισμένος στο κρεβάτι ή στην καρέκλα ή μετακινείται με αναπηρική καρέκλα, αλλά μπορεί να μην περνάει στο κρεβάτι το μεγαλύτερο μέρος της ημέρας. Διατηρεί πολλές λειτουργίες αυτοεξυπηρέτησης και γενικά χρησιμοποιεί αποτελεσματικά τα χέρια. (Τα συνήθη ισοδύναμα των ΛΣ είναι συνδυασμοί, γενικά βαθμός 4+ σε αρκετά συστήματα.)

8.5 Ο ασθενής είναι ουσιαστικά περιορισμένος στο κρεβάτι κατά το μεγαλύτερο μέρος της ημέρας. Χρησιμοποιεί κάπως αποτελεσματικά το ένα ή και τα δύο χέρια και διατηρεί μερικές λειτουργίες αυτοεξυπηρέτησης. (Τα συνήθη ισοδύναμα των ΛΣ είναι συνδυασμοί, γενικά βαθμός 4+ σε αρκετά συστήματα.)

9.0 Ο ασθενής είναι ανήμπορος και μένει καθηλωμένος στο κρεβάτι. Μπορεί να επικοινωνεί και να τρώει. (Τα συνήθη ισοδύναμα των ΛΣ είναι συνδυασμοί, κυρίως βαθμοί 4+).

9.5 Ο ασθενής είναι τελείως ανήμπορος και καθηλωμένος στο κρεβάτι. Δεν μπορεί να επικοινωνήσει αποτελεσματικά ή να φάει/να καταπιεί. (Τα συνήθη ισοδύναμα

	των ΛΣ είναι συνδυασμοί, σχεδόν σε όλα τα συστήματα βαθμός 4+).
10	Θάνατος οφειλόμενος στη ΣΚΠ