

UNIVERZITET U BEOGRADU  
MEDICINSKI FAKULTET

Jelena R. Dačković

PROCENA KOGNITIVNOG STATUSA  
KOD BOLESNIKA SA RAZLIČITIM  
KLINIČKIM FENOTIPOVIMA MULTIPLE  
SKLEROZE

DOKTORSKA DISERTACIJA

Beograd, 2016.

UNIVERSITY OF BELGRADE  
FACULTY OF MEDICINE

Jelena R. Dačković

ASSESSMENT OF COGNITIVE STATUS  
IN PATIENTS WITH DIFFERENT  
MULTIPLE SCLEROSIS PHENOTYPES

DOCTORAL DISSERTATION

Belgrade, 2016

MENTOR:

Prof. dr Jelena Drulović, redovni profesor, Klinika za neurologiju Klinički Centar Srbije, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

ČLANOVI KOMISIJE:

1. Akademik Prof. dr Vladimir S. Kostić, redovni profesor, Klinika za neurologiju Klinički Centar Srbije, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu,
2. Prof. dr Elka Stefanova, vanredni profesor, Klinika za neurologiju Klinički Centar Srbije, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu
3. Prof. dr Gordana Očić, redovni profesor Medicinskog fakulteta u penziji

*Zahvaljujem se mom mentoru, Prof.dr Jeleni Drulović na velikoj pomoći i podršci tokom izrade doktorske disertacije*

*Veliku zahvalnost dugujem Prof.dr Tatjani Pekmezović, na dragocenoj stručnoj pomoći i podršci*

*Zahvalnost dugujem svojim kolegama Doc dr Šarloti Mesaroš, Ass Dr Ireni Dujmović Bašuroski i Dr Nebojši Stojsavljeviću na korisnim savetima, stručnoj pomoći i razumevanju*

*Veliko hvala svim kolegama sa Klinike za neurologiju Kliničkog centra Srbije na prijateljskoj podršci*

*Ogromnu zahvalnost dugujem svojoj porodici i prijateljima na nesebičnoj pomoći u najtežim trenucima*

## SAŽETAK

### PROCENA KOGNITIVNOG STATUSA KOD BOLESNIKA SA RAZLIČITIM KLINIČKIM FENOTIPOVIMA MULTIPLE SKLEROZE

Uvod: Kognitivni poremećaji kod bolesnika sa multiplom sklerozom (MS) se javljaju u 43 -72%. Cilj našeg istraživanja bio je da se proceni kognitivni status kod bolesnika sa različitim kliničkim fenotipovima MS u srpskoj populaciji.

Metode: Raova Kratka Ponovljiva Baterija neuropsiholoških testova (BRB-N) je primenjena kod 168 MS bolesnika [(43 bolesnika sa klinički izolovanim sindromom (KIS), 59 sa relapsno remitentnom MS (RRMS), 31 sa sekundarno progresivnom MS (SPMS) i 35 pacijenata sa primarnom progresivnom MS (PPMS)].

Rezultati: Procenat kognitivno oštećenih bolesnika u našoj ukupnoj MS kohorti bio je 58,9%. Prevalencija kognitivne disfunkcije bio 41,9% u KIS grupi, 35,6% u RRMS, 96,8% u SPMS, a 85,7% u PPMS grupi. Bolesnici u KIS i RRMS grupi imali su bolja postignuća u svim testovima BRB-N baterije u odnosu na bolesnike u SPMS i PPMS kohorti. Razlika u postignućima na testovima BRB-N nije pokazana između bolesnika sa KIS i RRMS. Međutim, postoji značajna razlika u postignućima BRB-N baterije između SPMS i PPMS bolesnika u pet testova.

Zaključak: Naša studija pokazuje da su kognitivni poremećaji česti 0u svim MS fenotipovima. Pokazali smo da je kognitivni deficit najteži i najčešći kod SPMS bolesnika, a zatim PPMS i konačno kod KIS i RRMS bolesnika.

Ključne reči: multipla skleroza, kognitivni poremećaj, Kratka Raova baterija neuropsiholoških testova, depresija , onesposobljenost

## ABSTRACT

### ASSESSMENT OF COGNITIVE STATUS IN PATIENTS WITH DIFFERENT MULTIPLE SCLEROSIS PHENOTYPES

**Background:** Cognitive impairment is prevalent in multiple sclerosis (MS) occurring in 43-72% of patients. The aim of our study was to assess cognitive performance in different MS subtypes in Serbian population.

**Methods:** Rao's Brief Repeatable Battery of neuropsychological tests (BRB-N) was administered to 168 MS patients [43 patients with clinically isolated syndrome (CIS) , 59 with relapsing-remitting MS (RRMS), 31 with secondary progressive MS (SPMS) and 35 patients with primary progressive MS (PPMS)].

**Results:** The percentage of cognitively impaired patients in our total MS cohort was 58.9%. Prevalence of cognitive dysfunction was 41.9% in CIS group, 35.6% in RRMS, 96.8% in SPMS, and 85.7% in PPMS group. Patients in CIS and RRMS groups performed consistently better all tests of the Rao's battery than patients in SPMS and PPMS cohort. Difference in the performance of any of the BRB-N tests was not found between CIS and RRMS. However, there was a significant difference between SPMS and PPMS patients in the performance on five tests of Rao's battery.

**Conclusion:** Our study demonstrates that cognitive impairment is frequent in all MS phenotypes. We have found that cognitive deficit is most severe and most frequent in SPMS patients, followed by PPMS subjects and then CIS and RRMS patients.

**KEY WORDS:** Multiple sclerosis, cognitive impairment, Brief Repeatable Battery of neuropsychological tests, depression, disability

## SADRŽAJ

1.	UVOD .....	1
1.1.	KLINIČKO ISPOLJAVANJE I FENOTIPOVI MS .....	3
1.2.	KLINIČKI IZOLOVANI SINDROM (KIS) .....	4
1.3.	RELAPSNO - REMITENTNA MS (RRMS) .....	6
1.4.	PROGRESIVNE FORME BOLESTI .....	8
1.5.	KOGNITIVNI POREMAĆAJI U MS .....	11
1.5.1.	Baterije neuropsiholoških testova za procenu kognitivnog statusa kod bolesnika sa MS .....	12
1.5.2.	Pažnja i brzina obrade informacija.....	13
1.5.3.	Ezgekutivne funkcije .....	14
1.5.4.	Pamćenje .....	17
1.5.5.	Vizuospacijalne funkcije.....	18
1.5.6.	Moždana i kognitivna rezerva kod bolesnika sa MS .....	19
1.5.7.	Depresija i zamor kod bolesnika sa MS.....	20
1.5.8.	MR nalaz kod bolesnika sa MS i kognitivnom disfunkcijom.....	21
1.5.9.	Terapija i rehabilitacija kognitivnih poremećaja kod bolesnika sa MS .....	23
2.	CILJEVI RADA.....	24
3.	MATERIJAL I METODE .....	25
3.1.	UZORAK ISPITANIKA .....	25
3.2.	SKALA STEPENA ONESPOSOBLJENOSTI .....	26
3.3.	NEUROPSIHOLOŠKO TESTIRANJE.....	27
3.3.1.	Raova Kratka Ponovljiva Neuropsihološka Baterija (The Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests - BRB - N) .....	27
3.3.2.	Stroop test .....	29
3.3.3.	Suptest rečnik iz VITI-ja.....	29
3.3.4.	Bekova skala depresije.....	30
3.4.	STATISTIČKA OBRADA PODATAKA .....	30

4.	REZULTATI.....	32
4.1	ISPITIVANA POPULACIJA I POREĐENJE OSNOVNIH KARAKTERISTIKA MEĐU FENOTIPOVIMA MS .....	32
4.2.	ISPITIVANJE ZNAČAJNOSTI RAZLIKE U NEUROPSIHOLOŠKIM KARAKTERISTIKAMA MEĐU FENOTIPOVIMA MS.....	37
4.3.	ISPITIVANJE POVEZANOSTI NALAZA NEUROPSIHOLOŠKIH TESTOVA SA DEMOGRAFSKIM KARAKTERISTIKAMA KOD ISPITANIKA SA MS .....	53
4.4.	PROCENA MEĐUSOBNE POVEZANOSTI SKOROVA RAZLIČITIH NEUROPSIHOLOŠKIH TESTOVA BRB BATERIJE KOD ISPITANIKA SA MS.....	55
4.5.	IZRAČUNAVANJE NORMATIVNIH VREDNOSTI ZA VST KOD ISPITANIKA SA MS U SRPSKOJ POPULACIJI I KORELACIJA SA DEMOGRAFSKIM KARAKTERISTIKAMA.....	56
5.	DISKUSIJA .....	60
6.	ZAKLJUČCI.....	65
7.	LITERATURA .....	67



## 1. UVOD

Multipla skleroza (MS) je hronično inflamatorno i degenerativno oboljenje centralnog nervnog sistema (CNS), koje predstavlja najčešći uzrok netraumatske neurološke onesposobljenosti kod mladih odraslih osoba (1). U svetu MS boluje 2,5 miliona ljudi, u Evropi ima oko 500.000, a u Srbiji oko 7000 obolelih (2,3). Incidenca MS je niska u detinjstvu, raste sa godinama, sa najvećom učestalošću između 20. i 40. godine života i nakon toga lagano opada. Kod žena bolest počinje u proseku 2-5 godina ranije u odnosu na muškarce (4). Češće se javlja kod žena, što je u saglasnosti sa rizikom od oboljevanja tokom života koji kod žena iznosi 2,5%, a kod muškaraca 1,4%. (5, 6).

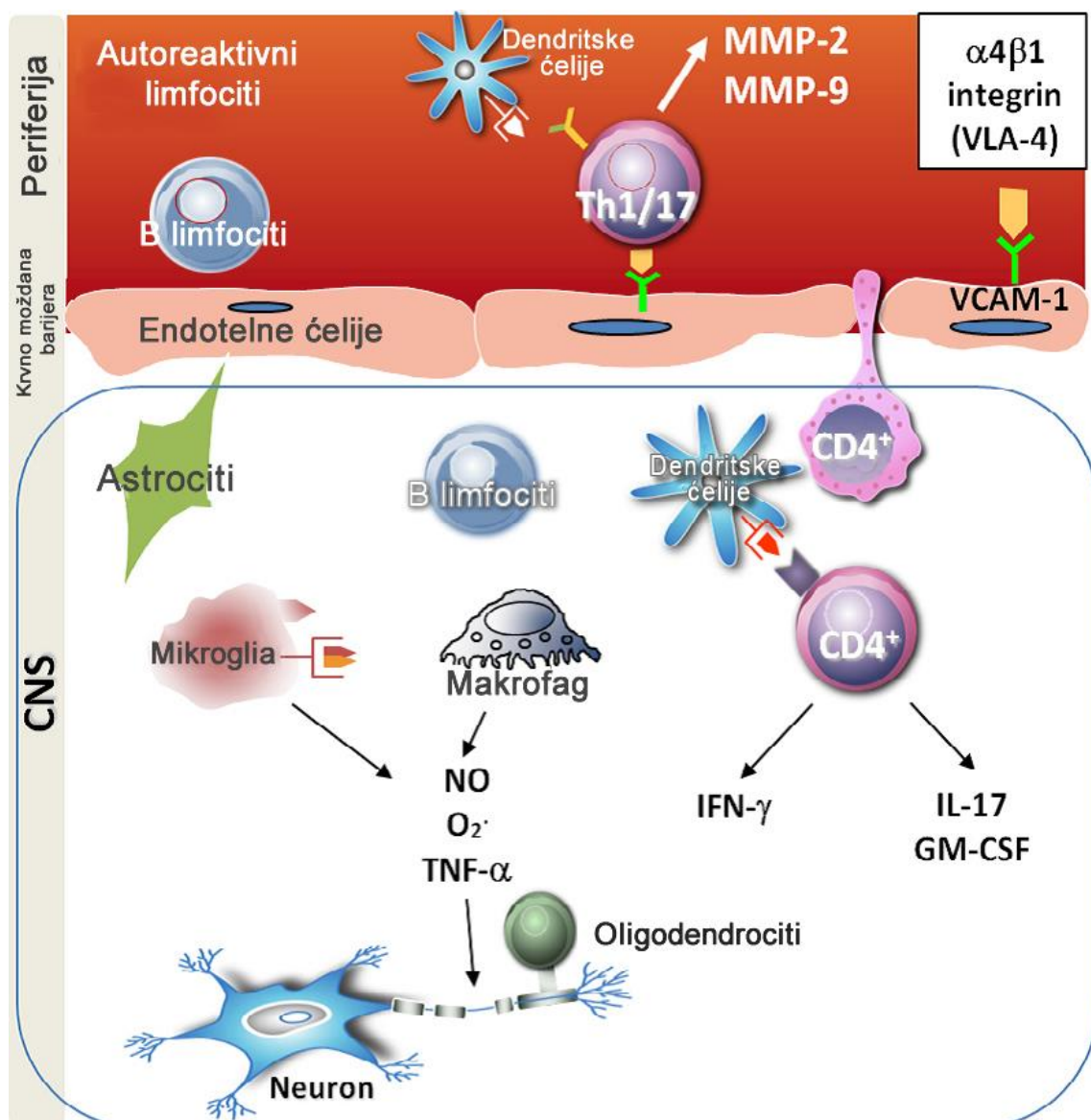
Etiologija MS je nepoznata, ali čini se da uključuje kombinaciju genetske predispozicije i sredinskih faktora (virusne infekcije, vitamin D, pušenje i dr.) kao i njihove interakcije koji zajedno rezultiraju nastankom autoimunog poremećaja koji dovodi do ponavljajućih imunoloških napada na CNS (7,8). Pokazano je da HLA-DR i HLA –DQ imaju najjaču povezanost sa rizikom od oboljevanja od MS (9). Ispitivanjem genskih polimorfizama celokupnog genoma (*engl. genome-wide association studies - GWAS*) pokazano je postojanje efekta više od 103 genska lokusa van HLA koji su od značaja za genetsku arhitekturu MS. Većina ovih lokusa ima poznate imunološke funkcije i odgovorni su za predispoziciju za razvoj drugih autoimunih bolesti (10,11). MS može biti udružena sa drugim autoimunim bolestima ili se može javiti kod članova porodica obolelih od MS što sugeriše zajedničku genetsku arhitekturu MS i drugih autoimunih bolesti (12).

Plakovi demijelinizacije su obeležja MS. Uzrokovani su infiltracijom imunih ćelija kroz krvno - moždanu barijeru koje promovišu inflamaciju, demijelinizaciju, gliozu i neuroaksonalnu degeneraciju, što vodi prekidu neuronskih signala. Bolest se smatra autoimunom, koju započinju autoreaktivni limfociti sa aberantnim odgovorom na autoantigene CNS-a. U MS dolazi do destrukcije mijelinskog omotača i gubitka aksona u različitom stepenu (13).

Smatra se da je prvi događaj u imunopatogenezi MS prekid tolerancije prema antigenima mijelina. Do prekida tolerancije dovodi veći broj autoreaktivnih ćelija, molekulska mimikrija infektivnih agenasa ili delovanje superantigena patogenog porekla koji mogu da aktiviraju autoreaktivne ćelije, mali broj ili nedovoljna funkcija

regulatornih ćelija (14). Dendritske ćelije koje prezentuju antigene, aktiviraju naivne T limfocite na periferiji u autoreaktivne T limfocite (proinflamatorne Th1 i Th17), koji prolaze kroz krvno - moždanu barijeru i reaktiviraju se ponovnim susretom sa antigenom. Posledica te reaktivacije je produkcija inflamatornih medijatora, inflamacija, demijelinizacija i neurodegeneracija (14, 15).

Iako se smatra da bolest nastaje usled autoimunskog odgovora na antigene tkiva CNS, pre svega proteine mijelina, postoje i suprotna mišljenja koja sugerišu hipotezu da je u MS primarni proces neurodegeneracija, oligodendropatija, a da se autoimunski proces i infamacija javljaju naknadno, kao sekundarni fenomeni (16).



**Slika1.** Preuzeto i modifikovano iz Grigoriadis i sar. 2015.

## **1.1. KLINIČKO ISPOLJAVANJE I FENOTIPOVI MS**

Kliničko ispoljavanje MS karakteriše velika raznovrsnost u kliničkim manifestacijama i težini bolesti, koja varira od asimptomatskih, dokazanih samo autopsijom do teško onesposobljavajućih, koji mogu smrtno završiti u prvih nekoliko nedelja od početka bolesti. (17-19). Velika heterogenost u kliničkim manifestacijama na početku i tokom bolesti odražava značajan broj predilekcionih mesta za demijelizacione plakove, među kojima su optički nervi, periventrikularne regije, moždano stablo, mali mozak i cervikalni deo kičmene moždine (20,21).

Kliničke manifestacije MS obuhvataju motorne, senzitivne, vizuelne simptome, simptome i znake oštećenja moždanog stabla i malog mozga, mokraćne bešike i creva, kao i simptome i znake poremećaja seksualnih funkcija, zamor, kognitivne i psihijatrijske poremećaje (20-25).

Spovedene studije ukazuju na patološku heterogenost i prisustvo različitih fenotipova (26). Inflammatorne promene su prisutne u CNS u svim formama MS, a razlike između fenotipova su više kvantitativne nego kvalitativne prirode. Definisana su tri osnovna fenotipa: relapsno remitentna multipla skleroza (RRMS), sekundarno progresivna multipla skleroza (SPMS) i primarno progresivna multipla skleroza (PPMS) (26,27). Svi klinički fenotipovi se dalje mogu podeliti u podtipove aktivne i neaktivne forme. Procena aktivnosti bolesti obuhvata kliničku procenu prisustva relapsa ili prisustvo novih lezija na T2 sekvencama magnetne rezonance (MR) mozga ili aktivnih lezija. Dodatna podkategorija kod bolesnika sa progresivnom formom MS (SPMS i PPMS) je kategorija bolesnika kod kojih je utvrđeno postojanje progresije bolesti tokom određenog vremenskog perioda nezavisno od relapsa, za razliku od bolesnika koji su u stabilnoj fazi. Ova nova definicija MS fenotipova koja uključuje podatke o aktivnosti bolesti i kliničkoj progresiji je od velikog značaja za prognozu bolesti, terapijske odluke i dizajn budućih kliničkih studija (26,27). Klinički izolovani sindrom (KIS), predstavlja prvu kliničku prezentaciju inflamatorno demijelizacionog oboljenja koje sugeriše MS i smatra se delom spektra MS fenotipova (26).

Radiološki izolovani sindrom (RIS) prema najnovijoj klasifikaciji se ne svrstava u deo spektra MS fenotipova, jer prisustvo nalaza na MR mozga, bez prisustva kliničkih simptoma i znakova nije dovoljno za postavljanje dijagnoze MS (26,27). Detaljnim neuropsihološkim testiranjem pokazano je postojanje poremećaja

kognitivnog funkcionisanja kod 25% slučajeva sa radiološki izolovanim sindromom (RIS), na osnovu čega je predložena modifikacija definicije RIS, koja bi označavala „osobe bez neuroloških simptoma i bez patološkog nalaza na neurološkom pregledu i na rezultatima kognitivnih testova, a koji imaju lezije na MR tipične za MS“ (28,29).

## **1.2. KLINIČKI IZOLOVANI SINDROM (KIS)**

Klinički izolovani sindrom se definiše kao prvi atak neurološkog deficita udružen sa nalazima na MR koji sugerise inflamatorno demijelizaciono oboljenje CNS (31). Kod 85% obolelih od MS bolest se inicijalno prezentuje fokalnim neurološkim simptomima, a dalji tok bolesti je vrlo varijabilan (31,32). Najčešće se javlja kod mlađih odraslih osoba, oko 70% bolesnika je uzrasta od 20-40 godina i dva i po puta češće se javlja kod osoba ženskog pola (31-33).

Epizoda neurološkog deficita traje duže od 24 sata i javlja se u odsustvu povišene temperature, infekcije i kliničkih simptoma i znakova encefalopatije (31-34). KIS je po definiciji izolovan u vremenu (monofazni). Klinički se najčešće manifestuje monofokalno (izolovan u prostoru), a predilekciona mesta za demijelinizaciju najčešće uključuju optičke nerve, kičmenu moždinu ili moždano stablo, nešto ređe cerebelum i hemisfere velikog mozga. Oko 10-15% bolesnika imaju kliničke znake diseminacije u prostoru (multifokalni) (31-35). Pokazano je da se povremeno MS inicijalno može prezentovati i simptomima koji uključuju kognitivne poremećaje, poput disfazije ili u vidu epileptičkih napada, što ukazuje na demijelizacione lezije u cerebralnom korteksu (35,36). Paroksizmalni simptomi koji traju duže od 24 sata takođe mogu predstavljati inicijalnu epizodu demijelizacionog oboljenja (31,37). Kod dece KIS često ima multifokalnu prezentaciju (38).

Od ključnog je značaja utvrditi faktore rizika za nastanak novog neurološkog događaja i konverziju KIS u MS. Ispitivan je značaj promena na MR, markera u cerebrospinalnoj tečnosti, kliničke prezentacije, genetskih, sredinskih i imunoloških faktora (31). Procenjeno je da 42-82% bolesnika sa KIS konvertuje u klinički definitivnu MS, što zavisi pre svega od dužine praćenja bolesnika u različitim studijama (35,39,40). Mlađe životno doba je udruženo sa većim rizikom od konverzije u MS (41,42). Meta analiza devet studija je pokazala da postoji neznatno veći rizik za konverziju KIS u MS kod osoba ženskog pola, ali to ne dostiže statističku značajnost

(43). HLA DRB1 predstavlja najjači genetski faktor rizika za konverziju KIS u MS (44). Deficit vitamina D kod bolesnika sa KIS povećava rizik od konverzije u MS (45). Prema rezultatima dosadašnjih studija rizik od konverzije nije povezan sa kliničkim manifestacijama, mada je prisustvo kognitivnih smetnji kod bolesnika sa KIS-om utvrđeno kao prediktor konverzije u MS tokom prosečnog trajanja praćenja od 3,5 godina (31,46). Oko 50-70% bolesnika sa KIS ima promene na MR (hiperintenzne lezije na T2 sekvenci) u vreme kliničkog ispoljavanja i te promene predstavljaju najjači prediktor konverzije u MS. Pokazano je da 60-82% bolesnika sa KIS i patološkim MR konvertuje u MS, dok se kod KIS bolesnika sa normalnim MR (isključujući simptomatsku leziju) taj procenat kreće od 8-25% (31,40). Nakon akutnog inflamatornog događaja, javljaju se dinamičke modifikacije regionalne bele i sive moždane mase kod bolesnika sa KIS. Dolazi do progresivnog oštećenja bele moždane mase, do prolaznog povećanja volumena sive moždane mase, nakon čega se javlja atrofija sive moždane mase, što ukazuje na činjenicu da se neurodegenerativni proces dešava rano u MS (47). McDonald-ovi kriterijumi omogućavaju dijagnozu MS koristeći promene na MR (48).

Prisustvo oligoklonalnih traka u cerebrospinalnoj tečnosti predstavlja nezavistan faktor rizika za konverziju KIS u MS (49).

Prediktori razvoja onesposobljenosti su starije životno doba, nepotpuni oporavak i prisustvo motornih simptoma (35,50,51).

Primena terapije koja modifikuje tok bolesti, interferon beta, glatiramer acetat i teriflunomid odlaže drugi klinički atak kod KIS bolesnika i smanjuju rizik za razvoj MS u 24% u periodu od 2-3 godine (36).

Pokazano je prisustvo kognitivnih poremećaja kod bolesnika sa KIS-om. Obrazac kognitivnog oštećenja kod bolesnika sa KIS-om je sličan obrascu bolesnika sa MS, uz relativnu očuvanost verbalnog učenja i pamćenja kod bolesnika sa KIS-om (52). Kognitivni poremećaji se javljaju kod 25-57% bolesnika sa KIS-om (46,53). U studiji Reuter i sar. pokazano je postojanje kognitivnog poremećaja kod bolesnika sa KIS u 29% slučajeva na početku bolesti, a nakon pet godina praćenja kognitivno oštećenje je postojalo kod čak 54% bolesnika (54).

### **1.3. RELAPSNANO - REMITENTNA MS (RRMS)**

Relapsno remitentni tok bolesti u početku se javlja kod 80-90% bolesnika sa MS (17,55). Klinički se karakteriše prisustvom relapsa ili egzacerbacije bolesti između kojih se javlja period potpune ili delimične remisije. Relaps (atak, egzacerbacija) se definiše kao pojava novih ili pogoršanje već postojećih neuroloških ispada koji su ili subjektivno doživljeni ili se mogu objektivizovati neurološkim pregledom u odsustvu infekcije ili povišene temperature (pseudoataka), a traju najmanje 24 sata (37,55). Paroksizmalni simptomi koji se ponavljaju tokom najmanje 24 sata se takođe smatraju atakom (56,57). Relaps traje 7-30 dana i simptomi koji se javljaju unutra 30 dana od početka pogoršanja, deo su istog relapsa. Oporavak može biti potpun ili može zaostati rezidualni deficit nakon oporavka, a periodi između relapsa se karakterišu odsustvom progresije bolesti. Od početka prethodnog ataka bolesti do početka sledećeg mora proći najmanje 30 dana da bi se ova dva neurološka događaja smatrala odvojenim relapsima (58-60). RRMS se karakteriše inflamatornim atakom na mijelin, ali i na nervna vlakna unutar CNS, tokom koga aktivirane imune ćelije uzrokuju lokalizovane zone oštećenja, plakove, koji su odgovorni za nastanak simptome MS. Predilekciona mesta za nastanak plakova su optički nervi, periventrikularne regije, moždano stablo, mali mozak i cervikalni deo kičmene moždine (20,21).

RRMS se može okarakterisati kao aktivna tokom određenog vremenskog perioda, na primer. godinu dana, ako pacijent klinički ispoljava akutno i subakutno nastalu epizodu novih i pogoršanje starih neuroloških ispada sa potpunim ili delimičnim oporavkom ili postoje MR znaci aktivnosti, tj. prisustvo novih hiperintenznih lezija na T2 sekvencama i/ili dolazi do postkontrastnog pojačanja intenziteta signala hiperintenznih lezija na T1 sekvencama. Pogoršanje (worsening) se definiše kao nepotpuni oporavak nakon relapsa (61,62).

Aktivnost bolesti i eventualno postojanje progresije bolesti bi trebalo evaluirati neurološkim i MR pregledom u određenom vremenskom periodu. Na taj način se omogućava bolja procena terapijskog efekta aktuelne terapije koju bolesnik prima, procenjuju se potencijalni rizici i koristi aktuelne terapije i omogućava razmatranje mogućnosti druge terapijske opcije, odnosno donošenje adekvatne odluke o nastavku lečenja (62).

Nakon KIS, relapsi postaju učestaliji, stepen neurološkog oštećenja se akumulira. U kasnijim fazama bolesti relapsi bivaju proređeni. Prosečna godišnja stopa relapsa je oko 1,1 i postoji tendencija smanjivanja tokom evolucije bolesti (34,63,64). Kod oko 75% bolesnika koji su u početku imali RRMS, nakon oko 19 godina trajanja, bolest poprima progresivni tok koji se karakteriše progresivnom akumulacijom neurološkog deficita, tj. prelazi u SPMS. Tokom SPMS relapsi se javljaju kod oko 40% bolesnika, naročito u periodu posle konverzije. Pokazano je da oko 2-3% bolesnika sa RRMS godišnje uđe u fazu SPMS, a da oko 90% bolesnika sa inicijalnom RRMS pređe u SPMS nakon trajanja bolesti koji je duži od 25 godina (4,17,57,61,62).

Dijagnoza RRMS postavlja se na osnovu revidiranih McDonald-ovih kriterijuma (37), definisanjem objektivnih dokaza postojanja diseminacije u prostoru i u vremenu bilo kliničkim, bilo neuroradiološkim pokazateljima. Klinički pokazatelji podrazumevaju postojanje neurološkog ispada tipičnog za MS, a dokazivanje diseminacije u vremenu i prostoru omogućeno je i primenom MR mozga i kičmene moždine, tj. prisustvom nove lezije na T2 sekvenci i/ili postojanje lezije koja se postkontrastno prebrojava. Obavezno je isključivanje drugih bolesti koje se diferencijalno dijagnostički razmatraju i za kliničku sliku ne može da postoji drugo, bolje objašnjenje (37,55,).

Primena terapije koja povoljno modifikuje prirodni tok bolesti ima cilj da redukuje broj relapsa i iza njih zaostalu onesposobljenost i da spreči ili odloži razvoj progresivne onesposobljenosti. Ova terapija redukuje nastanak novih lezija na MR mozga i kičmene moždine. U imunomodulatornu terapiju spadaju imunomodulatorni i imunosupresivni lekovi. Imunomodulatorna terapija odobrena od strane US Food and Drug Administration (FDA ): Interferon beta-1a (Avonex, Rebif), Interferon beta-1b (Betaseron, Extavia), Peginterferon beta-1a (Plegridy), Glatiramer acetate (Copaxone), Natalizumab (Tysabri), Mitoxantrone, Fingolimod (Gilenya), Teriflunomide (Aubagio), Dimethyl fumarate (Tecfidera), Alemtuzumab (Lemtrada (63,64). Za terapiju agresivnih formi može se koristiti ciklofosfamid (65).

Procenjeno je da je prevalencija kognitivnih poremećaja u RRMS od 22-40% (25,66,67), pri čemu je kognitivno oštećenje takođe opisano i u do 45% bolesnika sa benignom formom MS (BMS) (25,68,69). Kognitivni poremećaji kod bolesnika sa RRMS se ređe javljaju u poređenju sa bolesnicima sa progresivnim formama bolesti

(25,70-72). Najčešće zahvaćeni kognitivni domeni obuhvataju brzinu obrade informacija, pažnju, verbalno pamćenje, egzekutivne i vizuospacijalne funkcije (73,74). Poremećaj vizuospacijalnih funkcija se češće javlja kod RRSM u odnosu na progresivne forme (71).

#### **1.4. PROGRESIVNE FORME BOLESTI**

Sekundarno progresivna MS (SPMS) podrazumeva progresivnu akumulaciju onesposobljenosti nakon inicijalno relapsno remitentnog toka (62). Tada relapsi postaju manje česti, ali je kumulativna onesposobljenost značajna i rezultat je sveukupnog stepena aksonalnog oštećenja u CNS-u (75).

Degenerativni i inflamatorni procesi igraju ključnu ulogu u oštećenju neurona i aksona, čiji je ishod trajni deficit kod obolelih od MS. U ovom procesu oštećenje aksona nije ograničeno na plakove demijelinizacije u beloj moždanoj masi, već je takođe primećeno i u naizgled normalnoj beloj moždanoj masi i u sivoj moždanoj masi (76-78). Različiti imunološki mehanizmi mogu dovesti do oštećenja aksona i uključuju oštećenja specifičnim T limfocitima, aktiviranom mikroglijom, makrofagima, urođeno ubilačkim ćelijama (engl. *natural killer cells* NK) i autoantitelima usmerenih protiv specifičnih antigena (78). Difuzno oštećenje koje zahvata aksone igra glavnu patofiziološku ulogu u progresivnoj neurološkoj onesposobljenosti u MS (79). Pokazano je da se atrofija sive mase javlja u ranom stadijumu MS i da čak prethodi lezijama bele mase (80). Nove i aktivne inflamatorne lezije bele moždane mase su prisutne u RRMS, dok su kortikalna demijelinizacija i difuzno aksonsko oštećenje u naizgled normalnoj beloj masi karakteristike progresivne MS (78). Opisani su različiti tipovi kortikalnih lezija i uključuju leukokortikalne lezije (kortikosupkortikalne lezije koje zahvataju i belu i sivu moždanu masu), intrakortikalne i subprijalne lezije. Subprijalne lezije su dominantne u progresivnoj MS, iako se javljaju i kod bolesnika sa RRMS (81). Demijelizacione promene sive mase se javljaju u cerebelarnom korteksu, hipokampusu, dubokim jedrima sive mase i kičmenoj moždini (82-84). Gubitak sinapsi u demijelizacionim lezijama u korteksu je izraženiji nego gubitak neurona. Sinaptički poremećaji su delom posledica demijelinizacije i doprinose kognitivnom oštećenju obolelih od MS (85-87).



Dodatno, atrofija kičmene moždine i sive moždane mase su izraženije u progresivnoj MS, što ukazuje na činjenicu da je neurodegenerativni proces dominantan proces u progresivnoj MS (88).

Bolje razumevanje patoloških mehanizama koji pokreću neurodegeneraciju kod obolelih od MS je potrebno za uspešnu terapiju obolelih od SPMS i PPMS. Predložena je hipoteza da inflamatorno demijelizacioni proces u ranoj fazi bolesti aktivira kaskadu događaja koji vode ka neurodegeneraciji. Ključni elementi koji vode neurodegeneraciji uključuju mikroglijalnu aktivaciju, hronični oksidativni stres, akumulaciju mitohondrijalnog oštećenja u aksonima i akumulaciju gvoždja u mozgu koja se povećava sa starošću. Ovi procesi vode ka stresu ćelija, narušavanju jonske homeostaze, što rezultira smrću aksona i neurona. Ovi dokazi sugerišu da efikasna terapija MS treba biti bazirana na kombinaciji antiinflamatorne, regenerativne i neuroprotektivne terapije (78).

Prema Lublinu progresivna MS bilo da je u pitanju SPMS ili PPMS, koja podrazumeva progresivnu akumulaciju onesposobljenosti od početka bolesti može biti klasifikovana u četiri podgrupe (26,27):

- Aktivna i sa progresijom (kada osoba ima relapse bolesti i progresivno pogoršanje)
- Aktivna bez progresije (kada osoba ima relapse bolesti u određenom vremenskom periodu)
- Neaktivna, sa progresijom (kada osoba ima progresivno smanjenje brzine hoda)
- Neaktiva i bez progresije (stabilna faza bolesti)

Ova podela je od praktičnog značaja jer bolesnik koji ima aktivnu i progresivnu formu bolesti drugačije reaguje na terapiju koja modifikuje tok bolesti nego bolesnik koji ima progresivnu i neaktivnu formu bolesti (26,27).

Progresija bolesti tokom određenog vremenskog perioda, na pr. godinu dana može se definisati (26,27) :

- Klinički: objektivno dokumentovana neurološka disfunkcija/onesposobljenost, bez oporavka, mogu se javiti fluktuacije
- MR: standardizovane mere na MR mozga i kičmene moždine nisu za sada ustanovljene

Bolesnici sa aktivnom progresivnom bolešću, tj. sa relapsima koji se javljaju na terenu sekundarne progresije bolje reaguju na terapiju koja modifikuje tok bolesti. Od značaja je simptomatska terapija, fizikalna terapija i zdrav način života.

Kognitivni poremećaji u MS su analizirani kod različitih kliničkih fenotipova. U većini ovih studija je pokazano da pacijenti sa progresivnim tokom bolesti imaju izraženija kognitivna oštećenja od onih sa RRMS (25,70-72). Takođe je pokazano da je stepen kognitivnog oštećenja izraženiji kod bolesnika sa SPMS u odnosu na bolesnike sa PPMS, kao i da se kognitivni poremećaji češće javljaju kod obolelih od SPMS (70-72,89).

Primarno progresivna MS (PPMS) se javlja u oko 10-29% bolesnika i karakteriše se progresivnom akumulacijom neurološkog deficita od početka bolesti (90,91). PPMS se može okarakterisati kao aktivna (sa povremenom pojavom relapsa ili dokaza novih lezija na MR mozga) ili kao neaktivna. Takođe, može se okarakterisati kao PPMS sa progresijom (pogoršanje bolesti sa kvantifikovanim povećanjem EDSS skora tokom vremena ili bez progresije (faza stabilnog stanja ili čak minimalnih poboljšanja) (26,27).

Kod bolesnika sa PPMS inflamacija je manje izražena nego kod bolesnika sa SPMS (92). Oboleli od PPMS imaju manje hiperintenznih lezija na T2 sekvencama i manje lezija sa postkontrastnim pojačanjem na T1 sekvencama na MR mozga, a veći broj lezija na spinalnom MR u odnosu na bolesnike sa RRMS (93,94). PPMS se javlja u kasnijoj životnoj dobi u proseku oko 10 godina kasnije u odnosu na bolesnike sa RRMS, podjednako često se javlja i kod muškaraca i kod žena. Kriterijumi za dijagnozu PPMS uključuju (37):

1. Progresiju neurološkog deficita tokom godinu dana utvrđenu retrospektivno i prospektivno

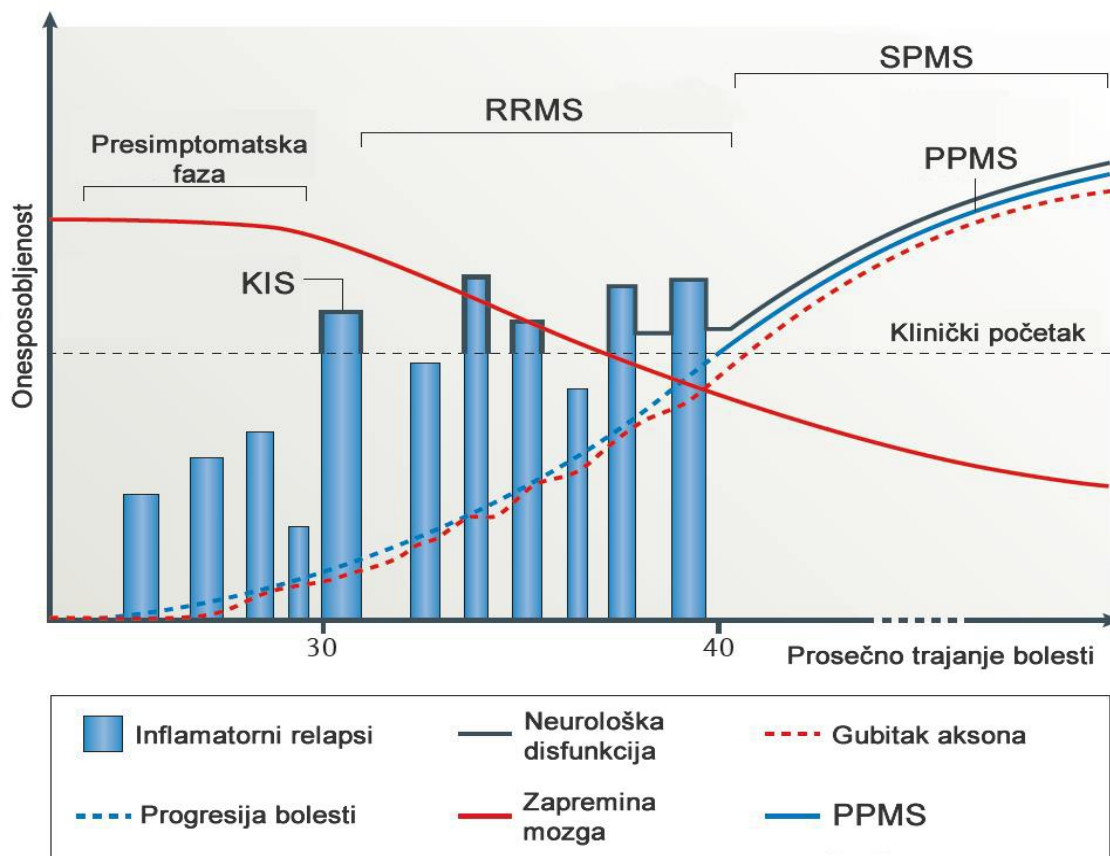
2. Prisustvo 2 od 3 navedena kriterijuma:

a) Pozitivan nalaz na MR mozga (prisustvo najmanje jedne hiperintenzne T2 lezije u najmanje jednoj karakterističnoj regiji (periventrikularno, jukstakortikalno ili infratentorijalno)

b) Pozitivan nalaz na MR kičmene moždine (2 hiperintenzne promene)

c) Pozitivan nalaz u likvoru (intratekalna sinteza oligoklonalnih IgG metodom izolektričnog fokusiranja likvora ili povišen IgG indeks)

Za sada ne postoje lekovi koji su odobreni za terapiju PPMS. Terapija koja modifikuje tok bolesti kod bolesnika sa MS primarno deluje tako što redukuje inflamaciju u CNS, a kod bolesnika sa PPM, degenerativna komponenta je izraženija od inflamatorne (93).



**Slika 2.** Preuzeto i modifikovano iz Dendrou i sar. 2015.

### 1.5. KOGNITIVNI POREMEĆAJI U MS

Kognitivni poremećaji u MS su česti i javljaju se kod 30-75% bolesnika i zavise od normativnih vrednosti u populaciji koja se ispituje, primenjenih neuropsiholoških testova i “cut off” skorova, odnosno, kriterijuma za kognitivni poremećaj (73,95,96). Najčešće zahvaćeni kognitivni domeni su poremećaj pažnje, brzina obrade informacija, egzekutivne funkcije, pamćenje i vizuospacijalne funkcije, dok su jezičke funkcije relativno očuvane (73,74). Kognitivni poremećaji se javljaju u svim stadijumima bolesti, mada se generalno češće javljaju kod bolesnika sa progresivnim formama bolesti u odnosu na bolesnike sa RRMS (68,70,71). Kognitivni poremećaji se javljaju i

kod 20-30% bolesnika sa KIS-om (46). Procenjeno je da je prevalencija kognitivnih poremećaja u RRMS od 22-40% (66,67), pri čemu je kognitivno oštećenje takođe opisano i u do 45% bolesnika sa benignom formom MS (BMS) (68,69). Prevalencija kognitivnog oštećenja kod PPMS značajno varira od 7 do 58% (67,97,98). Vidljiva demencija je retka u MS, javlja se u 20-30% bolesnika sa kognitivnom disfunkcijom, uglavnom u kasnim fazama bolesti (73,99).

„Kortikalna multipla skleroza“ je stanje koje karakteriše dominantna ili isključiva kortikalna patologija sa neurobiheviornalnim simptomima, kao što su depresija, amnezija ili različiti kortikalni sindromi (100).

Kognitivni poremećaji značajno utiču na život obolelih od MS kako u aktivnostima svakodnevnog života, profesionalni i društveni život, tako i u aktivnostima koje se tiču njihove sigurnosti, poput vožnje, ali i medicinskih pitanja poput terapijske adherencije, koristi od rehabilitacije, donešanja odluka u vezi terapije i rehabilitacije. Predstavljaju značajan prediktor kvaliteta života vezanog za zdravlje u svima stadijumima MS (74). Ovaj uticaj kognitivnih funkcija na svakodnevno funkcionisanje kod bolesnika sa MS nezavistan je od stepena njihove fizičke onesposobljenosti (101).

### **1.5.1. Baterije neuropsiholoških testova za procenu kognitivnog statusa kod bolesnika sa MS**

U širokoj upotrebi su dve validirane neuropsihološke baterije za MS: Rao-ova Kratka Ponovljiva Neuropsihološka Baterija (*Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests* - BRB-N) i Minimalna Procena Kognitivnih Funkcija u MS (*Minimal Assessment of Cognitive Function in Multiple Sclerosis* - MACFIMS) (102). Ove baterije zahtevaju vreme i edukovane kadrove za primenu. Takođe, kognitivni poremećaji mogu biti suptilni i nekada se ne mogu evidentirati tokom kliničkog pregleda, pa se iz ovih razloga preporučuju kratke baterije za brzu procenu kognitivnog statusa, koje ne zahtevaju specijalističku ekspertizu u neuropsihološkom testiranju. Najčešće se koristi Kratka Internacionalna Kognitivna Procena u MS (*Brief International Cognitive Assessment for MS* - BICAMS) (103). Ovom baterijom procenjuje se brzina obrade informacija, verbalno i vizuelno pamćenje. Internacionalni validacioni protokol za ovu bateriju testova se može primeniti u bilo kojoj zemlji (104).

Za skrining test za procenu kognitivnog statusa kod MS bolesnika u svakodnevnoj kliničkoj praksi predložen je Test analogije simbola i brojeva (*Symbol Digit Modalities Test-SDMT*). Služi za procenu brzine obrade vizuelnih informacija. Ovaj test je inače sastavni deo NRB-N. Pokazana je specifičnost 0,6 i visoka senzitivnost ovog testa 0,91 u detekciji kognitivnog oštećenja kod bolesnika sa MS (105).

### **1.5.2. Pažnja i brzina obrade informacija**

Za sposobnost obrade informacija od značaja je radna memorija i brzina obrade informacija (73,106).

Radna memorija se može definisati kao sistem koji omogućava održavanje i manipulisanje informacijama u kratkom vremenskom periodu (73,107,108). Ovaj sistem omogućava kontrolu, regulaciju i održavanje ograničene količine informacija i usko je povezan sa dugoročnim pamćenjem. Da bi formirala nove reprezentacije u dugoročnom pamćenju, informacija mora prvo da prođe kroz radnu memoriju (109,110).

Pokazano je da su osobe sa većim kapacitetom radne memorije efikasnije u postizanju ciljeva, manje podležne interferentnim uticajima, imaju bolju supresiju irelevantnih stimulusa, koriste bolje strategije i bolje integrišu nove informacije u sistem dugoročnog pamćenja i efikasniji su u svakodnevnom funkcionisanju (111). Kapacitet radne memorije može predstavljati mehanizam koji leži u osnovi kognitivne rezerve i protektivnog efekta intelektualno obogaćujućih iskustava na dugoročno pamćenje kod obolelih od MS (110).

Brzina obrade informacija se definiše kao količina vremena koje je potrebno za obradu zadate količine informacija, ili kao količina informacija koja se može obraditi u određenoj jedinici vremena (73,106,107,108). Najčešće korišćeni testovi za procenu sposobnosti obrade informacija u MS su Test verbalnog serijskog sabiranja (*Paced Auditory Serial Addition Test – PASAT*) za procenu pažnje i brzine obrade auditivnih informacija i Test analogije simbola i brojeva (*Symbol Digit Modalities Test-SDMT*) za procenu brzine obrade vizuelnih informacija (102,105,112-114). U studiji Charavalloti i sar. pokazano je da na učenje novih informacija kod bolesnika sa MS veći uticaj ima brzina obrade informacija nego radna memorija (108). U ovoj studiji su korišćeni specifično dizajnirani testovi koji selektivno mere brzinu obrade informacija: Test

poređenja slova (Letter comparison) i Test poređenja obrazaca (Patern comparison), kao i specifični testovi radne memorije: Suptest Brojevi unazad iz WAIS-III i Test slovo-broj sekvencioniranje (108,115,116). Ranije studije su ukazivale na značaj i radne memorije i brzine obrade informacija na učenje novih informacija kod bolesnika sa MS, ali ograničenja ovih studija leže u testovima koji su korišćeni, kao na primer PASAT koji je mera i i radne memorije i brzine procesiranja (108). Ovi podaci su od značaja za planiranje kognitivne rehabilitacije što može potencijalno imati uticaj na svakodnevno funkcionisanje obolelih od MS i poboljšanje kvaliteta života.

Poremećaji pažnje, pre svega smanjena efikasnost raspodele pažnje, se javlja rano u oko 25% obolelih od MS (73,106). Usporena obrada informacija je jedan od najčešćih kognitivnih deficita u MS i prediktor je progresije kognitivnog oštećenja (114). Očuvanost pažnje je od velikog značaja za uspešno ispoljavanje ostalih neuropsiholoških funkcija, a poremećaji pažnje i koncentracije često dovode do neefikasnosti u drugim kognitivnim domenima. Poremećaj pažnje dovodi do otežanog planiranja i izvođenja planirane aktivnosti, a klinički korelat je globalna usporenost (117,118).

### **1.5.3. Egzekutivne funkcije**

Egzekutivne funkcije (EF) u užem smislu predstavljaju skup kognitivnih sposobnosti koji omogućava kontrolu i regulisanje drugih kognitivnih operacija i omogućavaju organizaciju i usmeravanje naše kognitivne aktivnosti, emocionalne reakcije i ponašanje. Lezakova daje prvi opis EF 1983. godine, a potom ga modifikuje 1995. godine i izdvaja četiri komponente: 1. volja; 2. planiranje; 3. svrsishodna akcija; 4. efikasno sprovođenje aktivnosti (117). Za uspešno funkcionisanje od značaja je formulisanje cilja, planiranje, spovodjenje određene aktivnosti uz kontinuirano samoosmatranje, korigovanje i regulisanje sopstvenog ponašanja (117).

Baddeley i Hitch su formulisali hipotezu o egzekutivnom kontrolnom sistemu koji predstavlja stub tročlane radne memorije, šireg sistema za privremeno održavanje i obradu tekućih informacija potrebnih za izvršavanje kompleksnih zadataka. Egzekutivnom kontrolnom mehanizmu podređena su preostala dva modalno specifična člana radne memorije: fonološka petlja, za privremeno skladištenje jezičkih informacija

i vizuospacijalna “kontura” za privremeno skladištenje vizuospacijalnih informacija (118,119).

“Episodic buffer”, četvrtu komponentu modela radne memorije koja je pod kontrolom centralnog egzekutivnog sistema, Baddeley dodaje 2000. godine (118,120). Ova komponenta podrazumeva sistem ograničenog kapaciteta za privremeno skladištenje multimodalnih informacija, sa mogućnošću povezivanja informacija iz pomoćnih sistema i iz dugoročnog pamćenja u jedinstvenu privremenu reprezentaciju, tj. ima ulogu u integrisanju vizuelnih, prostornih i verbalnih informacija određenim hronološkim sledom. Centralni egzekutivni sistem je odgovoran za kontrolu i regulaciju kognitivnih procesa usmeravanja pažnje na relevantne informacije, supresiju irelevantnih informacija i neadekvatnih akcija, za koordinaciju kognitivnih procesa kada se veći broj zadataka izvodi istovremeno (118,120).

Veliki doprinos sistematizaciji i savremenom shvatanju egzekutivnih funkcija dao je Miyake sa saradnicima. (121). Prema ovom modelu izdvajaju se tri bazične komponente egzekutivnog funkcionisanja:

1. Premeštanje (*Shifting*) - premeštanje pažnje sa jednog na drugi mentalni sadržaj; služi kao mera kognitivne fleksibilnosti, odnosno sposobnost promene kognitivnog seta
2. Ažuriranje (*Updating*) - nadgledanje i ažuriranje reprezentacija u radnoj memoriji; podrazumeva konzistentan nadzor i brzu promenu sadržaja radne memorije
3. Inhibicija (*Inhibition*) - predstavlja namerno inhibiranje dominantnih, autonomnih odgovora kada je to potrebno

Egzekutivna funkcija premeštanja predstavlja sposobnost da se pažnja efikasno prebacuje i vraća sa jednog na drugi zadatak, operaciju ili mentalni set (121,122).

Ažuriranje je egzekutivna funkcija koja je tesno povezana sa radnom memorijom. Podrazumeva nadgledanje, kodiranje dolazećih informacija prema njihovoj važnosti za zadatak koji se obavlja, kao i adekvatno revidiranje elemenata koji se već nalaze u radnoj memoriji tako što se stare informacije zamenjuju novim i važnijim (121,122).

Inhibitorna kontrola je jedna od tri bazična mehanizma egzekutivnih funkcija i omogućava da kontrolišemo pažnju, ponašanje, misli, emocije i prevaziđemo jaku

unutrašnju predispoziciju i/ili spoljašnju draž i da adekvatno, prikladno reagujemo. Ona je od značaja za adaptivno ponašanje, bez inhibitorne kontrole, bili bi smo u “milosti i nemilosti” impulsa i navika (122). Pored inhibitorne kontrole ponašanja, od značaja je “kontrola interference” koja se odnosi na kontrolu selektivne pažnje i kognitivnu inhibiciju (121,122).

Ove funkcije omogućavaju da se prepozna značaj novih situacija, brzo reaguje i sprovede alternativni plan, zaustavi neadekvatno ponašanje i adaptira na promenu situacije.

Studije u kojima je ispitivano egzekutivno funkcionisanje obolelih od MS nisu u velikoj meri komparabilne zbog velike metodološke varijabilnosti. (123). Nađeno je da se poremećaj EF javlja u 20-80% slučajeva u MS (73,95,123-126). Pokazana su loša postignuća na testovima koji zahtevaju donošenje odluke, apstraktno rezonovanje i konceptualizaciju, kao i formiranje strategije rešavanja problema (125,127-131). Verbalna fluentnost je često narušena kod bolesnika sa MS (124,132). Fluentnost, odnosno mogućnost brzog produkovanja većeg broja rešenja je jedna od karakteristika divergentnog mišljenja koje obuhvata još i fleksibilnost i detaljno razrađivanje problema (117). Sniženje verbalne fluentnosti je u korelaciji sa stepenom onesposobljenosti obolelih od MS i češće se javlja kod progresivnih formi bolesti (124).

Egzekutivne sposobnosti su od značaja za radni status obolelih od MS. Pokazano je da nezaposleni bolesnici imaju duže trajanje bolesti, veći problem u organizaciji i planiranju aktivnosti, izraženiji poremećaj pažnje, inhibicije i mentalne fleksibilnosti (133).

Najčešće korišćeni testovi EF u MS su (123):

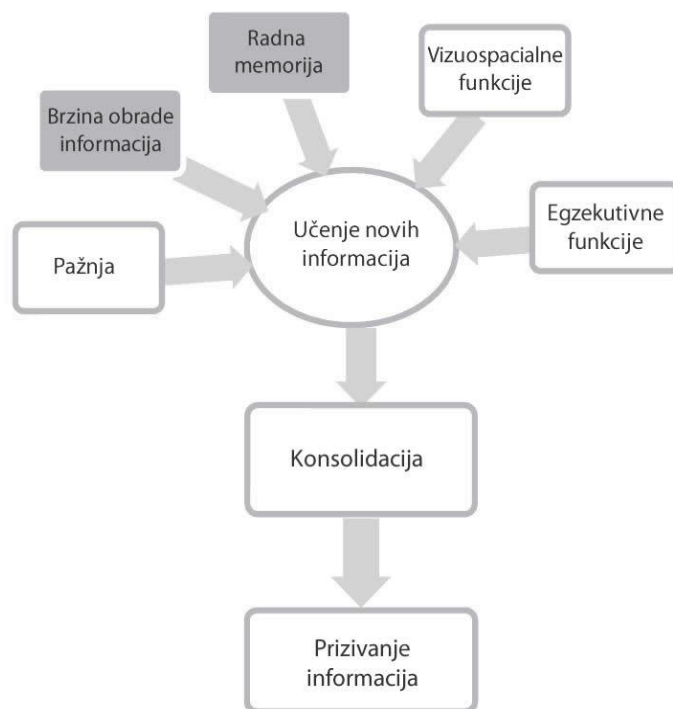
1. Testovi verbalne fluentnosti (fonemske i kategorijalne) - za procenu produktivnosti i samokontrole (117, 123)
2. Stroop Test – za procenu inhibitorne kontrole automatskih odgovora, kognitivne fleksibilnosti, selektivne pažnje i brzine obrade informacija. Ovaj test meri sposobnost promene perceptivnih setova, odnosno prisustvo ili odsustvo kognitivne inertnosti. Postoji nekoliko verzija ovog testa (123,134, 135)
3. Wiskonsin test sortiranja karata (*Wisconsin Card Sorting Test-WCST*) – najpoznatiji test otkrivanja perseverativnosti i mentalne rigidnosti (123,136)



4. *Trail Making Test* forma B (TMT B) iz Halsted – Rejtanove baterije (*The Halstead – Reitan Neuropsychological Battery*) - je test pažnje vizuelnog modaliteta, ali procenjuje i kompleksno vizuelno konceptualno praćenje, odnosno procenjuje efikasnost raspodele pažnje, što se svrstava u ezgektivne sposobnosti (123,137).

#### **1.5.4. Pamćenje**

Dugoročno pamćenje je jedna od najčešće pogođenih kognitivnih funkcija u MS, koja se javlja kod oko 40-65% bolesnika i ima negativne konsekvence na kvalitet života obolelih i mogućnost zapošljavanja (73,138-140). Neke studije sugerišu da poremaćaj pamćenja u MS primarno nastaje usled oštećenog prizivanja informacija iz sistema dugoročnog pamćenja, dok kodiranje i skladištenje informacija ostaju relativno očuvani (141,142). Međutim, novija istraživanja ukazuju da pacijenti imaju problema sa sticanjem novih znanja, a ne sa prizivanjem informacija iz sistema dugoročnog pamćenja (72,139,143-145). Oboleli od MS zahtevaju ponavljanje informacija prilikom učenja, a kada je informacija već deponovana u sistem dugoročnog pamćenja, prisećanje i prepoznavanje su na istom nivou kao kod zdravih (143,145). Ometajući faktori udruženi sa lošijim sposobnostima učenja obolelih od MS su poremaćaji pažnje, usporena obrada informacija, nemogućnost suprimiranja irelevantnih stimulusa i perceptivni poremećaji (73).



**Slika 3.** Preuzeto i modifikovano iz Chiaravalotti i sar. 2013.

Najčešće korišćeni testovi koji se koriste za procenu verbalnog učenja i pamćenja kod MS bolesnika su:

1. Kalifornijski test verbalnog pamćenja (*California verbal learning test - CVLT*) (146)
2. Test selektivnog podsećanja (*Selective Reminding Test – SRT*) (147)

Najčešće korišćeni testovi koji se koriste za procenu prostornog učenja i pamćenja kod MS bolesnika su:

1. 10/36 Test prostornog prisećanja (*10/36 Spatial Recall Test*) (148)
2. Kratak Test Vizuospacijalnog pamćenja-Revidirani (*Brief Visuospatial Memory Test–Revised -BVMT-R*) (149)

### **1.5.5. Vizuospacijalne funkcije**

Poremaćaji vizuospacijalnih i vizuokonstruktivnih funkcija nađeni su kod 20-26% obolelih od MS (141,150,151). Deficit vizuospacijalnih funkcija dovodi do poremećaja u reprezentaciji i integraciji slika, prostornoj lokalizaciji i praćenju objekata, dok vizuokonstruktivna disfunkcija dovodi do teškoća u prostornoj organizaciji

vizuelnih informacija, do gubitka sposobnosti konstruisanja objekata i crtanja predmeta (151). U studiji Vleugelsa i sar. pokazana je korelacija, iako slaba, postignuća na neuropsihološkim testovima vizuospcijalnih funkcija sa stepenom globalnog kognitivnog funkcionisanja, stepenom onesposobljenosti i piramidnim, cerebelarnim i znacima oštećenja moždanog stabla, ali ne i sa depresijom (150). Pokazano je da poremećaj vizuospcijalnih i vizuokonstruktivnih funkcija kod obolelih od MS korelira sa volumenom lezija i stepenom atrofije (151).

#### **1.5.6. Moždana i kognitivna rezerva kod bolesnika sa MS**

Teorija rezerve ukazuje na značaj moždane i kognitivne rezerve kao faktora koji štiti od kognitivnog propadanja i redukuje negativan efekat koju bolest ima na kogniciju (152). Pokazano je da kognitivna i moždana rezerva popravljaju kognitivno funkcionisanje obolelih od MS. Ovaj protektivni efekat kognitivne rezerve objašnjava visoku interindividualnu varijabilnost u kognitivnom deficitu obolelih od MS i limitiranu korelaciju sa MR nalazima (152-154).

Moždana rezerva zavisi od naslednih/ genetskih faktora i predstavlja kvantitativnu meru neuronskog integriteta i mase. Kao mera moždane rezerve koristi se intrakranijalni volumen (Maximal lifetime brain growth (MLBG) (154). Moždana rezerva utiče na količinu mogućeg oštećenja mozga, koje ne dovodi do razvoja kliničkih simptoma (155). Veća moždana rezerva podrazumeva fleksibilnije moždane mreže, bolje kompenzovanje gubitaka i otvara mogućnost većeg kapaciteta kognitivne rezerve.

Kognitivna rezerva zavisi od faktora spoljašnje sredine, odnosno od intelektualno obogaćujućih iskustava koja se stiču kroz edukaciju, aktivnosti u slobodnom vremenu i profesionalna postignuća (154). Povezanost visokog stepena obrazovanja sa smanjenim rizikom od pojave kognitivnih oštećenja smatra se dokazom hipoteze o postojanju kognitivne rezerve (156). Ova hipoteza se zasniva na pretpostavci da kognitivna stimulacija i trening (uključujući i visok nivo obrazovanja), pomaže u održavanju dobrog kognitivnog funkcionisanja, čak i u slučaju postojanja moždanog oštećenja usled bolesti (156).

Sumowki i sar. su pokazali da veća moždana rezerva štiti od pada kognitivne efikasnosti (brzine obrade verbalnih i vizuelnih informacija), a da veća kognitivna

rezerva štiti od pada kognitivne efikasnosti, ali i od propadanja memorijskih funkcija (157).

Pokazano je da su intelektualno obogaćujuća iskustva povezana sa većim volumenom hipokampusa kod bolesnika sa MS. Povezanost većeg intelektualnog obogaćivanja i boljih memorijskih funkcija delimično je posredovana preko većeg volumena hipokampusa (158).

Za procenu kognitivne rezerve koristi se suptest Rečnik iz Vekslerove skale inteligencije (*Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence-WASI*) (159). Za srpsku populaciju koristi se suptest Rečnik iz Vekslerovog individualnog testa inteligencije (VITI) (160). Ovaj test koji procenjuje sematičko znanje stečeno kroz obogaćujuće aktivnosti. Ovaj test je zasnovan na verbalnim sposobnostima. Uticaj na postignuće na ovom testu ima obrazovanje, socioekonomska i kulturna sredina iz koje ispitanik potiče (159,160).

#### **1.5.7. Depresija i zamor kod bolesnika sa MS**

Poremećaji raspoloženja, afekta i ponašanja su česti u MS (161). Koristeći Neuropsihijatrijski Inventar, Diaz-Olivarrieta i sar. su pokazali da se neki od neuropsihijatrijskih simptoma javljaju u čak 95% bolesnika sa MS (162). U ovoj studiji je pokazano da se depresija javlja u 79% slučajeva, agitacija kod 40% bolesnika, anksioznost 37%, apatija 20%, euforija 13%, dezinihibovano ponašanje 13%, halucinacije oko 10%, i deluzije kod 7% obolelih od MS (162).

Prevalencija depresije u MS je oko 50%. (163). Depresija je blaga i verovatno je delom reakcija na posledice bolesti (problemi sa samopoštovanjem, uticaj na društveni život, emotivne veze, posao, bol i poremećaj spavanja), a delom i zbog uticaja samog procesa bolesti. Faktori rizika koji povećavaju verovatnoću za nastanak depresije u MS su ženski pol, mlađe životno doba, pozitivna porodična anamneza major depresije i visok nivo stresa (25,164). Depresija je često praćena poremećajima spavanja i anksioznošću. Pokazano je da nesomatski depresivni simptomi pokazuju jaču povezanost sa kognitivnim oštećenjem u odnosu na somatske simptome evaluirane Bekovom skalom depresije (165). Samoubistvo je značajan uzrok smrtnosti, koji dovodi do oko 15% smrtnih ishoda obolelih od MS (166). Teška depresija sa suicidalnim idejama ili pokušajima samoubistva može se javiti tokom terapije primenom interferona

(IFN) beta, ali sigurna povezanost IFN beta sa suicidom nije potvrđena i ona se negira na osnovu rezultata većine studija (167,168). Međutim, opšte je prihvaćeno da kod bolesnika od MS koji imaju depresiju u anamnezi, postoji veći rizik od njenog pogoršanja tokom terapije IFN-om beta, što svakako mora da se ozbiljno razmatra tokom tretmana ovih bolesnika (169). Iako je prevalencija depresije u MS izuzetno visoka, dijagnoza se često ne postavi ili pacijenti ne dobijaju adekvatnu terapiju. Tako, u studiji Cetina i saradnika 59% bolesnika koji su imali simptome depresije nisu lečeni antidepressivima, a pretpostavljeno je da je do toga došlo, s jedne strane, zbog nepostavljanja dijagnoze, a sa druge strane, zbog negiranja simptoma, dok je 41% bolesnika dobijalo neadekvatnu terapiju (25,170). Rano prepoznavanje i lečenje depresije u MS je od velike važnosti jer je ona ključni prediktor morbiditeta, mortaliteta, kvaliteta života, a možda i fizičkog ishoda bolesti, ali i stresa i kvaliteta života negovatelja obolelih od MS (161). Depresija udružena sa MS ima značajan negativan uticaj na kvalitet života bolesnika, kogniciju i psihosocijalno funkcionisanje (171,172). Međutim, postoje i studije koje nisu pokazale povezanost depresije i kognitivnog funkcionisanja kod bolesnika sa MS (173, 174).

Zamor je jedan od najčešćih simptoma MS i javlja se i do 80% obolelih (175,176). Bolesnici se često žale da zamor ometa njihovo kognitivno funkcionisanje (74). Povezanost zamora i postignuća na kognitivnim testovima je nekonzistentna (74,177). Pokazana je povezanost zamora sa sniženom brzinom obrade informacija (177). Takođe je pokazana povezanost zamora i efikasnosti egzekutivne kontrole (178). Međutim, brojne studije nisu pokazale povezanost subjektivnog osećaja zamora sa postignućima na različitim kognitivnim testovima (179-181). Kompleksna povezanost depresije, zamora i kognitivnog oštećenja kod obolelih od MS ukazuje na to da depresija i zamor možda dele iste neurobiološke mehanizme (182).

#### **1.5.8. MR nalaz kod bolesnika sa MS i kognitivnom disfunkcijom**

Tehnike MR su značajno doprinele razumevanju kognitivnog oštećenja kod obolelih od MS. MR je ukazala na povezanost kognitivnog oštećenja sa volumenom hiperintenznih lezija na T2 sekvencama i hipointenznim lezijama na T1 sekvencama. Lokalizacije lezija je takođe od značaja za kognitivno funkcionisanje (183).

Kognitivna disfunkcija u MS tradicionalno je smatrana posledicom oštećenja sive moždane mase ili diskonekcionih sindroma zbog oštećenja bele moždane mase (184). U studijama upotrebom MR, pokazana je povezanost kognitivnog oštećenja sa stepenom oštećenja i atrofije mozga (185,186). Umerena korelacija je nađena između progresije kognitivnog oštećenja i povećanja stepena oštećenja i atrofije mozga (187). Nalazi Mesaroš i sar. podupiru uticaj oba faktora, stepena i lokalizacije lezije u MS na kognitivno funkcionisanje koje se odnosi na održavanje pažnje i na brzinu obrade informacija (188). Lezije strateških puteva bele moždane mase doprinose kognitivnom oštećenju usled multisistemskih diskonekcionih sindroma (189). Studije MR su pokazale da značajan deo MS lezija zahvata korteks. Kortikalne lezije se javljaju u svim kliničkim fenotipovima bolesti, pa čak i u najranijim fazama bolesti (190). Kortikalna atrofija predstavlja nezavisni prediktor kognitivne disfunkcije u MS (191). Logitudinalne studije su pokazale da je u MS kognitivno propadanje sporije i manje konzistentno u odnosu na degenerativne demencije. Čini se da je početno kognitivno oštećenje glavni faktor rizika za dalje pogoršanje u kratkom vremenskom roku. Dugoročno, povećava se verovatnoća da se i bolesnici koji su u početku bolesti bili kognitivno očuvani mogu pogoršati. Pokazano je da su muški pol, niži edukativni nivo, raniji početak bolesti i izraženija atrofija sive mase faktori progresije kognitivnog oštećenja (192).

Pokazano je da je oštećenje cingulumu kod MS bolesnika udruženo sa poremećajem egzekutivnih funkcija i usporenom brzinom obrade informacija. Oštećenja u gornjem cerebelarnom pedunkulu imaju prediktivnu ulogu u globalnom kognitivnom funkcionisanju, ali su povezana i sa brzinom obrade vizuelnih informacija, postignućima na testovima pažnje, verbalnog učenja i pamćenja, kao i verbalne fluentnosti. Lezije u srednjem cerebelarnom pedunkulu takođe imaju prediktivnu ulogu u globalnom kognitivnom funkcionisanju. Stepem oštećenja facikulusa uncinatusa ukazuju na smanjenje brzine obrade vizuelnih informacija, poremećaj pažnje i vizuospacijalnih funkcija, kao i na poremećaj verbalnog pamćenja (189).

### **1.5.9. Terapija i rehabilitacija kognitivnih poremećaja kod bolesnika sa MS**

Različiti tipovi terapije koja modifikuje tok bolesti kod bolesnika sa MS može da poboljša neke aspekte kognitivne funkcije (193).

Nisu pokazani ubedljivi dokazi efikasnosti farmakološkog simptomatskog lečenja memorijskih poremećaja kod bolesnika sa MS (74). Kognitivni poremećaji imaju višestruki uticaj na aktivnosti svakodnevnog života pacijenata i trebaju se uzeti u obzir u njihovom lečenju i rehabilitaciji. Ciljevi neuropsihološke rehabilitacije su smanjenje kognitivnog deficita, smanjenje štetnih uticaja kognitivnog oštećenja, kao i podrška pacijentovoj svesnosti i sposobnosti da uzme u obzir sopstveno kognitivno oštećenje u svakodnevnom životu (74,194-197).

Utvrđeno je da kognitivni trening poboljšava pamćenje i radnu memoriju. Utvrđeno je da kognitivni trening u kombinaciji s drugim metodama neuropsihološke rehabilitacije poboljšava pažnju, neposredno verbalno pamćenje i odloženo pamćenje (194-197).

## **2. CILJEVI RADA**

1. Odrediti prevalenciju kognitivnog poremećaja kod bolesnika sa različitim fenotipovima MS
2. Ispitati razlike u kognitivnom statusu kod bolesnika sa različitim kliničkim fenotipovima MS
3. Definisati odnos između poremećaja u kognitivnom funkcionisanju kod bolesnika sa MS i depresivnosti
4. Definisati normativne vrednosti VST za srpsku populaciju



### **3. MATERIJAL I METODE**

Istraživanje je dizajnirano kao studija preseka.

#### **3.1. UZORAK ISPITANIKA**

U studiju je uključeno 168 bolesnika sa dijagnozom MS prema revidiranim McDonaldovim kriterijumima (198), 61 muškarac i 107 žena, starosti od 19 do 65 godina, obrazovnog nivoa od 4 do 18 godina edukacije, koji su bili hospitalizovani na Odeljenju za imunski posredovane bolesti centralnog nervnog sistema Klinike za neurologiju, Kliničkog Centra Srbije i ambulantni bolesnici u periodu od 01.01.2012. godine do 15.10.2015.godine.

Kriterijumi za uključivanje:

1. Dijagnoza MS prema revidiranim McDonaldovim kriterijumima (198)
2. Srpski maternji jezik
3. Neuropsihološko testiranje u intervalu najmanje 30 dana nakon relapsa ili primene kortikosteroidne terapije

Kriterijumi za isključivanje:

1. Prisustvo oštećenja vida, sluha ili problema sa motorikom ruku koje može imati uticaja na postignuće u neuropsihološkim testovima
2. Konkomitantna terapija antidepresivima ili drugim psihoaktivnim supstancama
3. Prisustvo srčane insuficijencije, bubrežne i/ili jetrine insuficijencije, maligne ili druge sistemske bolesti
4. Teški psihijatrijski poremećaji
5. Alkoholizam
6. Anamneza o traumi mozga
7. Druga oboljenja moždane bele mase (ishemijska, imunološka-demijelizaciona, toksična, metabolička, infektivna)

Definisane su 4 grupe prema novim kriterijumima za kliničke fenotipove MS (26,27): KIS, RRMS, SPMS, PPMS. Dodatno, u studiju je bilo uključeno 100 zdravih ispitanika koji su prihvatili da učestvuju u istraživanju (34 muškaraca i 66 žena), uzrasta od 21-63 godine, obrazovnog nivoa od 4 do 21 godina edukacije.

Kriterijumi za uključivanje:

1. Odsustvo anamneze ili nalaza koji bi govorio u prilog prisustva neurološkog oboljenja i istorijata depresivnog poremećaja
2. Odsustvo alkoholizma
3. Odsustvo psihijatrijskog poremećaja
4. Odsustvo povrede glave
5. Odsustvo oštećenja vida, sluha ili problema sa motorikom dominantne ruke
6. Odsustvo upotrebe lekova koji bi mogli uticati na kognitivno funkcionisanje
7. Isključivanje ispitanika kojima srpski jezik nije maternji jezik

U istraživanju su primenjeni instrumenti merenja koji su obuhvatali neurološki pregled, koji uključuje i procenu stepena onesposobljenosti i bateriju neuropsiholoških testova, odabranu za potrebe ove studije.

### **3.2. SKALA STEPENA ONESPOSOBLJENOSTI**

Bolesnici su pregledani od strane neurologa Odeljenja za imunski posredovane bolesti centralnog nervnog sistema, Klinike za neurologiju Kliničkog Centra Srbije i procenjivan je stepen onesposobljenosti prema Proširenoj Skali Stepena Onesposobljenosti (Expanded Disability Status Scale - EDSS) (199). Svakom bolesniku dodeljena je vrednost EDSS skora.

EDSS je skala za procenu fizičke onesposobljenosti obolelih od MS. Vrednosti ovog skora variraju od 0 do 10, pri čemu se vredost EDSS 0 dodeljuje bolesnicima sa urednim neurološkim nalazom, a najveći skor, 10 se dodeljuje umrlim od MS. Ocenjuje se osam funkcionalnih sistema (vizuelni sistem, moždano stablo, piramidni sistem, senzorni sistem, cerebelarni sistem i sposobnost hoda, odnosno dužina puta koju bolesnik može da pređe po ravnom bez zamora). Za svaki funkcionalni sistem se dobija zaseban skor, a zatim se ukupan EDSS određuje na osnovu skorova svih funkcionalnih sistema. Skala ima dobru validnost i pouzdanost, dobro procenjuje veći deo složenog neurološkog nalaza, ali ne i kognitivni deficit i poremećaje ponašanja (199).

### 3.3. NEUROPSIHOLOŠKO TESTIRANJE

Neuropsihološko testiranje je obuhvatalo sledeću bateriju testova:

- Raova Kratka Ponovljiva Neuropsihološka Baterija (*The Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests - BRB-N*) (200)
- Stroop test (*Victoria Stroop Test, VST*) (201)
- Suptest Rečnik iz Vekslerovog individualnog testa inteligencije (VITI) (160)
- Bekova skala depresije (202)

#### 3.3.1. Raova Kratka Ponovljiva Neuropsihološka Baterija (*The Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests - BRB-N*)

BRB-N je najčešće korišćeni instrument za procenu kognitivne disfunkcije u MS sa visokom specifičnošću i senzitivnošću. (200,203,204). Postoje dve verzije, A i B, a u ovoj studiji je primenjena verzija A. Obradović i sar. su definisali norme za srpsku populaciju (205). Baterija je kratka i može da se ponovi nakon određenog vremenskog perioda. Primena baterije ovih testova traje oko 30 minuta. BRB- N obuhvata sledeće testove:

1. Test selektivnog podsećanja (*Selective Reminding Test - SRT*) je test auditivnog verbalnog pamćenja (200,206)
2. 10/36 Test prostornog prisećanja (*10/36 Spatial Recall Test*) predstavlja test vizuelnog pamćenja (200,207)
3. Test verbalnog serijskog sabiranja (*Paced Auditory Serial Addition Test – PASAT*) je test za procenu pažnje i brzine obrade auditivnih informacija (200,208)
4. Test analogije simbola i brojeva (*Symbol Digit Modalities Test - SDMT*) služi za procenu vizuelnog pretraživanja, praćenja i motorne brzine tj. brzine obrade vizuelnih informacija (200,209).
5. Generisanje liste reči (*Word List Generation - WLG*) je test verbalne fluentnosti, tj. sposobnosti spontane produkcije reči određene kategorije u ograničenom vremenskom periodu (200)

SRT meri sposobnost verbalnog učenja i pamćenja. Ispitivač čita listu od 12 reči tako da se nova reč izgovara nakon 2 sekunde. Ispitanik treba da ponovi svih 12 reči.

Reči koje ispitanik ne ponovi, ispitivač izgovori pre novog pokušaja. Ima 6 pokušaja, a nakon oko 15 minuta ispitanik treba da ponovi listu reči. Izračunavaju se tri skora:

- Skor dugoročnog skladištenja (*Long term storage* - LTS) koji predstavlja zbir reči kojih se ispitanik setio u dva uzastopna pokušaja bez podsećanja. Za reč koja je ponovljena u dva uzastopna pokušaja smatra se da je upamćena u LTS od tog trenutka pa nadalje bez obzira da li se ponavlja ili ne u narednim pokušajima
- Skor konzistentnog dugoročnog preuzimanja (*Consistence Long Term Retrieval* - CLTR) predstavlja zbir reči kojih se ispitanik setio u svim narednim pokušajima bez podsećanja
- Skor odloženog prisećanja (*Delay Recall-DR*) predstavlja broj reči kojih se ispitanik setio posle 15 minuta (200,206)

10/36 Test prostornog prisećanja procenjuje sposobnost neposrednog i odloženog vizuelnog pamćenja. Ispitanik gleda 10 sekundi u šahovsku tablu rasporeda 6x6 sa zadatim rasporedom kružića. Potom ispitanik treba da rasporedi kružiće u polja koja odgovaraju već viđenom rasporedu. Ispitanik ima 3 uzastopna pokušaja. Izračunavaju se 2 skora. Ukupan broj tačno postavljenih kružića u šahovskom polju u sva tri pokušaja i broj tačno postavljenih kružića posle perioda od 15 minuta bez ponovljenog gledanja rasporeda (200,207).

PASAT je test kojim se procenjuje brzina obrade auditivnih informacija i sposobnost usmeravanja pažnje i selektivne inhibicije. Test se sastoji od niza jednostavnih brojeva koji se puštaju sa magnetofonske trake. Svake 3 sekunde se prezentuje po jedan broj - PASAT 3, a kod PASAT 2 broj se prezentuje na 2 sekunde. Ispitanik treba da sabira svaka dva uzastopna prezentovana broja. Prema datoj instrukciji ispitanik daje odgovore usmeno, inhibišući svoj prethodni odgovor i prenoseći pažnju na sledeći stimulus. Maksimalni skor je 60. Anksioznost pogoršava učinak (200,208,210).

SDMT je test brzine obrade vizuelnih informacija, tj. procenjuje vizuelno pretraživanje i praćenje (200,209). Test traje manje od 5 minuta, a od značaja je oštrina vida i vizuomotorna koordinacija. Ispitanik posmatra niz devet različitih simbola koji su numerisani brojevima od 1 do 9. Ispitanik treba za vreme od 90 sekundi da tačno dodeli svakom simbolu odgovarajući broj. Ukupan skor predstavlja broj tačnih odgovora.

Postoje dve verzije testa, pisana i verbalna (usmena), a za potrebe ove studije korišćena je verbalna verzija. (200,210).

WLG ispituje verbalnu fluentnost i divergentno verbalno mišljenje. U divergentnom mišljenju se zahteva davanje što većeg broja tačnih odgovora. Test podrazumeva nabranje što više reči iz određene kategorije. U ovoj studiji ispitanik ima zadatak da za vreme od 90 sekundi navede što više reči iz kategorije voće i povrće. Ukupan skor je broj tačno navedenih pojmova (200).

Ispitanici su smatrani kognitivno oštećenim ako su imali lošija postignuća na najmanje dva testa iz BRB baterije i to 1,5 standardne devijacije (SD) ispod normativnih vrednosti (67).

### **3.3.2. Stroop test**

Stroop test se ubraja u testove egzekutivnih funkcija (201). Ovaj test meri brzinu obrade informacija i selektivnu pažnju, ali i sposobnost promene perceptivnih setova, kognitivnu fleksibilnost i kontrolu inhibicije (134,135,201). U najčešćoj upotrebi je Victoria verzija (Victoria Stroop Test - VST) (135,201). Ovaj test su detaljno opisali Straus i sar (135). Originalni VST je preveden na srpski jezik. VST se sastoji od tri karte. Na prvoj karti se nalaze 24 tačke u plavoj, zelenoj, crvenoj i žutoj boji. Ispitanik treba da imenuje boju tačke pomerajući se sa leva udesno što je brže moguće. Na drugoj karti su reči: „kada“, „teško“, „i“, „preko“ koje predstavljaju srpski prevod engleskih reči „when“, „hard“, „and“ i „over“. Ove reči su napsane u različitim bojama (plava, zelena, crvena i žuta). Ispitanik treba da imenuje boje kojima su reči napisane. Treća karta sadrži imena boja: „plava“, „zelena“, „crvena“ i „žuta“, srpski prevod od „blue“, „green“, „red“ i „yellow“, ali reč nije odštampana onom bojom koja dogovara njenom značenju (135,201).

Registruje se vreme za koje je ispitanik završio test i broj grešaka. Definisana je Skor interference kao odnos vremena potrebnog za test sa tačkama podeljen sa vremenom potrebnim da se završi test sa bojama (135,201).

### **3.3.3. Suptest Rečnik iz VITI-ja**

VITI je verzija testa na srpskom jeziku, nastao kombinacijom Vekslerove skale inteligencije (Wechsler Adult Intelligence Scale - WAIS) i Vekslerove revidirane skale

inteligencije (Wechsler Memory Scale -Revised - WAIS/R ) s najvećim izmenama u pogledu testa Rečnik i Informacije koji su sadržajem približeni našim ispitanicima (160). Suptestovi VITI su podeljeni u dve podgrupe – verbalnu (6 verbalnih suptestova) i manipulativnu (5 neverbalnih suptestova). Zadaju se naizmenično: Informacije, Dopune, Brojevi, Strip, Rečnik, Kocka mozaik, Aritmetika, Sklapanje figura, Shvatanje, Šifra, Sličnosti. Test je standardizovan u odnosu na grupe prema životnom dobu. Norme u VITI testu su dobijene na našoj populaciji .

Suptest Rečnik iz VITI-ja je test premorbidnih intelektualnih sposobnosti. Test je zasnovan na verbalnim sposobnostima. Uticaj na postignuće na ovom testu ima obrazovanje, socioekonomska i kulturna sredina iz koje ispitanik potiče. Ovaj test se često koristi kao procena životnog intelektualnog obogaćivanja (nivo edukacije, profesionalna postignuća, aktivnosti u slobodnom vremenu) u istraživanjima kognitivne rezerve (154,157,158,160).

#### **3.3.4. Bekova skala depresije (BECK DEPRESSION INVENTORY - BDI)**

Skala obuhvata 21 aspekt depresivnosti. Za svaki aspekt date su 4 tvrdnje koje su gradirane po težini od 0 do 3. Skala ispituje depresivnost, vegetativne i somatske žalbe, odnosno organske manifestacije depresije, što je čini pogodnom kod bolesnika koji nemaju uvid u svoj afektivni status. Uzet je u obzir ukupan skor kao mera depresivnosti. Veći skor ukazuje na težu depresiju. Maksimalni skor BDI je 63. Skor manji od 10 uzima se kao normalan, skor između 11 i 17 ukazuje na blagu depresiju, skor između 18 i 29 na umerenu i 30-63 na tešku depresiju (202).

### **3.4. STATISTIČKA OBRADA PODATAKA**

Za prikazivanje rezultata korišćenje su metode deskriptivne i analitičke statistike.

Od metoda deskriptivne statistike korišćene su mere centralne tendencije (aritmetička sredina i medijana), mere varijabiliteta (interval varijacije, standardna devijacija, inerkvartilni opseg), kao i tabelarno i grafičko prikazivanje podataka.

Od metoda analitičke (inferencijalne) statistike korišćenje su parametarski testovi (ANOVA) i neparametarski testovi (Hi-kvadrat test, Mann Whitney U test),

univarijantna i multivarijantna regresija i korelaciona analiza. Statistički značajne vrednosti smatrane su  $p < 0.005$ .

Obrada podataka vršena je pomoću SPSS (Statistical Package for the Social Sciences), verzija 17.0, a tabelarno i grafičko prikazivanje u programu Microsoft Office 2007.

## 4. REZULTATI

### 4.1. ISPITIVANA POPULACIJA I POREĐENJE OSNOVNIH KARAKTERISTIKA MEĐU FENOTIPOVIMA MS

U studiju je uključeno konsektivnih 168 bolesnika sa dijagnozom MS prema revidiranim McDonadolovim kriterijumima. Od ukupnog broja ispitanika, 107 bolesnika (63,7%) je bilo ženskog pola, a 61 bolesnik (36,3%) je pripadao grupi ispitanika muškog pola.

Distribucija ispitanika prema polu prikazana je u Tabeli 1.

**Tabela 1.** Distribucija ispitanika u odnosu na klinički fenotip MS

Fenotip MS	Muški pol N (%)	Ženski pol N (%)
KIS	18 (41,9)	25 (58,1)
RRMS	18 (30,5)	41 (69,5)
SPMS	10 (32,3)	21(67,7)
PPMS	15 (42,9)	20(57,1)

Nije pokazana povezanost između pola ispitanika i fenotipa MS ( $\chi^2 = 2,300$ ,  $p=0,12$ ).

Prosečan uzrast ispitanika u eksperimentalnim grupama prikazan je u Tabeli 2.

**Tabela 2.** Distribucija ispitanika po uzrastu u odnosu na fenotip MS

Fenotip MS	Prosečan uzrast $\pm$ SD	min-max
KIS	31,0 $\pm$ 8,0	21-53
RRMS	38,3 $\pm$ 11,0	19-64
SPMS	46,8 $\pm$ 9,1	31-63
PPMS	46,8 $\pm$ 10,1	28-65

Prosečan uzrast ispitanika sa KIS-om iznosio je 31,0 godina (SD 8,0), sa rasponom 21 do 33 godine. Prosečan uzrast ispitanika sa RRMS iznosio je 38,3 godina (SD 11,0), sa rasponom 19 do 64 godine. Prosečan uzrast ispitanika sa SPMS iznosio je



46,8 godina (SD 9,1), sa rasponom 31 do 63 godine. Prosečan uzrast ispitanika sa PPMS iznosio je 46,8 godina (SD 10,1), sa rasponom 28 do 65 godina.

Ispitanici sa KIS-om se statistički značajno razlikuju u pogledu uzrasta u odnosu na ispitanike sa RRMS ( $p=0,002$ ), SPMS ( $p<0,001$ ) i PPMS ( $p<0,001$ ). Osim toga ispitanici sa RRMS se statistički značajno razlikuju po uzrastu u odnosu na ispitanike sa SPMS ( $p=0,001$ ) i PPMS ( $p<0,001$ ).

Obrazovni nivo ispitanika (u trajanju prema godinama obrazovanja) po grupama prikazan je u Tabeli 3.

**Tabela 3.** Distribucija ispitanika prema obrazovanju u odnosu na fenotip MS

Fenotip MS	Obrazovni nivo (godine) $X \pm SD$	Min – max
KIS	$14,2 \pm 2,0$	8 – 17
RRMS	$14,4 \pm 2,3$	8 – 18
SPMS	$12,9 \pm 2,3$	8 – 17
PPMS	$12,8 \pm 2,6$	4 – 17

Obrazovni nivo određivan je prema broju godina školovanja. Prosečan obrazovni nivo kod ispitanika sa KIS-om iznosio je 14,2 godine (SD 2,0) sa rasponom od 8-17 godina. Prosečan obrazovni nivo kod ispitanika sa RRMS iznosio je 14,4 godina (SD 2,3) sa rasponom od 8-18 godina. Prosečan obrazovni nivo kod ispitanika sa SPMS iznosio je 12,9 godina (SD 2,3) sa rasponom od 8-17 godina. Prosečan obrazovni nivo kod ispitanika sa PPMS iznosio je 12,8 godina (SD 2,6) sa rasponom od 4-17 godina.

Ispitanici sa RRMS su se statistički značajno razlikovali prema nivou obrazovanja u odnosu na ispitanike sa SPMS ( $p=0,027$ ) i PPMS ( $p=0,008$ ).

Deskriptivni statistički parametri za trajanje bolesti u ispitivanim grupama prikazani su u Tabeli 4.

**Tabela 4.** Distribucija ispitanika prema trajanju bolesti u odnosu na fenotip MS

Fenotip MS	Trajanje bolesti (godine) $X \pm sd$	Min – max
KIS	$1,3 \pm 1,6$	0,2 – 6
RRMS	$9,0 \pm 10,3$	1 – 43
SPMS	$18,6 \pm 8,7$	4 – 44
PPMS	$6,2 \pm 5,1$	1 – 22

Prosečna dužina trajanja bolesti kod ispitanika sa KIS-om iznosila je 1,3 godine (SD 1,6), sa rasponom od 0,2 do 6 godina. Prosečna dužina trajanja bolesti kod ispitanika sa RRMS iznosila je 9,0 godina (SD 10,3), sa rasponom od 1 do 43 godine. Prosečna dužina trajanja bolesti kod ispitanika sa SPMS iznosila je 18,6 godina (SD 8,7), sa rasponom od 4 do 44 godine. Prosečna dužina trajanja bolesti kod ispitanika sa PPMS iznosila je 6,2 godine (SD 5,1), sa rasponom od 1 do 22 godine.

Ispitanici sa KIS su se statistički značajno razlikovali prema trajanju bolesti u odnosu na ispitanike sa RRMS ( $p < 0,001$ ), SPMS ( $p < 0,001$ ) i PPMS ( $p = 0,30$ ). Takođe je pokazana statistički značajna razlika između ispitanika sa RRMS i SPMS ( $p < 0,001$ ), kao i ispitanika sa SPMS i PPMS ( $p < 0,001$ ).

Stepen onesposobljenosti ispitanika prikazan EDSS skorom po grupama prikazan je u Tabeli 5.

**Tabela 5.** Distribucija ispitanika prema stepenu onesposobljenosti u odnosu na fenotip MS

Fenotip MS	EDSS (medijana $\pm$ IO*)	Min – max
KIS	1,5 $\pm$ 0,5	0 - 3,0
RRMS	2,0 $\pm$ 1,5	0 - 4,0
SPMS	6,5 $\pm$ 2,0	4,0 - 8,5
PPMS	5,5 $\pm$ 2,5	2,5 - 7,5

\*IO – interkvartilni opseg

Fenotip MS je statistički značajno povezan sa EDSS skorom ( $\chi^2 = 126,031$ ,  $p < 0,001$ ).

Prosečna vrednost EDSS skora kod ispitanika sa KIS-om iznosila je 1,5 (SD 0,5) sa rasponom od 0 do 3,0. Prosečna vrednost EDSS skora kod ispitanika sa RRMS iznosila je 2,0 (SD 1,5) sa rasponom od 0 do 4,0. Prosečna vrednost EDSS skora kod ispitanika sa SPMS iznosila je 6,5 (SD 2,0) sa rasponom od 4,0 do 8,5. Prosečna vrednost EDSS skora kod ispitanika sa PPMS iznosila je 5,5 (SD 2,5) sa rasponom od 2,5 do 7,5.

Postoji statistički značajna razlika u EDSS skorima između ispitanika sa KIS i RRMS (Mann–Whitney U test=612,500,  $p < 0,001$ ).

Postoji statistički značajna razlika u EDSS skorima između ispitanika sa KIS i SPMS (Mann–Whitney U test=0,000,  $p < 0,001$ ).

Postoji statistički značajna razlika u EDSS skorima između ispitanika sa KIS i RRMS (Mann–Whitney U test=1,000,  $p < 0,001$ ).

Postoji statistički značajna razlika u EDSS skorima između ispitanika sa RRMS i SPMS (Mann–Whitney U test=1,500,  $p < 0,001$ ).

Postoji statistički značajna razlika u EDSS skorima između ispitanika sa RRMS i PPMS (Mann–Whitney U test=61,000,  $p < 0,001$ ).

Postoji statistički značajna razlika u EDSS skorima između ispitanika sa SPMS i PPMS (Mann–Whitney U test=338,500,  $p = 0,008$ ).

Distribucija ispitanika prema kategorijama BDI prikazana je na Tabeli 6.

**Tabela 6.** Distribucija ispitanika prema kategorijama BDI u odnosu na fenotip MS

Fenotip MS	BDI ( $X \pm sd$ )	Min – max
KIS	5,4 $\pm$ 4,7	0 – 19
RRMS	6,8 $\pm$ 5,4	0 – 27
SPMS	14,4 $\pm$ 7,5	0 – 33
PPMS	12,9 $\pm$ 8,2	1 – 40

Prosečna vrednost BDI skora kod ispitanika sa KIS-om iznosila je 5,4 (SD 4,7) sa rasponom od 0-19. Prosečna vrednost BDI skora kod ispitanika sa RRMS iznosila je 6,8 (SD 5,4) sa rasponom od 0-27. Prosečna vrednost BDI skora kod ispitanika sa SPMS iznosila je 14,4 (SD 7,5) sa rasponom od 0-33. Prosečna vrednost BDI skora kod ispitanika sa PPMS iznosila je 12,9 (SD 8,2) sa rasponom od 1-40.

Postoji statistički značajna razlika u BDI skoru između ispitanika sa KIS i SPMS (Mann–Whitney U test=213,000;  $p < 0,001$ ).

Postoji statistički značajna razlika u BDI skoru između ispitanika sa KIS i PPMS (Mann–Whitney U test=290,500;  $p < 0,001$ ).

Postoji statistički značajna razlika u BDI skoru između ispitanika sa RRMS i SPMS (Mann–Whitney U test=391,500;  $p < 0,001$ ).

Postoji statistički značajna razlika u BDI skoru između ispitanika sa RRMS i SPMS (Mann–Whitney U test=507,500;  $p < 0,001$ ).

**Tabela 7.** Zbirne demografske i kliničke karakteristike 168 ispitanika sa različitim kliničkim fenotipovima MS

Karakteristike	KIS	RRMS	SPMS	PPMS	Značajnost razlike*
Broj	43	59	31	35	
Pol, ženski/muški,	25/18	41/18	21/10	20/15	
Uzrast (X±SD)	31,0±8,0	38,3±11,0	46,8±9,1	46,8±10,1	1 <sup>†</sup> , 2 <sup>†</sup> , 3 <sup>†</sup>
Obrazovni nivo (X±SD),	14,2±2,0	14,4±2,3	12,9±2,3	12,8±2,6	2 <sup>‡</sup> , 3 <sup>†</sup>
Trajanje bolesti (X±SD)	1,3±1,6	9,0±10,3	18,6±8,7	6,3±5,1	1 <sup>†</sup> , 2 <sup>†</sup> , 3 <sup>‡</sup> , 4 <sup>†</sup> , 6 <sup>†</sup>
EDSS (mediana, IO)	1,5 (0,0-3,0)	2,0 (0,0-4,0)	6,5 (4,0-8,5)	5,5 (2,5-7,5)	1 <sup>†</sup> , 2 <sup>†</sup> , 3 <sup>†</sup> , 4 <sup>†</sup> , 5 <sup>†</sup> , 6 <sup>†</sup>
BDI II scores (X±SD)	5,4±4,7	6,8±5,4	14,4±7,5	9,1±7,3	2 <sup>†</sup> , 3 <sup>†</sup> , 4 <sup>†</sup> , 5 <sup>†</sup>

\* ANOVA za uzrast, obrazovni nivo, i trajanje bolesti i BDI, Mann-Whitney U test za EDDS, Pearson  $\chi^2$  za pol,

<sup>†</sup>p<0.01

<sup>‡</sup>p<0.05

Statistička značajnost: 1:KIS–RRMS, 2:KIS–SPMS, 3:KIS–PPMS, 4:RRMS–SPMS, 5:RRMS–PPMS, 6:SPMS–PPMS.

#### 4.2. ISPITIVANJE ZNAČAJNOSTI RAZLIKE U NEUROPSIHOLOŠKIM KARAKTERISTIKAMA MEĐU FENOTIPOVIMA MS

Prilagođene prosečne vrednosti skorova neuropsiholoških testova BRB baterije i 95% interval poverenja ispitanika sa različitim kliničkim fenotipovima MS nakon korekcije za relevantne demografske faktore, pol i uzrast prikazani su u Tabeli 8.

**Tabela 8.** Prilagođene prosečne vrednosti skorova neuropsiholoških testova i 95% interval poverenja ispitanika sa različitim kliničkim fenotipovima MS nakon korekcije za pol i uzrast

Skor neuropsihološkog testa	KIS, n=43 95%CI	RRMS, n=59 95%CI	SPMS, n=31 95%CI	PPMS, n=35 95%CI	Značajnost razlike
SRT_lts	50,5 (1,5) 47,5-53,5	52,8 (1,2) 50,5-55,1	32,4 (1,7) 29,1-35,7	38,6 (1,6) 35,4-41,8	2†, 3†, 4†, 5†, 6‡
SRT_cltr	42,1 (1,5) 39,1-45,1	44,9 (1,2) 42,5-47,3	23,7 (1,7) 20,3-27,1	30,9 (1,6) 27,7-34,2	2†, 3†, 4†, 5†, 6‡
SPART	21,1 (0,7) 19,7-22,6	21,9 (0,6) 20,7-23,0	14,6 (0,8) 13,0-16,3	16,7 (0,8) 15,1-18,2	2†, 3†, 4†, 5†
SDMT	54,5 (2,1) 50,3-58,7	58,4 (1,7) 55,1-61,6	33,3 (2,4) 28,5-38,0	42,7 (2,3) 38,2-47,1	2†, 3†, 4†, 5†, 6‡
PASAT 3	44,6 (1,8) 41,0-48,2	45,8 (1,4) 43,0-48,6	27,3 (2,0) 23,3-31,3	32,7 (1,9) 28,9-36,5	2†, 3†, 4†, 5†
PASAT 2	29,2 (1,8) 25,6-32,9	32,4 (1,4) 29,6-35,3	16,5 (2,1) 12,4-20,6	17,5 (2,0) 13,6-21,3	2†, 3†, 4†, 5†
SRT_D	8,5 (0,3) 8,0-9,1	8,4 (0,2) 7,9-8,8	5,1 (0,3) 4,4-5,7	6,3 (0,3) 5,7-6,9	2†, 3†, 4†, 5†, 6‡
SPART_D	7,6 (0,3) 7,0-8,2	7,6 (0,2) 7,1-8,1	4,6 (0,4) 3,9-5,3	5,8 (0,3) 5,2-6,5	2†, 3†, 4†, 5†, 6‡
WLG	22,2 (0,8) 20,6-23,8	23,2 (0,6) 22,0-24,5	16,3 (0,9) 14,5-18,1	16,8 (0,9) 15,1-18,5	2†, 3†, 4†, 5†

†p<0.01; ‡p<0.05

Značajnost razlike: 1:KIS–RRMS, 2:KIS–SPMS, 3:KIS–PPMS, 4:RRMS–SPMS, 5:RRMS–PPMS, 6:SPMS–PPMS.

Deskriptivni statistički parametri neuropsiholoških karakteristika ispitivanih grupa prikazani su u Tabelama 9-18 i Grafikonima 1 do 11.

**Tabela 9.** Ispitivanje značajnosti razlike u postignućima u SRT lts među fenotipovima MS

Fenotip MS	Postignuće na SRT lts testu iznad normativnih vrednosti N (%)	Postignuće na SRT lts testu ispod normativnih vrednosti N (%)
KIS	43 (100)	0 (0)
RRMS	58 (98,3)	1 (1,7)
SPMS	11 (35,5)	20 (64,5)
PPMS	21 (60)	14 (40)

SRT\_lts=Selective Reminding Test-Long-Term Storage (Skor dugoročnog skladištenja)

Ispitanici sa različitim fenotipovima MS se statistički značano razlikuju u odnosu na postuguća na SRT lts testu ( $\chi^2 = 68,828$ ,  $p < 0,001$ ).

Postoji statistički značajna razlika u SRT lts skoru između ispitanika sa KIS i SPMS (Mann–Whitney U test=222,000,  $p < 0,001$ ).

Postoji statistički značajna razlika u SRT lts skoru između ispitanika sa KIS i PPMS (Mann–Whitney U test=341,500,  $p < 0,001$ ).

Postoji statistički značajna razlika u SRT lts skoru između ispitanika sa RRMS i SPMS (Mann–Whitney U test=270,000,  $p < 0,001$ ).

Postoji statistički značajna razlika u SRT lts skoru između ispitanika sa RRMS i PPMS (Mann–Whitney U test=427,500  $p < 0,001$ ).

**Tabela 10.** Ispitivanje značajnosti razlike u postignućima u SRT cltr među fenotipovima MS

Fenotip MS	Postignuće na SRT cltr testu iznad normativnih vrednosti N (%)	Postignuće na SRT cltr testu ispod normativnih vrednosti N (%)
KIS	43 (100)	0 (0)
RRMS	58 (98,3)	1 (1,7)
SPMS	9 (29,0)	22 (71,0)
PPMS	20 (57,1)	15 (42,9)

SRT\_cltr = Selective Reminding Test–Consistent Long-Term Retrieval (Skor konzistentnog dugoročnog preuzimanja)

Postoji statistički značajna razlika u SRT cltr skoru između ispitanika sa KIS i SPMS (Mann–Whitney U test=192,000,  $p < 0,001$ ).

Postoji statistički značajna razlika u SRT cltr skoru između ispitanika sa KIS i PPMS (Mann–Whitney U test=429,000,  $p < 0,001$ ).

Postoji statistički značajna razlika u SRT cltr skoru između ispitanika sa RRMS i SPMS (Mann–Whitney U test=200,000,  $p < 0,001$ ).

Postoji statistički značajna razlika u SRT cltr skoru između ispitanika sa RRMS i PPMS (Mann–Whitney U test=517,000,  $p < 0,001$ ).

Postoji statistički značajna razlika u SRT cltr skoru između ispitanika sa SPMS i PPMS (Mann–Whitney U test=389,500  $p = 0,003$ ).



**Tabela 11.** Ispitivanje značajnosti razlike u postignućima u SPART među fenotipovima MS

Fenotip MS	Postignuće na SPART testu iznad normativnih vrednosti N (%)	Postignuće na SPART testu ispod normativnih vrednosti N (%)
KIS	40 (93)	3 (7)
RRMS1	52 (88,1)	7 (11,9)
SPMS	8 (25,8)	23 (74,2)
PPMS	16 (45,7)	19 (54,3)

SPART=Spatial Recall Test (Test prostornog pamćenja)

Postoji statistički značajna razlika u SPART skoru između ispitanika sa KIS i SPMS (Mann–Whitney U test=291,000,  $p<0,001$ ).

Postoji statistički značajna razlika u SPART skoru između ispitanika sa KIS i PPMS (Mann–Whitney U test=409,000,  $p<0,001$ ).

Postoji statistički značajna razlika u SPART skoru između ispitanika sa RRMS i SPMS (Mann–Whitney U test=353,500,  $p<0,001$ ).

Postoji statistički značajna razlika u SPART cltr skoru između ispitanika sa RRMS i PPMS (Mann–Whitney U test=509,500,  $p<0,001$ ).

**Tabela 12.** Ispitivanje značajnosti razlike u postignućima u SDMT među fenotipovima MS

Fenotip MS	Postignuće na SDMT testu iznad normativnih vrednosti N (%)	Postignuće na SDMT testu ispod normativnih vrednosti N (%)
KIS	42 (97,7)	1 (2,3)
RRMS1	53 (89,8)	6 (10,2)
SPMS	8 (25,8)	23 (74,2)
PPMS	16 (45,7)	19 (54,3)

SDMT=Symbol Digit Modalities Test (Test analogije simbola i brojeva)

Postoji statistički značajna razlika u SDMT skoru između ispitanika sa KIS i SPMS (Mann–Whitney U test=120,500,  $p<0,001$ ).

Postoji statistički značajna razlika u SDMT skoru između ispitanika sa KIS i PPMS (Mann–Whitney U test=324,000,  $p<0,001$ ).

Postoji statistički značajna razlika u SDMT skoru između ispitanika sa RRMS i SPMS (Mann–Whitney U test=183,000,  $p<0,001$ ).

Postoji statistički značajna razlika u SDMT skoru između ispitanika sa RRMS i PPMS (Mann–Whitney U test=464,500,  $p<0,001$ ).

Postoji statistički značajna razlika u SDMT skoru između ispitanika sa SPMS i PPMS (Mann–Whitney U test=407,000,  $p=0,012$ ).

**Tabela 13.** Ispitivanje značajnosti razlike u postignućima u PASAT 3 među fenotipovima MS

Fenotip MS	Postignuće na PASAT 3 testu iznad normativnih vrednosti N (%)	Postignuće na PASAT 3 testu ispod normativnih vrednosti N (%)
KIS	42 (97,7)	1 (2,3)
RRMS1	58 (98,3)	1 (1,7)
SPMS	13 (41,9)	18 (58,1)
PPMS	19 (54,3)	16 (45,7)

PASAT 3= Paced-Auditory Serial Addition Test–3 seconds (Test verbalnog serijskog sabiranja- 3 sekunde)

Postoji statistički značajna razlika u PASAT 3 skoru između ispitanika sa KIS i SPMS (Mann–Whitney U test=200,500,  $p<0,001$ ).

Postoji statistički značajna razlika u PASAT 3 skoru između ispitanika sa KIS i PPMS (Mann–Whitney U test=363,000,  $p<0,001$ ).

Postoji statistički značajna razlika u s PASAT 3 skoru između ispitanika sa RRMS i SPMS (Mann–Whitney U test=318,000,  $p<0,001$ ).

Postoji statistički značajna razlika u PASAT 3 skoru između ispitanika sa RRMS i PPMS (Mann–Whitney U test=546,500,  $p<0,001$ ).

**Tabela 14.** Ispitivanje značajnosti razlike u postignućima u PASAT 2 među fenotipovima MS

Fenotip MS	Postignuće na PASAT 2 testu iznad normativnih vrednosti N (%)	Postignuće na PASAT 2 testu ispod normativnih vrednosti N (%)
KIS	14 (32,6)	29 (67,4)
RRMS1	30 (50,8)	29 (49,2)
SPMS	2 (6,5)	29 (93,5)
PPMS	2 (5,7)	33 (94,3)

PASAT 2= Paced-Auditory Serial Addition Test–2 seconds (Test verbalnog serijskog sabiranja- 2 sekunde)

Postoji statistički značajna razlika u PASAT 2 skoru između ispitanika sa KIS i SPMS (Mann–Whitney U test=548,500, p=0,029).

Postoji statistički značajna razlika u PASAT 2 skoru između ispitanika sa KIS i PPMS (Mann–Whitney U test=595,000, p=0,004).

Postoji statistički značajna razlika u PASAT 2 skoru između ispitanika sa RRMS i PPMS (Mann–Whitney U test=892,500, p=0,023).

**Tabela 15.** Ispitivanje značajnosti razlike u postignućima u SRT D među fenotipovima MS

Fenotip MS	Postignuće na SRT D testu iznad normativnih vrednosti N (%)	Postignuće na SRT D testu ispod normativnih vrednosti N (%)
KIS	40 (93,0)	3 (7,0)
RRMS	52 (88,1)	7 (11,9)
SPMS	5 (16,1)	26 (83,9)
PPMS	15 (42,9)	20 (57,1)

SRT\_D=Selective Reminding Test–Delayed Recall (Skor odloženog prisećanja)

Postoji statistički značajna razlika u SRT D skoru između ispitanika sa KIS i SPMS (Mann–Whitney U test=285,000,  $p<0,001$ ).

Postoji statistički značajna razlika u SRT D skoru između ispitanika sa KIS i PPMS (Mann–Whitney U test=383,500,  $p<0,001$ ).

Postoji statistički značajna razlika u SRT D skoru između ispitanika sa RRMS i SPMS (Mann–Whitney U test=463,500,  $p<0,001$ ).

Postoji statistički značajna razlika u SRT D skoru između ispitanika sa RRMS i PPMS (Mann–Whitney U test=608,000,  $p<0,001$ ).

**Tabela 16.** Ispitivanje značajnosti razlike u postignućima u SPART D među fenotipovima MS

Fenotip MS	Postignuće na SPART D testu iznad normativnih vrednosti N (%)	Postignuće na SPART D testu ispod normativnih vrednosti N (%)
KIS	39 (90,7)	4 (9,3)
RRMS	50 (84,7)	9 (15,3)
SPMS	8 (25,8)	23 (74,2)
PPMS	15 (42,9)	20 (57,1)

SPART\_D= Spatial Recall Test–Delayed Recall (Test prostornogprisećanja)

Postoji statistički značajna razlika u SPART D skoru između ispitanika sa KIS i SPMS (Mann–Whitney U test=269,500,  $p<0,001$ ).

Postoji statistički značajna razlika u SPART D skoru između ispitanika sa KIS i PPMS (Mann–Whitney U test=473,500,  $p<0,001$ ).

Postoji statistički značajna razlika u SPART D skoru između ispitanika sa RRMS i SPMS (Mann–Whitney U test=401,500,  $p<0,001$ ).

Postoji statistički značajna razlika u SPART D skoru između ispitanika sa RRMS i PPMS (Mann–Whitney U test=685,500,  $p=0,002$ ).

Postoji statistički značajna razlika u SPART D skoru između ispitanika sa SPMS i PPMS (Mann–Whitney U test=420,500,  $p=0,012$ ).

**Tabela 17.** Ispitivanje značajnosti razlike u postignućima WLG u među fenotipovima MS

Fenotip MS	Postignuće na WLG testu iznad normativnih vrednosti N (%)	Postignuće na WLG testu ispod normativnih vrednosti N (%)
KIS	25 (58,1)	18 (41,9)
RRMS	38 (64,4)	21 (35,6)
SPMS	6 (19,4)	25 (80,6)
PPMS	7 (20,0)	28 (80,0)

WLG=Word List Generation (Generisanje liste reči)

Postoji statistički značajna razlika u WLG skoru između ispitanika sa KIS i SPMS (Mann–Whitney U test=573,500,  $p=0,031$ ).

Postoji statistički značajna razlika u WLG skoru između ispitanika sa KIS i PPMS (Mann–Whitney U test=647,500,  $p=0,022$ ).

Postoji statistički značajna razlika u WLG skoru između ispitanika sa RRMS i SPMS (Mann–Whitney U test=744,000,  $p=0,011$ ).

Postoji statistički značajna razlika u WLG skoru između ispitanika sa RRMS i PPMS (Mann–Whitney U test=840,000,  $p=0,007$ ).

**Tabela 18.** Deskripcija kognitivno očuvanih i kognitivno oštećenih ispitanika prema fenotipovima MS

Fenotip MS	Kognitivno očuvani N (%)	Kognitivno oštećeni N (%)
KIS	25 (58,1)	18 (47,9)
RRMS	38 (64,4)	21 (35,6)
SPMS	1 (3,2)	30 (96,8)
PPMS	5 (14,3)	30 (85,7)

Distribucija kognitivno očuvanih i oštećenih:

KIS –SPMS Mann–Whitney U test=300,500,  $p<0,001$

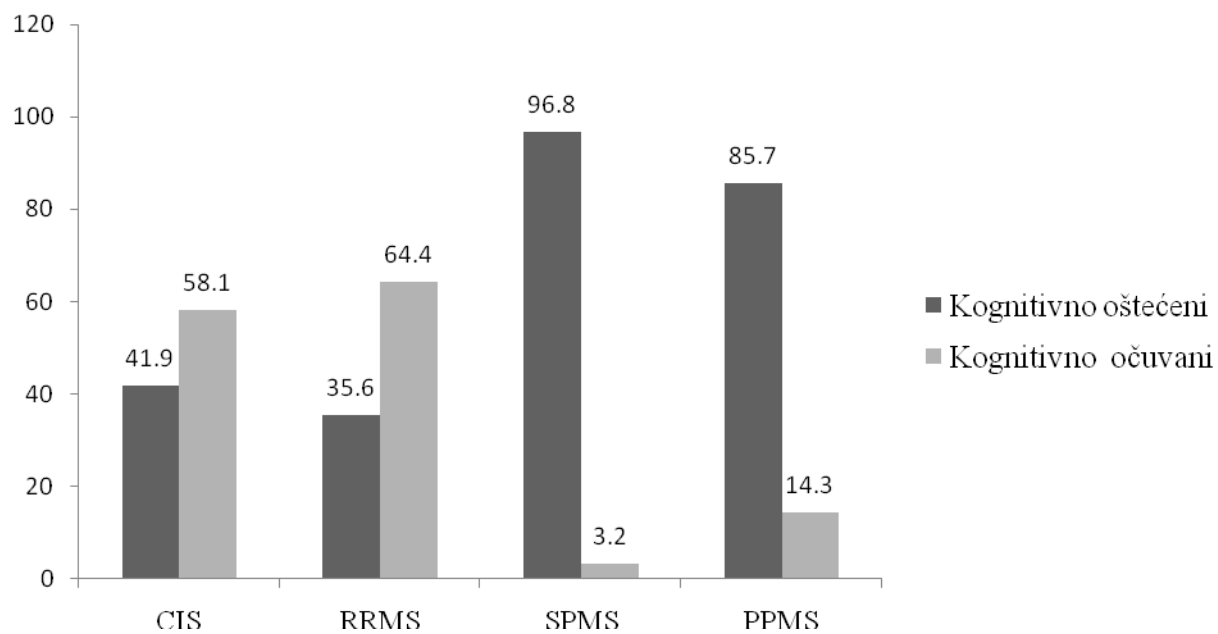
KIS – PPMS Mann–Whitney U test=422,500,  $p<0,001$

RRMS – SPMS Mann–Whitney U test=355,000,  $p<0,001$

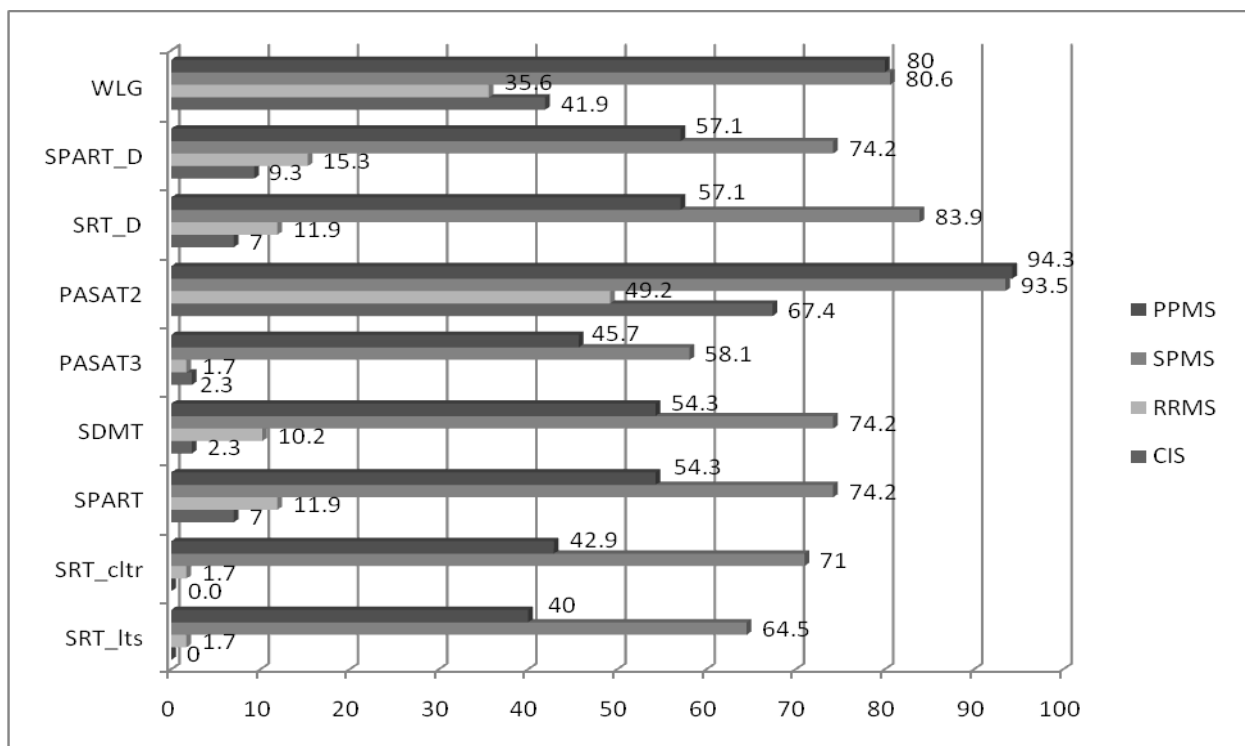
RRMS – PPMS Mann–Whitney U test=515,000,  $p<0,001$



**Grafikon 1.** Procenat kognitivno očuvanih i kognitivno oštećenih ispitanika sa različitim kliničkim fenotipovima MS

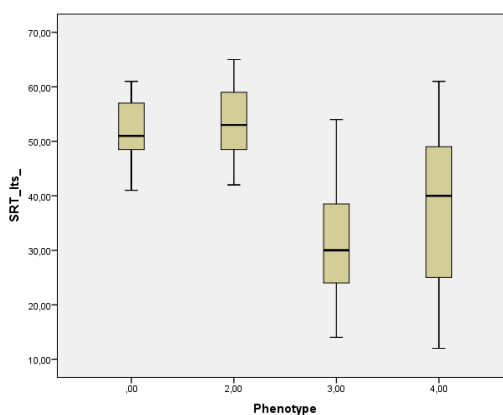


**Grafikon 2.** Procenat ispitanika sa različitim fenotipom MS sa lošim postignućima za svaki neuropsihološki test



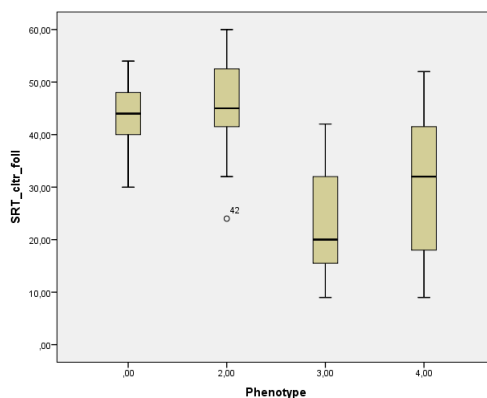
Procenat MS ispitanika

**Grafikon 3.** Deskriptivni statistički parametri nalaza SRT lts testa kod ispitanika sa različitim fenotipovima MS.

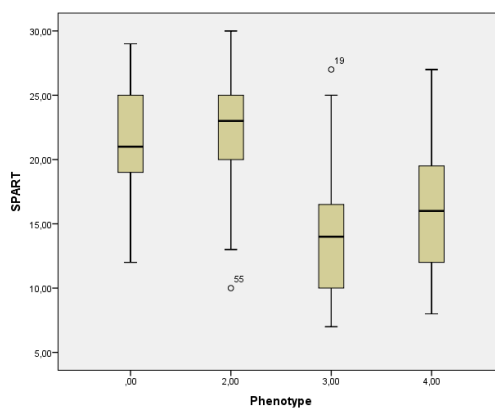


0=KIS 2=RRMS 3=SPMS 4=PPMS

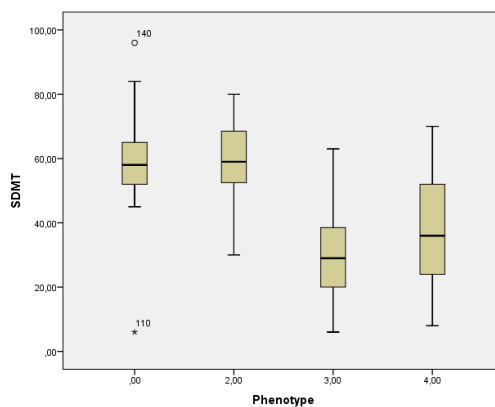
**Grafikon 4.** Deskriptivni statistički parametri nalaza SRT cltr testa kod ispitanika sa različitim fenotipovima MS.



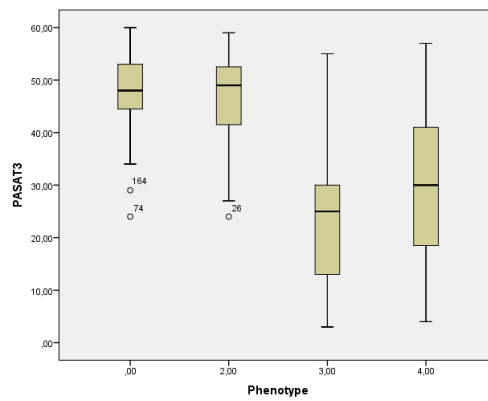
**Grafikon 5.** Deskriptivni statistički parametri nalaza SPART testa kod ispitanika sa različitim fenotipovima MS.



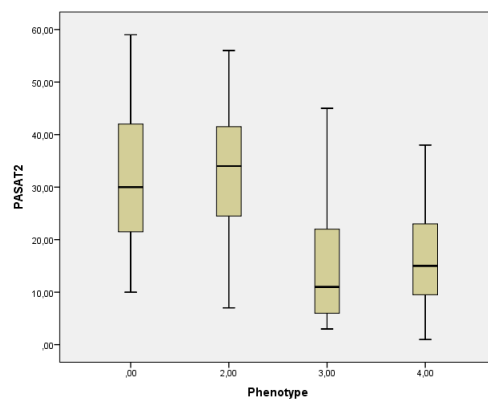
**Grafikon 6.** Deskriptivni statistički parametri nalaza SDMT testa kod ispitanika sa različitim fenotipovima MS.



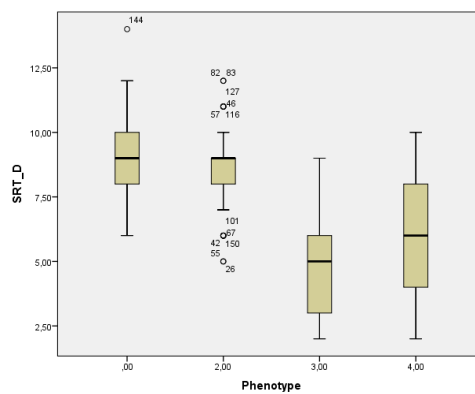
**Grafikon 7.** Deskriptivni statistički parametri nalaza PASAT 3 testa kod ispitanika sa različitim fenotipovima MS.



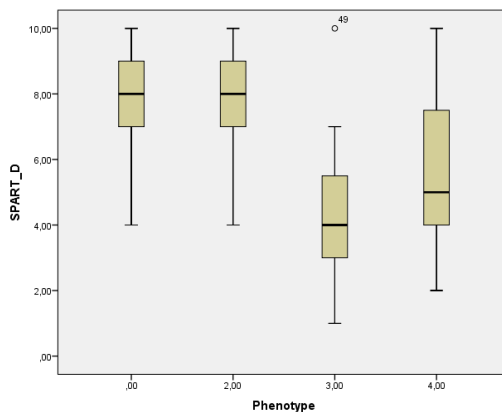
**Grafikon 8.** Deskriptivni statistički parametri nalaza PASAT 2 testa kod ispitanika sa različitim fenotipovima MS.



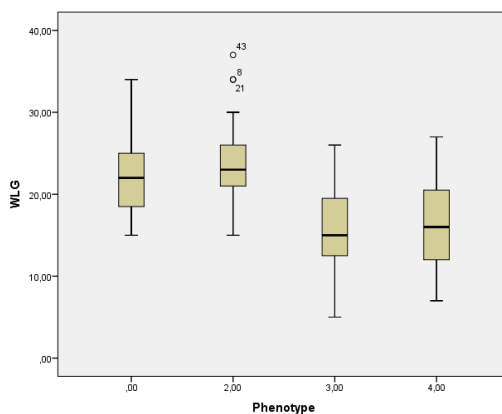
**Grafikon 9.** Deskriptivni statistički parametri nalaza SRT D testa kod ispitanika sa različitim fenotipovima MS.



**Grafikon 10.** Deskriptivni statistički parametri nalaza SPAT D testa kod ispitanika sa različitim fenotipovima MS.



**Grafikon 11.** Deskriptivni statistički parametri nalaza WLG testa kod ispitanika sa različitim fenotipovima MS.



#### **4.3. ISPITIVANJE POVEZANOSTI NALAZA NEUROPSIHOLOŠKIH TESTOVA SA DEMOGRAFSKIM KARAKTERISTIKAMA KOD ISPITANIKA SA MS**

Postoji statistički visoko značajna korelacija postignuća na svim neuropsihološkim testovima BRB baterije (SRT lts, SRT cltr, SPART, SDMT, PASAT3, PASAT2, SRT D, SPART D, WLG) sa nižim vrednostima EDSS ( $p < 0,001$ ).

Postoji statistički visoko značajna korelacija postignuća na svim neuropsihološkim testovima BRB baterije (SRT lts, SRT cltr, SPART, SDMT, PASAT3, PASAT2, SRT D, SPART D, WLG) sa nižim vrednostima BDI (  $p < 0,001$ ).

Postoji statistički visoko značajna korelacija postignuća na svim neuropsihološkim testovima BRB baterije (SRT lts, SRT cltr, SPART, SDMT, PASAT3, PASAT2, SRT D, SPART D, WLG) sa kraćim trajanjem bolesti (  $p < 0,001$ ).

Rezultati povezanosti postignuća na neuropsihološkim testovima BRB baterije sa demografskim karakteristikama prikazani su u Tabeli 19.

**Tabela 19.** Korelaciona analiza postignuća na neuropsihološkim testovima BRB sa demografskim karakteristikama ispitanika sa MS

		SRT_lts	SRT_cltr	SPART	SDMT	PASAT 3	PASAT 2	SRT_D	SPART_D	WLG
Trajanje bolesti	r*	-,355	-,382	-,417	-,490	-,428	-,282	-,457	-,447	-,209
	p	<,001	<,001	<,001	<,001	<,001	<,001	<,001	<,001	,007
EDSS	$\rho^{**}$	-,537	-,519	-,523	-,590	-,556	-,482	-,575	-,532	-,483
	p	<,001	<,001	<,001	<,001	<,001	<,001	<,001	,001	,001
BDI	r*	-,447	-,406	-,433	-,428	-,548	-,441	-,509	-,426	-,497
	p	<,001	<,001	<,001	<,001	<,001	<,001	<,001	<,001	<,001

\*Pearson's correlation coefficient (Pirsonov koeficijent korelacije); \*Spearman's correlation coefficient (Spirmanov koeficijent korelacije)

**4.4. PROCENA MEĐUSOBNE POVEZANOSTI SKOROVA  
RAZLIČITIH NEUROPSIHOLOŠKIH TESTOVA BRB BATERIJE  
KOD ISPITANIKA SA MS**

Prikaz međusobne povezanosti skorova različitih neuropsiholoških testova prikatan je u Tabeli 20.

**Tabela 20.** Korelaciona analiza neuropsiholoških testova BRB

		SRT lts	SRT cltr	SPART	SDMT	PASAT3	PASAT2	SRT D	SPART D	WLG
SRT lts	r*	1,000	0,944	0,741	0,785	0,724	0,718	0,891	0,744	0,681
	p		<,001	<,001	<,001	<,001	<,001	<,001	<,001	<,001
SRT cltr	r*	0,944	1,000	0,709	0,763	0,706	0,696	0,823	0,697	0,657
	p	<,001		<,001	<,001	<,001	<,001	<,001	<,001	<,001
SPART	r*	0,741	0,709	1,000	0,733	0,658	0,649	0,764	0,830	0,615
	p	<,001	<,001		<,001	<,001	<,001	<,001	<,001	<,001
SDMT	r*	0,785	0,763	0,733	1,000	0,733	0,728	0,753	0,729	0,663
	p	<,001	<,001	<,001		<,001	<,001	<,001	<,001	<,001
PASAT3	r*	0,724	0,706	0,658	0,733	1,000	0,863	0,729	0,708	0,609
	p	<,001	<,001	<,001	<,001		<,001	<,001	<,001	<,001
PASAT2	r*	0,718	0,696	0,649	0,728	0,863	1,000	0,702	0,664	0,618
	p	<,001	<,001	<,001	<,001	<,001		<,001	<,001	<,001
SRT D	r*	0,891	0,823	0,764	0,753	0,729	0,702	1,000	0,761	0,673
	p	<,001	<,001	<,001	<,001	<,001	<,001		<,001	<,001
SPART D	r*	0,744	0,697	0,830	0,729	0,708	0,664	0,761	1,000	0,629
	p	<,001	<,001	<,001	<,001	<,001	<,001	<,001		<,001
WLG	r*	0,681	0,657	0,615	0,663	0,609	0,618	0,673	0,629	1,000
	p	<,001	<,001	<,001	<,001	<,001	<,001	<,001	<,001	

\*Spearman's correlation coefficient (Spirmanov koeficijent korelacije)

Postoji statistički značajna međusobna povezanost postignuća na svim neuropsihološkim testovima BRB kod ispitanika sa MS.

#### 4.5. IZRAČUNAVANJE NORMATIVNIH VREDNOSTI ZA VST KOD ISPITANIKA SA MS U SRPSKOJ POPULACIJI I KORELACIJA SA DEMOGRAFSKIM KARATKTERISTIKAMA

**Tabela 21.** Multivarijantna regresiona analiza sa vremenom za VST kao zavisnom varijablom i uzrastom i obrazovanjem kao nezavisnom varijablom

	Uzrast		Obrazovni nivo	
	Beta koeficijent	R <sup>2</sup>	Beta koeficijent	R <sup>2</sup>
Test Tačke	0,189	0,17**	-0,834	0,14**
Test Reči	0,285	0,22**	-0,978	0,11**
Test Boje	0,332	0,16**	-1,460	0,13**
Test Reči/Test Tačke	0,004	0,01**	-0,001	0,01
Test Boje/Test Tačke	0,002	0,01	-0,012	0,01

\*\*p<0.001

Postoji statistički značajna povezanost između uzrasta i vremena potrebnog da se uradi Test Tačke, Test Reči i Test Boje ( $r_{\text{Dot}}=0.474$ ,  $r_{\text{Word}}=0.489$ ,  $r_{\text{Color}}=0.417$ , all  $p<0.001$ ).

Takođe, pokazana je statistički značajna povezanost između uzrasta i odnosa vremena potrebnog za Test Reči podeljenog sa vremenom potrebnim za Test Tačke ( $r=0.252$ ,  $p=0.001$ ).

Pokazana je statistički značajna negativna korelacija između obrazovnog nivoa i vremena potrebnog za Test Tačke, Test Reči i Test Boje ( $r_{\text{Dot}}=-0.374$ ,  $r_{\text{Word}}=-0.364$ ,  $r_{\text{Color}}=-0.375$ , all  $p<0.001$ ).

Nije pokazana korelacija između obrazovnog nivoa i vremena potrebnog za Test Reči podeljenog sa vremenom potrebnim za Test Tačke.

Nije pokazana statistički značajna razlika u skorovima VST između ispitanika muškog i ženskog pola.

Demografske karakteristike ispitanika sa različitim kliničkim fenotipovima prikazane su u Tabeli 22.



**Tabela 22.** Demografske karakteristike 168 ispitanika sa kliničkim fenotipovima MS i 100 kontrolnih zdravih ispitanika

Karakteistike	Controls	CIS	RRMS	SPMS	PPMS
Broj	100	43	59	31	35
Pol, ženski/muški, broj	34/66	25/18	41/18	21/10	20/15
Godine ( $X \pm SD$ ),	42,2 $\pm$ 11,0	31,0 $\pm$ 8,0	38,3 $\pm$ 11,0	46,8 $\pm$ 9,1	46,8 $\pm$ 10,1
Obrazovni nivo ( $X \pm SD$ ),	13,8 $\pm$ 2,9	14,2 $\pm$ 2,0	14,4 $\pm$ 2,3	12,9 $\pm$ 2,3	12,8 $\pm$ 2,6

Postignuća na VST kod ispitanika sa MS i u kontrolnoj grupi zdravih ispitanika prikazana su u Tabeli 23.

**Tabela 23.** Postignuća na VST kod ispitanika sa MS i u kontrolnoj grupi zdravih ispitanika

	Kontrolna grupa zdravih ispitanika (n=100) X ±sd	Grupa ispitanika sa MS (n=168) X ±sd	Z	p
Test Tačke				
- Vreme	11,5±1,5 (8,5-15,7)	14,9±5,3 (7,7-35,3)	-6,77	<0,001
- Greške	0,01±0,1 (0,0-1,0)	0,2±0,4 (0,0-1,0)	-5,00	<0,001
Test Reči				
- Vreme	13,8±2,5 (8,5-19,6)	18,2±7,0 (8,2-45,2)	-5,65	<0,001
- Greške	0	0,3±0,4 (0,0-1,0)	-5,74	<0,001
Test Boje				
- Vreme	23,3±5,0 (14,1-34,3)	26,1±9,6 (9,6-66,7)	-1,63	0,104
- Greške	0,02±0,1 (0,0-1,0)	0,64±0,8 (0,0-2,0)	-7,34	<0,001
Test Reči/Test Tačke				
-Vreme	1,2±0,1 (1,0-1,5)	1,2±0,28 (0,9-2,1)	-0,15	0,884
Test Boje/Test Tačke				
- Vreme	2,0±0,3 (1,3-2,7)	1,8±0,3 (1,2-3,1)	-6,10	<0,001

Pokazano je postojanje usporene obrade informacija i veći broj grešaka u svim VST testovima kod bolesnika sa MS u odnosu na kontrolnu grupu zdravih ispitanika ( $p<0,001$ ).

Pokazana je statistički značajna razlika u Skoru interference kod ispitanika sa MS u odnosu na kontrolnu grupu zdravih ispitanika ( $p<0,001$ ). Skor interference kod ispitanika sa MS je bio značajno niži u odnosu na kontrolnu grupu ispitanika.

Nije postojala razlika u odnosu vremena potrebnog za Test Reči podeljenog sa vremenom potrebnim za Test Tačke ( $p<0,001$ ).

Prosečne vrednosti skorova VST ispitanika sa različitim kliničkim fenotipovima MS i kontrolne grupe zdravih ispitanika prikazane su u Tabeli 24.

**Tabela 24.** Poređenje skorova VST između ispitanika različitih kliničkih fenotipova MS i kontrolne grupe zdravih ispitanika

	Kontrolna grupa zdravih ispitanika (n=100) X ±sd	KIS (n=43) X ±sd	RRMS (n=59) X ±sd	SPMS (n=31) X ±sd	PPMS (n=35) X ±sd
Test Tačke - Vreme - Greške	11,5±1,5 (8,5-15,7) 0,01±0,1 (0,0-1,0)	12,1±1,8 (8,1-15,9) 0,5±0,5 (0,0-1,0)**	12,8±2,3 (8,7-20,1)** 0,3±0,4 (0,0-1,0)**	20,3±6,5 (10,3-35,3)** 0,03±0,2 (0,0-1,0)	17,0±6,0 (7,7-35,1)** 0,1±0,3 (0,0-1,0)**
Test Reči - Vreme - Greške	13,8±2,5 (8,5-19,6) 0	14,5±3,5 (8,4-25,7) 0	15,7±4,3 (9,4-28,2)** 0	25,5±8,3 (13,9-45,2)** 0	20,6±7,2 (8,2-38,5)** 0
Test Boje - Vreme - Greške	23,3±5,0 (14,1-34,3) 0,02±0,1 (0,0-1,0)	21,7±5,7 (13,3-34,8) 1,0±0,8 (0,0-2,0)**	22,8±6,4 (12,9-38,0) 0,02±0,1 (0,0-2,0)**	36,1±11,8 (18-66,7)** 0,1±0,3 (0,0-1,0)**	28,5±9,0 (9,6-46,9)** 0,4±0,7 (0,0-2,0)**
Test Reči/ Test Tačke -Vreme	1,2±0,1 (1,0-1,5)	1,2±0,2 (1,0-1,8)	1,2±0,2 (0,9-2,1)	1,3±0,2 (1,0-1,8)	1,2±0,1 (1,0-1,6)
Test Boje/ Test Tačke - Vreme	2,0±0,3 (1,3-2,7)	1,8±0,4 (1,2-2,9)**	1,8±0,4 (1,2-2,7)**	1,8±0,3 (1,2-2,5)**	1,7±0,3 (1,2-3,1)**

\*\*p<0.001

Ne postoji statistički značajna razlika u skorovima u VST testa između ispitanika sa KIS-om i kontrolne grupe zdravih ispitanika (p<0,001). Skorovi na VST testu kod ispitanika sa MS su bili značajno niži u odnosu na skorove VST u kontrolnoj grupi zdravih ispitanika (p<0,001).

## 5. DISKUSIJA

U prvom delu našeg istraživanja ispitivali smo postojanje razlika u kognitivnom statusu kod bolesnika sa različitim kliničkim fenotipovima MS u poređenju sa normativnim vrednostima za srpsku populaciju. Dobijeni rezultati su u skladu sa rezultatima dosadašnjih ispitivanja (211-216). U prethodnim studijama je pokazano da je prevalencija kognitivnih oštećenja visoka kod bolesnika sa MS i kreće se u rasponu od 43% do 72% (73,89,96,217). Procenat kognitivno oštećenih bolesnika sa MS u našoj ukupnoj MS kohorti je 58,9%. Prevalencija varira uglavnom u zavisnosti od ispitivane populacije i metoda kojima se definiše kognitivno oštećenje (73,95,96). U ovoj studiji, kognitivni status je procenjivan BRB-N baterijom neuropsiholoških testova, koja predstavlja jedan od najčešće korišćenih baterija uz MACFIMS (218,219). Međutim, njihova primena u svakodnevnoj kliničkoj praksi je ograničena zbog činjenice da ove baterije zahtevaju dosta vremena za primenu i takođe zahtevaju specijalističku obuku.

Zbog toga, tokom poslednje decenije, došlo je do sve većeg interesovanja za kreiranje kratke baterije za procenu kognitivnog statusa koji će biti primenjivan u rutinskoj kliničkoj proceni bolesnika. Tako je nedavno razvijena nova kratka baterija testova BICAMS i međunarodna validacija se sada obavlja širom sveta (103,104).

Kognitivna disfunkcija je već analizirana u vezi sa različitim kliničkim fenotipovima MS, ali rezultati su delom nekonzistentni. U većini ovih studija je pokazano da pacijenti sa progresivnim tokom bolesti pokazuju izraženije kognitivno oštećenje od onih sa RRMS (52,71,72,89,214). Ovakvi rezultati su u skladu sa nalazima u našoj studiji koja obuhvata profil kognitivnog statusa kod osoba sa četiri klinička fenotipa MS. U našoj studiji, bolesnici sa PPMS i SPMS su više kognitivno oštećeni od bolesnika sa KIS-om i RRMS prema svim skorovima iz BRB-N. Treba naglasiti da se u ovoj studiji bolesnici sa PPMS i SPMS grupi ne razlikuju značajno osim u određenim zadacima BRB-N. Bolesnici sa SPMS su imali znatno niža postignuća nego bolesnici sa PPMS na sledećim zadacima: SRT\_lts, SRT\_cltr, SDMT, SRT\_D, SPART\_D.

Osim toga, u skladu sa ovim nalazima, u dve studije, lošija postignuća su detektovana kod bolesnika sa PPMS odnosu na RRMS (216,220).

Generalno, kognitivni deficit je najizraženiji kod SPMS bolesnika, zatim PPMS i konačno RRMS bolesnika (221). U studijama u kojima je poređeno kognitivno

postignuće kod bolesnika sa PPMS i SPMS, pokazano je postojanje razlike u kognitivnom statusu između ove dve grupe, u korist PPMS (214,215). Rezultati ovih studija su pokazali da se bolesnici sa različitim fenotipovima MS razlikuju i u kliničkoj slici i u kognitivnom funkcionisanju. Razlike se odnose i na težinu kognitivnog deficita i na tip kognitivnog oštećenja. Međutim, mora se napomenuti da su nedavno Rosti-Otjarvi i sar. pokazali da bolesnici sa PPMS bili više kognitivno oštećeni nego bolesnici sa SPMS, nasuprot svim prethodno navedenim rezultatima (220). BRB - N baterija je dovoljno senzitivna da detektuje kognitivni poremećaj kod MS bolesnika, ali i razlike u kognitivnom funkcionisanju kod različitih MS fenotipova. Postavlja se pitanje da li se heterogenost rezultata u postignućima na kognitivnim testovima može objasniti razlikama u pogledu brzine obrade informacija i radne memorije. Iako evidentna u svim MS fenotipovima, brzina obrade informacija je najizraženija u progresivim formama bolesti, pre svega SPMS. U našoj studiji, kao i u brojnim prethodnim, pokazano je da je usporena obrada informacija glavna karakteristika kognitivnog oštećenja kod bolesnika sa MS (105,106,108).

Kognitivni domeni uglavnom pogođeni u MS su pamćenje, pažnja, brzina obrade informacija, egzekutivne i vizuospacijalne funkcije (73,74). Obrazac kognitivne disfunkcije kod pacijenata sa KIS je sličan, iako su verbalno učenje i pamćenje relativno očuvani (215).

Prevalencija kognitivnog oštećenja KIS bolesnika varira u rasponu od 25% do 57% (46,227). U našoj studiji, u skladu sa ovim nalazima, procenat kognitivno oštećenih KIS bolesnika je 41,9%.

Do sada, odnos između trajanja bolesti, stepena onesposobljenosti, merenog EDSS skorom i neuropsiholoških testova, je nekonzistentan (95). Sepulcre i sar. su pokazali umerenu korelaciju između svih kognitivnih testova BRB-N, osim za VLG test, i EDSS kod MS bolesnika (89). U našoj studiji, statistički visoko značajna korelacija ( $p < 0,01$ ) pokazana je između EDSS i svih rezultata neuropsiholoških testova BRB-N, a najjača korelacija je pokazana sa SDMT ( $r = -0.590$ ,  $p < 0,01$ ), što ukazuje na bolje kognitivno funkcionisanje kod bolesnika sa nižim stepenom onesposobljenosti. Vrlo slični rezultati su pokazali za dužinu trajanja bolesti, ukazujući na lošije kognitivno funkcionisanje kod bolesnika sa dužim trajanjem bolesti u svim BRB-N testovima. Opet, najjača korelacija pokazana je za SDMT ( $r = -0.490$ ,  $p < 0,01$ ). U

pogledu odnosa neuropsiholoških nalaza i stepena onesposobljenosti, značajna razlika zabeležena je u samo jednom od devet testova u BRB-N. Bolesnici sa niskim stepenom onesposobljenosti imali su najbolja postignuća u poređenju sa bolesnicima sa srednjim i visokim stepenom onesposobljenosti samo u SDMT.

Povezanost depresije u MS i kognitivnih oštećenja još uvek nije jasna, ali je opšte prihvaćeno da depresija može uticati na mnoge aspekte kognitivnog funkcionisanja (73,171,172). U našoj studiji, statistički visoko značajna korelacija ( $p < 0,01$ ) pokazana je između svih skorova testova BRB-N i skorova BDI u celokupnoj MS kohorti.

Glavna poenta našeg istraživanja leži u činjenici da smo rezultate u našoj MS kohorti poredili sa srpskim normativnim podacima (205). Međutim, postoji nekoliko ograničenja ove studije koje treba navesti. Ova studija je studija preseka. Poželjna je longitudinalna studija koja bi mogla da prati evoluciju kognitivnih oštećenja tokom bolesti. Osim toga, MR mozga nije rađena paralelno sa neuropsihološkim testiranjem. Opšte je prihvaćeno da postoji povezanost između neuroinflamacije, lokalizacije i obima hiperintenznih lezija na T2 sekvencama i hipointenznih lezija na T1 sekvencama i globalnog neuropsihološkog funkcionisanja, kao i postignuća na pojedinačnim neuropsihološkim testovima (183). Konačno, takođe je dobro poznato da zamor, jedan od najčešćih simptoma bolesti, može negativno uticati na kogniciju, a nismo uzeli u obzir njegov uticaj (74,177,178).

Da bi bolje objasnili kognitivno oštećenje u MS, mnoge MR varijable su analizirane i pokazana je povezanost sa kognitivnim oštećenjem. MR pokazatelji oštećenja sive i bele mase mozga kod bolesnika sa MS su unapredili sposobnost da se predvidi kognitivni deficit kod bolesnika sa MS, a nedavno je pokazano da veći maksimalni volumen mozga (moždana rezerva) štiti od pada kognitivne efikasnosti (152-155). Osim toga, pokazano je da veće intelektualno obogaćivanje štiti od pada kognitivne efikasnosti i propadanja memorijskih funkcija (156-158). Stoga, kognitivnu rezerva treba analizirati u budućim studijama za poboljšanje predviđanja potencijalnog kognitivnog propadanja kod bolesnika sa MS.

Drugi deo istraživanja se odnosi na dobijanje normativnih vrednosti za VST u srpskoj populaciji i analizu postignuća na ovom testu kod bolesnika sa različitim kliničkim fenotipovima MS.

VST je tipičan zadatak koji zahteva inhibiciju (201). Inhibitorna kontrola pažnje (kontrola interferencije) predstavlja namerno, kontrolisano suzbijanje dominantnih odgovora (121,122). Poremećaj kontrole interferencije dovodi do automatskog odgovora uslovljenog stimulusom (121,122).

Pokzano je da loša postignuća MS bolesnika na Stroop testu obuhvataju probleme sa brzinom obrade informacija i poremećajem selektivne pažnje (135,222,223). Denney i sar. utvrdili da su teškoće koje MS bolesnici imaju prilikom izvođenja Stroop testa i uzrokovani usporenom obradom informacija, a ne poremećajem inhibitorne kontrole (223). U ovoj studiji, nije pokazana nikakva razlika između MS bolesnika i kontrolne grupe zdravih ispitanika vezi sa zadacima kontrole interferencije. Ovakvi rezultati su u skladu sa nalazima u našoj studiji, u kojoj smo pokazali da su MS bolesnici bili sporiji u odgovoru na svim podzadacima, iako nisu pokazali teškoće u zadacima kontrole interferencije. Dobriakova i sar. su pokazali je da MS bolesnici bili sporiji u odnosu na kontrolnu grupu zdravih ispitanika u obavljanju Stroop zadataka i imali su veći broj grešaka, a pokazan je i poremećaj kontrole interferencije (224). Saznanja u ovoj studiji pokazuju da u zavisnosti od fenotipa, bolesnici sa MS koriste različite strategije kada su u pitanju visoki zahtevi kognitivne kontrole.

Za razliku od naših nalaza, u istraživanju Tiburski i sar. kod bolesnika sa RRMS, kognitivni poremećaji su otkriveni u više domena, uključujući koncentraciju, efikasnost selektivne pažnje i inhibiciju (225). Naši RRMS pacijenti su sporiji nego kontrolna grupa zdravih ispitanika na Testu Tačke i Testu Reči (oba  $p < 0,001$ ), a razlika u postignućima nije nađena u Testu Boje. Osim toga, odnos Skor interferencije kod RRMS bolesnika bio je znatno niži nego u kontrolnoj grupi ( $p < 0,001$ ), dok nije bilo razlike u odnosu Test Reči/ Test Tačke. Nalazi u našoj studiji ukazuju da je usporena obrada podataka od značaja za loša postignuća na VST, a ne poremećaj inhibitorne kontrole.

U skladu sa nalazima prethodnih navedenih studija (225), naši MS bolesnici sa progresivnim oblicima bolesti su imali najgori učinak.

Cerezo Garcia et al. su evaluirali EF u MS prema različitim neuropsihološkim testovima (123). Oni su pokazali da su najznačajniji deficiti nađeni u Trail Making Testu, Stroop testu i nekim skorovima WCST i da bolesnici sa najlošijim rezultatima bili su oni sa progresivnim oblicima i visokim stepenom onesposobljenosti.

VST, kratka verzija Stroop testa je važan instrument u proceni kognitivnog oštećenja kod bolesnika sa MS. Glavna snaga našeg istraživanja je u pružanju normativnih podataka za ovaj test u srpskoj populaciji i poređenje postignuća MS bolesnika sa normativnim podacima. Međutim, njegova ograničenja leže u činjenici da je ovo studija preseka i da MR mozga nije rađena uporedno sa uporedo sa neuropsihološkim testiranjem u ovoj kohorti.

U zaključku, normativnu podaci korigovani za starost i nivo obrazovaja su dostupni za kliničku praksu i istraživanja. Osim toga, naša studija pokazuje da lošija postignuća na VST kod MS bolesnika ukazuje na problem sa brzinom obrade podataka a ne sa kontrolom interferencije.



## 6. ZAKLJUČCI

Na osnovu dobijenih rezultata i njihove interpretacije izvedeni su sledeći zaključci:

1. Procenat kognitivno oštećenih bolesnika sa MS u našoj ukupnoj MS kohorti je 58,9%
2. Procenat kognitivno oštećenih bolesnika sa KIS je 41,9%
3. Procenat kognitivno oštećenih bolesnika sa RRMS je 35,6%
4. Procenat kognitivno oštećenih bolesnika sa SPMS je 96,8%
5. Procenat kognitivno oštećenih bolesnika sa PPMS je 85,7%
6. Postoje razlike u kognitivnom statusu između različitih kliničkih fenotipova MS
7. Bolesnici sa progresivnim formama bolesti (SPMS i PPMS) imaju teže kognitivno oštećenje u odnosu na RRMS bolesnike i bolesnike sa KIS
8. Bolesnici sa SPMS su imali lošija postignuća u odnosu na bolesnike sa PPMS
9. Bolesnici sa PPMS su imali lošija postignuća u odnosu na bolesnike sa RRMS
10. Kognitivni deficit je najizraženiji kod SPMS bolesnika, zatim PPMS i konačno KIS i RRMS bolesnika
11. Postoji statistički visoko značajna korelacija između stepena onesposobljenosti i kognitivnog funkcionisanja kod bolesnika sa MS, pokazano je bolje kognitivno funkcionisanje kod bolesnika sa nižim stepenom onesposobljenosti
12. Pokazana je najjača povezanost stepena onesposobljenosti sa SDMT
13. Pokazano je lošije kognitivno funkcionisanje kod bolesnika sa dužim trajanjem bolesti
14. Postoji statistički visoko značajna korelacija između postignuća na svim testovima BRB-N i stepena depresivnosti u celokupnoj MS kohorti, pokazano je lošije kognitivno funkcionisanje kod bolesnika sa većim stepenom depresivnosti

15. Usporena obrada informacija je glavna karakteristika kognitivnog oštećenja kod bolesnika sa MS
16. MS bolesnici su bili sporiji u odgovoru na svim podzadacima VST
17. MS bolesnici nisu pokazali teškoće u zadacima kontrole interferencije
18. MS bolesnici sa progresivnim oblicima bolesti su imali najgori učinak na VST
19. Normativni podaci za VST za srpsku populaciju, korigovani za starost i nivo obrazovanja su sada dostupni za kliničku praksu i istraživanja

## 7. LITERATURA

1. Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, Weinshenker BG. Multiple sclerosis. *N. Engl. J. Med.* 2000;343:938–952.
2. Douglas I, Kesselring J, Rompani P, Singhal BS, Thompson A. Multiple sclerosis. In: *Neurological disorders: a public health approach*. Xth ed. Geneva: World Health Organization, 2006: 85-94.
3. Pekmezović T. Epidemiologija multiple skleroze. U: *Nacionalni vodič dobre kliničke prakse za dijagnostikovanje i lečenje multiple skleroze*. Beograd: Ministarstvo zdravlja Republike Srbije, 2013: 11-13.
4. Confavreux C, Vukusic S. Natural history of multiple sclerosis: a unifying concept. *Brain* 2006; 129:606–616.
5. Alonso A, Hernán MA: Temporal trends in the incidence of multiple sclerosis: a systematic review (review). *Neurology* 2008; 71: 129–35.
6. Koch-Henriksen N, Sřrensen PS: The changing demographic pattern of multiple sclerosis epidemiology (review). *Lancet Neurol* 2010; 9:520–532.
7. Cree BA. Multiple sclerosis. In: *Current Diagnosis and Treatment in Neurology*. 2th ed. New York: Lange Medical Books/McGraw-Hill Medical, 2007: 245-62.
8. Pekmezović T. Epidemiologija multiple skleroze. U: *Multipla skleroza*. Beograd: Medicinski fakultet, 2013:3-20.
9. Pravica V. Genetika multiple skleroze. U: *Multipla skleroza*. Beograd: Medicinski fakultet, 2013:21-31.
10. International Multiple Sclerosis Genetics Consortium (IMSGC), Beecham AH, Patsopoulos NA, Xifara DK, Davis MF, Kempinen A, et al. Analysis of immune-related loci identifies 48 new susceptibility variants for multiple sclerosis. *Nat Genet* 2013;45:1353-60.
11. International Multiple Sclerosis Genetics Consortium; Wellcome Trust Case Control Consortium 2, Sawcer S, Hellenthal G, Pirinen M, Spencer CC, et al. Genetic risk and a primary role for cell-mediated immune mechanisms in multiple sclerosis. *Nature* 2011;476:214-9.

12. Barcellos LF, Kamdar BB, Ramsay PP, DeLoa C, Lincoln RR, Caillier S, et al. Clustering of autoimmune diseases in families with a high-risk for multiple sclerosis: a descriptive study. *Lancet Neurol* 2006;5:924-31.
13. Frischer JM, Bramow S, Dal-Bianco A, Lucchinetti CF, Rauschka H, Schmidbauer M, et al. The relation between inflammation and neurodegeneration in multiple sclerosis brains. *Brain* 2009;132:1175-89.
14. Mostarica Stojković M. Imunopatogeneza multiple skleroze. U: *Multipla skleroza*. Beograd: Medicinski fakultet, 2013:49-73.
15. Grigoriadis N, van Pesch V; ParadigMS Group. A basic overview of multiple sclerosis immunopathology. *Eur J Neurol* 2015; 2: 3-13.
16. Nakahara J, Maeda M, Aiso S, Suzuki N. Current concepts in multiple sclerosis: autoimmunity versus oligodendroglipathy. *Clin Rev Allergy Immunol* 2012;42:26-34.
17. Dujmović Bašuroski I, Drulović J, Pelmezović T. Prirodni tok i prognoza multiple skleroze. U: *Multipla skleroza*. Beograd: Medicinski fakultet, 2013:32-46.
18. Weinshenker BG, Ebers GC. The natural history of multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci* 1987;14:255-61.
19. Mendez MF, Pogacar S. Malignant monophasic multiple sclerosis or "Marburg's disease". *Neurology* 1988;38:1153-5.
20. Mc Donald I, Compston A. Symptoms and signs. In: *McAlpine's Multiple Sclerosis*. 4th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2005: 285-346.
21. Dačković J, Stojavljević N. Simptomi i znaci multiple skleroze. U: *Acta Clinica: Multipla skleroza* 2011; 11: 61-72.
22. Swingler RJ, Compston DAS. The clinical features of multiple sclerosis in south east Wales. *Q J Med* 1992; 83: 325-37.
23. Poser S, Raun NE, Poser W. Age at onset, initial symptomatology and the course of multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 1992; 66:355-62.
24. Kurtzke JF, Beebe GW, Nagler B, Auth TL, Kurland LT, Nefzger MD. Studies on the natural history of multiple sclerosis. Clinical and laboratory findings at first diagnosis. *Acta Neurol Scand* 1972; 48:19-46.

25. Dačković J, Stojsavljević N, Mesaroš Š. Simtomi i znaci multiple skleroze. U: *Multipla skleroza*. Beograd: Medicinski fakultet, 2013:77-97.
26. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sørensen PS, Thompson AJ, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology* 2014; 83:278-86.
27. Lublin FD. New multiple sclerosis phenotypic classification. *Eur Neurol* 2014; 72:1-5.
28. Okuda DT, Mowry EM, Beheshtian A, Waubant E, Baranzini SE, Goodin DS, et al. Incidental MRI anomalies suggestive of multiple sclerosis: the radiologically isolated syndrome. *Neurology* 2009;72:800-5.
29. Amato MP, Hakiki B, Goretti B, Rossi F, Stromillo ML, Giorgio A, et al. Association of MRI metrics and cognitive impairment in radiologically isolated syndromes. *Neurology* 2012;78:309–14.
30. Lovera J, Kovner B. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2012; 12:618-27.
31. Miller DH, Chard DT, Ciccarelli O. Clinically isolated syndromes. *Lancet Neurol* 2012;11:157-69.
32. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet* 2008;372:1502–17
33. Compston A. XX. In: *McAlpine's Multiple Sclerosis*. 4<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2005:XX
34. Miller DH, Weinshenker BG, Filippi M, Banwell BL, Cohen JA, Freedman MS, et al. Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis: a consensus approach. *Mult Scler* 2008;14:1157-74.
35. Eriksson M, Andersen O, Runmarker B. Long-term follow up of patients with clinically isolated syndromes, relapsing-remitting and secondary progressive multiple sclerosis. *Mult Scl* 2003;9:260–74.
36. Brownlee WJ, Miller DH. Clinically isolated syndromes and the relationship to multiple sclerosis. *J Clin Neurosci* 2014;21:2065-71.

37. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol* 2011;69:292-302.
38. Krupp, LB, Banwell, B, Tenenbaum, S, and International Pediatric MS Study Group. Consensus definitions proposed for pediatric multiple sclerosis and related disorders. *Neurology* 2007; 68:S7–12.
39. Swanton JK, Fernando K, Dalton CM, Miszkiel KA, Thompson AJ, Plant GT, et al. Is the frequency of abnormalities on magnetic resonance imaging in isolated optic neuritis related to the prevalence of multiple sclerosis? A global comparison. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:1070-2.
40. Tintoré M, Rovira A, Río J, Nos C, Grivé E, Téllez N, et al. Baseline MRI predicts future attacks and disability in clinically isolated syndromes. *Neurology* 2006;67:968-72.
41. Polman C, Kappos L, Freedman MS, Edan G, Hartung HP, Miller DH, et al. Subgroups of the BENEFIT study: risk of developing MS and treatment effect of interferon beta-1b. *J Neurol* 2008;255:480-7.
42. Mowry EM, Pesic M, Grimes B, Deen SR, Bacchetti P, Waubant E. Clinical predictors of early second event in patients with clinically isolated syndrome. *J Neurol* 2009;256:1061–6.
43. Dobson R, Ramagopalan S, Giovannoni G. The effect of gender in clinically isolated syndrome (CIS): a meta-analysis. *Mult Scler* 2012;18:600–4.
44. Hauser SL, Oksenberg JR, Lincoln R, Garovoy J, Beck RW, Cole SR. Interaction between HLA-DR2 and abnormal brain MRI in optic neuritis and early MS. *Am J Ophthalmol* 2000;130:690–1.
45. Martinelli V, Dalla Costa G, Colombo B, Dalla Libera D, Rubinacci A, Filippi M et al. Vitamin D levels and risk of multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndromes. *Mult Scler* 2014;20:147–55.
46. Zipoli V, Goretti B, Hakiki B, Siracusa G, Sorbi S, Portaccio E, et al. Cognitive impairment predicts conversion to multiple sclerosis in clinically isolated syndromes. *Mult Scler* 2010;16:62-7.

47. Rocca MA, Preziosa P, Mesaros S, Pagani E, Dackovic J, Stosic-Opincal T, et al. Clinically Isolated Syndrome Suggestive of Multiple Sclerosis: Dynamic Patterns of Gray and White Matter Changes-A 2-year MR Imaging Study. *Radiology* 2016; 278:841-53.
48. Chris H Polman, Stephen C Reingold, Brenda Banwell, Michel Clanet, Jeffrey A Cohen, Massimo Filippi, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol* 2011;69:292–302.
49. Dobson R, Ramagopalan S, Davis A, Giovannoni G. Cerebrospinal fluid oligoclonal bands in multiple sclerosis and clinically isolated syndromes: a meta-analysis of prevalence, prognosis and effect of latitude. *J Neurol Neurosurg Psych* 2013; 84:909–14.
50. Scalfari A, Neuhaus A, Daumer M, Muraro PA, Ebers GC. Onset of secondary progressive phase and long-term evolution of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psych* 2014; 85:67–75.
51. Confavreux C, Vukusic S, Adeleine P. Early clinical predictors and progression of irreversible disability in multiple sclerosis: an amnesic process. *Brain* 2003;126:770–82.
52. Potagas C, Giogkaraki E, Koutsis G, Mandellos D, Tsirempolou E, Sfagos C, et al. Cognitive impairment in different MS subtypes and clinically isolated syndromes. *J Neurol Sci* 2008;267:100-6.
53. Feuillet L, Reuter F, Audoin B, Malikova I, Barrau K, Cherif AA, et al. Early cognitive impairment in patients with clinically isolated syndrome suggestive of multiple sclerosis. *Mult Scler* 2007;13:124-7.
54. Reuter F, Zaaaroui W, Crespy L, Faivre A, Rico A, Malikova I, et al. Frequency of cognitive impairment dramatically increases during the first 5 years of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011;82:1157-9.
55. Mesaroš Š, Drulović J. Dijagnoza multiple skleroze: uloga magnetne rezonacije. U: *Multipla skleroza*. Beograd: Medicinski fakultet, 2013:119-42.

56. Schumacher G.A, Beebe G.W, Kibler R.F, Kurland L.T., Kurtzke J.F, McDowell F, et al. Problems of experimental trials of therapy in multiple sclerosis: report by the panel on the evaluation of experimental trials of therapy in multiple sclerosis. *Ann N Y Acad Sci* 1965;122: 552–68.
57. Ch Kamm, MB Uitdehaag, CH Polman. Multiple Sclerosis: Current knowledge and future outlook. *Eur Neurol* 2014;72:132-41.
58. Polman C, Reingold SC, Edan G, Filippi M, Hartung HP, Kapos L et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis:2005 revisions to the “McDonald” Criteria”. *Ann Neurol* 2005;58:840:6.
59. Compston A, Cole A. Multiple sclerosis. *Lancet* 2002;35:1221-31.
60. Mc Donald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann neurol* 2001;50:121-7.
61. Lublin FD, Reingold SC. 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* 1996;46:907-11.
62. Lublin FD, Baier M, Cutter G. Effect of relapses on development of residual deficit in multiple sclerosis. *Neurology* 2003;61:1528-32.
63. Drulović J. Terapija koja modifikuje prirodni tok multiple skleroze. U: *Multipla skleroza*. Beograd: Medicinski fakultet, 2013:161-182.
64. Torkildsen O, Myhr KM, Bo L. Disease-modifying treatments for multiple sclerosis – a review of approved medications. *Eur J Neurol*. 2016; 23: 18–27.
65. Weiner HL, Cohen JA. Treatment of multiple sclerosis with cyclophosphamide: critical review of clinical and immunologic effects. *Mult Scler*. 2002;8:142-54.
66. Patti F, Amato MP, Trojano M, Bastianello S, Tola MR, Goretti B, et al. Cognitive impairment and its relation with disease measures in mildly disabled patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: baseline



- results from the Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis (COGIMUS) study. *Mult Scler* 2009; 15:779-88.
67. Potagas C, Giogkaraki E, Koutsis G, Mandellos D, Tsirempolou E, Sfagos C, et al. Cognitive impairment in different MS subtypes and clinically isolated syndromes. *J Neurol Sci* 2008; 267:100-6.
  68. Amato MP, Zipoli V, Goretti B, Portaccio E, De Caro MF, Ricciuti et al. Benign multiple sclerosis: Cognitive, psychological and social aspects in a clinical cohort. *J Neurol* 2006; 253:1054–9.
  69. Mesaroš Š, Rocca MA, Riccitelli G, Pagani E, Rovaris M, Caputo D et al. Corpus callosum damage and cognitive dysfunction in benign MS. *Hum Brain Mapp* 2009; 30:2656-66.
  70. Huijbregts SC, Kalkers NF, de Sonneville LM, de Groot V, Reuling IE, Polman CH. Differences in cognitive impairment of relapsing remitting, secondary, and primary progressive MS. *Neurology* 2004;63:335-9.
  71. Gaudino EA, Chiaravalloti ND, DeLuca J, Diamond BJ. A comparison of memory performance in relapsing-remitting, primary progressive and secondary progressive, multiple sclerosis. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 2001;14:32-44.
  72. Ruet A, Deloire M, Charré-Morin J, Hamel D, Brochet B. Cognitive impairment differs between primary progressive and relapsing-remitting MS. *Neurology* 2013 ;80:1501-8.
  73. Chiaravalloti ND, DeLuca J. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2008;7:1139-51.
  74. Langdon DW. Cognition in multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol* 2011;24:244-9.
  75. Leray E, Yaouanq J, Le Page E, Coustans M, Laplaud D, Oger J, et al. Evidence for a two-stage disability progression in multiple sclerosis. *Brain* 2010;133:1900-13.
  76. Lassmann H, Brück W, Lucchinetti CF. The immunopathology of multiple sclerosis: an overview. *Brain Pathol.* 2007;17:210-8.
  77. Lassmann H. New concepts on progressive multiple sclerosis. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2007;7:239–44.

78. Mahad DH, Trapp BD, Lassmann H. Pathological mechanisms in progressive multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2015;14:183-93.
79. Rice CM, Cottrell D, Wilkins A, Scolding NJ. Primary progressive multiple sclerosis: progress and challenges *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013;84:1100-6.
80. Dalton CM, Brex PA, Jenkins R, Fox NC, Miszkiel KA, Crum WR, et al. Progressive ventricular enlargement in patients with clinically isolated syndromes is associated with the early development of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;73:141–7.
81. Nielsen AS, Kinkel RP, Madigan N, Tinelli E, Benner T, Mainero C. Contribution of cortical lesion subtypes at 7T MRI to physical and cognitive performance in MS. *Neurology* 2013; 81: 641–49.
82. Kutzelnigg A, Faber-Rod JC, Bauer J, Lucchinetti CF, Sorensen PS, Laursen H, et al. Widespread demyelination in the cerebellar cortex in multiple sclerosis. *Brain Pathol* 2007;17:38-44.
83. Geurts JJ, Bö L, Roosendaal SD, Hazes T, Daniëls R, Barkhof F, et al. Extensive hippocampal demyelination in multiple sclerosis. *J Neuropathol Exp Neurol* 2007 ;66:819-27.
84. Vercellino M, Masera S, Lorenzatti M, Condello C, Merola A, Mattioda A, et al. Demyelination, inflammation, and neurodegeneration in multiple sclerosis deep gray matter. *J Neuropathol Exp Neurol* 2009; 68:489-502.
85. Wegner C, Esiri MM, Chance SA, Palace J, Matthews PM. Neocortical neuronal, synaptic, and glial loss in multiple sclerosis. *Neurology* 2006; 67: 960–67.
86. Dutta R, Chang A, Doud MK, Kidd GJ, Ribaldo MV, Young EA, et al. Demyelination causes synaptic alterations in hippocampi from multiple sclerosis patients. *Ann Neurol* 2011;69:445-54.
87. Dutta R, Chomyk AM, Chang A, Ribaldo MV, Deckard SA, Doud MK, et al. Hippocampal demyelination and memory dysfunction are associated with increased levels of the neuronal microRNA miR-124 and reduced AMPA receptors. *Ann Neurol* 2013;73:637-45.

88. Iwanowski P, Losy J. Immunological differences between classical phenotypes of multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2015;349:10-4.
89. Sepulcre J, Vanotti S, Hernández R, Sandoval G, Cáceres F, Garcea O, et al. Cognitive impairment in patients with multiple sclerosis using the Brief Repeatable Battery-Neuropsychology test. *Mult Scler* 2006;12:187-95.
90. Thompson AJ, Montalban X, Barkhof F, Brochet B, Filippi M, Miller DH, et al. Diagnostic criteria for primary progressive multiple sclerosis: a position paper. *Ann Neurol* 2000;4:831-5.
91. Dujmović I, Mesaros S, Pekmezović T, Lević Z, Drulović J. Primary progressive multiple sclerosis: clinical and paraclinical characteristics with application of the new diagnostic criteria. *Eur J Neurol* 2004 ;11:439-44.
92. Schwendimann RN, Alekseeva N. Gender issues in multiple sclerosis. *Int Rev Neurobiol* 2007;79:377-92.
93. Hawker K. Progressive multiple sclerosis: characteristics and management. *Neurologic clinics*. 2011; 29(2):423–34.
94. Antel J, Antel S, Caramanos Z, Arnold DL, Kuhlmann T. Primary progressive multiple sclerosis: part of the MS disease spectrum or separate disease entity? *Acta neuropathologica*. 2012; 123(5):627–38.
95. Rao SM, Leo GJ, Bernardin L, Unverzagt F. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. I. Frequency, patterns, and prediction. *Neurology* 1991;41:685-91.
96. Peyser JM, Edwards KR, Poser CM, Filskov SB. Cognitive function in patients with multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1980;37:577-9.
97. Camp SJ, Stevenson VL, Thompson AJ, et al. Cognitive function in primary progressive and transitional progressive multiple sclerosis: a controlled study with MRI correlates *Brain* 1999;122:1341–1348.
98. Wachowius U, Talley M, Silver N, Heinze HJ, Sailer M. Cognitive impairment in primary and secondary progressive multiple sclerosis. *J Clin Exp Neuropsychol* 2005;27:65–77.

99. Fischer JS. Cognitive impairments in multiple sclerosis. In: Cook SD, ed. Handbook of multiple sclerosis. New York, USA: Marcel Dekker, 2001: 233–56.
100. Zarei M. Clinical characteristics of cortical multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2006; 245:53-8.
101. Bobholz JA, Rao SM. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis: a review of recent developments. *Curr Opin Neurol* 2003; 16:283-8.
102. Strober L, Englert J, Munschauer F, Weinstock-Guttman B, Rao S, Benedict RH. Sensitivity of conventional memory tests in multiple sclerosis: comparing the Rao Brief Repeatable Neuropsychological Battery and the Minimal Assessment of Cognitive Function in MS. *Mult Scler* 2009; 15:1077-84.
103. Langdon DW, Amato MP, Boringa J, Brochet B, Foley F, Fredrikson S, et al. Recommendations for a Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS). *Mult Scler* 2012; 18:891-8.
104. Benedict RH, Amato MP, Boringa J, Brochet B, Foley F, Fredrikson S, et al. Brief International Cognitive Assessment for MS (BICAMS): international standards for validation. *BMC Neurol*. 2012;12:55.
105. Van Schependom J, D'hooghe MB, Cleynhens K, D'hooge M, Haelewyck MC, De Keyser J, Nagels G. The Symbol Digit Modalities Test as sentinel test for cognitive impairment in multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2014;21:1219-25.
106. DeLuca J, Chelune GJ, Tulskey DS, Lengenfelder J, Chiaravalloti ND. Is speed of processing or working memory the primary information processing deficit in multiple sclerosis? *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* 2004; 26:550–562.
107. Baddeley, A. Working memory: Looking back and looking forward. *Nature Reviews, Neuroscience* 2003;4:829–39.
108. Chiaravalloti ND, Stojanovic-Radic J, DeLuca J. The role of speed versus working memory in predicting learning new information in multiple sclerosis. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2013;35:180-91.

109. Miyake, A., Shah, P. Models of working memory: Mechanisms of active maintenance and executive control, Cambridge; Cambridge University Press,1999.
110. Sandry J, Sumowski JF. Working memory mediates the relationship between intellectual enrichment and long-term memory in multiple sclerosis: an exploratory analysis of cognitive reserve. *J Int Neuropsychol Soc.* 2014;20:868-72.
111. Barret LF, Tugade MM, Engle RW. Individual Differences in Working Memory Capacity and Dual-Process Theories of the Mind. *Psychol Bull.* 2004;130:553–73.
112. Janculjak D, Mubrin A, Brinar V, Spilich G. Changes of attention and memory in a group of patients with multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg* 2002; 104: 221–7.
113. Nebel K, Wiese H, Seyfarth J, Gizewski E R, Stude P, Diener H C, et al. Activity of attention related structures in multiple sclerosis. *Brain Res* 2007; 1151:150–60.
114. Bergendal G, Fredrikson S, Almkvist O. Selective decline in information processing in subgroups of multiple sclerosis: an 8 year old longitudinal study. *Eur Neurol* 2007; 57:193-202.
115. Wechsler, D. A. Wechsler Adult Intelligence Scale 3<sup>rd</sup> ed. San Antonio, T; The Psychological Corporation, 1997
116. Salthouse, T. A., & Babcock, R. L. Decomposing adult age differences in working memory. *Developmental Psychology.*1991;7:763–76.
117. Lezak MD. *Neuropsychological Assesment*, 3<sup>rd</sup> ed. New York; Oxford University Press, 1995
118. Očić G. *Klinička neuropsihologija*. Beograd: Zavoda za udženike i nastavna sredtva; 1988.
119. Baddeley A. *Working memory*. Oxford. Claredon Pres, 1986.
120. Baddeley A. The episodic buffer: a new component of working memory? *Trends Cogn Sci.* 2000;4:417-23.
121. Miyake A. Friedman NP. Emerson MJ. Witzki AH. Howerter A. Wager TD. The unity and diversity of executive functions and their

- contributions to complex "Frontal Lobe" tasks: a latent variable analysis. *Cogn Psychol.*2000;41:49-100.
122. Diamond A. Executive functions. *Annu Rev Psychol.* 2013;64:135-68.
  123. Cerezo García M, Martín Plasencia P, Aladro Benito Y. *Acta Neurol Scand.* Alteration profile of executive functions in multiple sclerosis 2015;131:313-20.
  124. Drew M, Tippett LJ, Starkey NJ, Isler RB. Executive dysfunction and cognitive impairment in a large community-based sample with multiple sclerosis from New Zealand: a descriptive study. *Arch Clin Neuropsychol* 2008; 23: 1–19.
  125. Foong J, Rozewicz L, Quaghebeur G, Davie CA, Kartsounis LD, Thompson AJ, et al. Executive function in multiple sclerosis. The role of frontal lobe pathology. *Brain.* 1997;120:15-26.
  126. Guimarães J, Sá MJ. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Front Neurol.* 2012, doi: 10.3389/fneur.2012.00074.
  127. Genova HM, DeLuca J, Chiaravalloti N, Wylie G. The relationship between executive functioning, processing speed, and white matter integrity in multiple sclerosis. *J Clin Exp Neuropsychol.* 2013;35(6):631-41.
  128. Kleeberg J, Bruggimann L, Annoni JM, van Melle G, Bogousslavsky J, Schlupe M. Altered decision-making in multiple sclerosis: a sign of impaired emotional reactivity? *Annals of Neurology.* 2004;56:787–95.
  129. Simioni S, Ruffieux C, Kleeberg J, Bruggimann L, du Pasquier RA, Annoni JM. Progressive decline of decision-making performances during multiple sclerosis. *Journal of the International Neuropsychology Society.* 2009;15:291–5.
  130. Arnett PA, Rao SM, Bernardin L, Grafman J, Yetkin FZ, Lobeck L. Relationship between frontal lobe lesions and Wisconsin Card Sorting Test performance in patients with multiple sclerosis. *Neurology.* 1994;44:420–5.

131. Beatty WW, Paul RH, Blanco CR, Hames KA, Wilbanks SL. Attention in multiple sclerosis: correlates of impairment on the WAIS-R Digit Span Test. *Applied Neuropsychology*. 1995;2:139–44.
132. Henry JD, Beatty WW. Verbal fluency deficits in multiple sclerosis. *Neuropsychologia* 2006; 44:1166-74.
133. van der Hiele K, van Gorp D, Ruimschotel R, Kamminga N, Visser L, Middelkoop H. Work Participation and Executive Abilities in Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *PLoS One*. 2015;10(6):e0129228.
134. Stroop JR. Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of Experimental Psychology* 1935;18:643-62.
135. Troyer AK, Leach L, Strauss E. Aging and response inhibition: Normative data for the Victoria Stroop Test. *Neuropsychol Dev Cogn B Aging Neuropsychol Cogn* 2006;13:20-35.
136. Heaton RK. A manual for the Wisconsin Card Sorting Test. Odessa Florida, Psychological Assessemnt Resources Inc,1981.
137. Reitan RM, Wolfson D. Category-Test and Trail Making Test as measures of frontal lobe function. *Clin Neuropsychol* 1995;9:50-6.
138. Deluca J, Leavitt VM, Chiaravalloti N, Wylie G. Memory impairment in multiple sclerosis is due to a core deficit in initial learning. *J Neurol*. 2013;260:2491-6.
139. Rao SM, Grafman J, DiGuilio D, et al. Memory dysfunction in multiple sclerosis: its relation to working memory, semantic encoding and implicit learning. *Neuropsychology* 1993;7:364–74.
140. Kessler HR, Cohen RA, Lauer K, Kausch DF. The relationship between disability and memory dysfunction in multiple sclerosis. *Int J Neurosci*. 1992;62:17–34.
141. Rao SM, Leo GJ, St. Aubin-Faubert P. On the nature of memory disturbance in multiple sclerosis. *J Clin Exp Neuropsychol* 1989;11:699–712.

142. Bobholz JA, Rao SM, Lobeck L, Elsinger C, Gleason A, Kanz J, et al. fMRI study of episodic memory in relapsing-remitting MS: correlation with T2 lesion volume. *Neurology*. 2006;67:1640–5.
143. De Luca J, Barbieri-Berger S, Johnson SK. The nature of memory impairments in multiple sclerosis: acquisition versus retrieval. *J Clin Exp Neuropsychol* 1994; 16:183–9.
144. Thornton AE, Raz N, Tucke KA. Memory in multiple sclerosis: contextual encoding deficits. *J Int Neuropsychol Soc*. 2002;8:395–409.
145. DeLuca J, Gaudino EA, Diamond BJ, Christodoulou C, Engel RA. Acquisition and storage deficits in multiple sclerosis. *J Clin Exp Neuropsychol* 1998;20:376–90.
146. Delis, D. C., Kramer, J. H., Kaplan, E., Ober, B. A. California Verbal Learning Test: Adult Version: Manual. 2<sup>nd</sup> ed. San Antonio, TX; Psychological Corporation, 2000.
147. Buschke H., Altman Fuld P Evaluating storage, retention, and retrieval in disordered memory and learning. *Neurology*. 1974;24:1019-25.
148. Rao SM. Cognitive Function Study Group, NMSS. A manual for the Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests in Multiple Sclerosis. New York: National Multiple Sclerosis Society; 1990.
149. Benedict, R. Brief Visuospatial Memory Test-Revised professional manual. Odessa, FL: Psychological Assessment Resources, Inc., 1997.
150. Vleugels L, Lafosse C, van Nunen A, et al. Visuospatial impairment in multiple sclerosis patients diagnosed with with neuropsychological tasks. *Mult Scler* 2000; 6:241–54.
151. Marasescu R, Cerezo Garcia M, Aladro Benito Y. Impairment of visuospatial/visuoconstructional skills in multiple sclerosis patients: the correlation with regional lesion load and subcortical atrophy. *Neurologia*. 2016;31:169-75.
152. Sumowski JF, Wylie GR, Chiaravalloti N, DeLuca J. Intellectual enrichment lessens the effect of brain atrophy on learning and memory in multiple sclerosis. *Neurology* 2010; 74:1942-5.



153. Sumowski JF, Wylie GR, Deluca J, Chiaravalloti N. Intellectual enrichment is linked to cerebral efficiency in multiple sclerosis: functional magnetic resonance imaging evidence for cognitive reserve. *Brain* 2010; 133:362-74.
154. Sumowski JF, Leavitt VM. Cognitive reserve in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2013;19:1122-7.
155. Stern Y. Cognitive reserve. *Neuropsychologia* 2009;47:2015-28.
156. Sharp ES, Gatz M. Relationship between education and dementia: an updated systematic review. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2011;2:289-304.
157. Sumowski JF, Rocca MA, Leavitt VM, Dackovic J, Mesaros S, Drulovic J, DeLuca J, Filippi M. Brain reserve and cognitive reserve protect against cognitive decline over 4.5 years in MS. *Neurology* 2014;82:1776-83.
158. Sumowski JF, Rocca MA, Leavitt VM, Riccitelli G, Meani A, Comi G, Filippi M. Reading, writing, and reserve: Literacy activities are linked to hippocampal volume and memory in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2016 Feb 26. pii: 1352458516630822.
159. . Wechsler D. Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence. San Antonio: Psychological Corporation; 1999.
160. Berger J. , Marković M., Mitić M. Priručnik za Vekslerov Individualni Test Inteligencije. Beograd: Društvo psihologa Srbije,1995.
161. Paparrigopoulos T, Ferentinos P, Kouzoupis A, Koutsis G, Papadimitriou GN. The neuropsychiatry of multiple sclerosis: focus on disorders of mood, affect and behavior. *Int Rev Psychiatry* 2010; 22:14-21.
162. Diaz-Olavarrieta C, Cummings JL, Velazquez J, Garcia de la Cadena C. Neuropsychiatric manifestations of multiple sclerosis. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1999; 11:51-7.
163. Sadovnick AD, Remick RA, Allen J, Swartz E, Yee IM, Eisen K, et al. Depression and multiple sclerosis. *Neurology.* 1996;46:628-32.

164. Patten SB, Metz LM, Reimer MA. Biopsychosocial correlates of lifetime major depression in a multiple sclerosis population. *Mult Scler* 2000; 6:115–20.
165. Sundgren M, Maurex L, Wahlin A, Piehl F, Brismar T. Cognitive impairment has a strong relation to nonsomatic symptoms of depression in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Arch Clin Neuropsychol* 2013; 28:144-55.
166. Feinstein A. The neuropsychiatry of multiple sclerosis. *Can J Psychiatry* 2003; 49:157–63.
167. Pompili M, Forte A, Palermo M, Stefani H, Lamis DA, Serafini G, et al. Suicide risk in multiple sclerosis: a systematic review of current literature. *J Psychosom Res* 2012; 73:411-7.
168. Feinstein A. Multiple sclerosis and depression. *Mult Scler* 2011;17:1276-81.
169. Goeb JL, Even C, Nicolas G, Gohier B, Dubas F, Garré JB. Psychiatric side effects of interferon-beta in multiple sclerosis. *Eur Psychiatry* 2006; 21: 186-93.
170. Cetin K, Johnson KL, Ehde DM, Kuehn CM, Amtmann D, Kraft GH. Antidepressant use in multiple sclerosis: epidemiologic study of a large community sample. *Mult Scler* 2007; 13:1046–53.
171. Hakim EA, Bakheit AM, Bryant TN, Roberts MW, McIntosh-Michaelis SA, Spackman AJ, et al. The social impact of multiple sclerosis—a study of 305 patients and their relatives. *Disabil. Rehabil.* 2000;22:288–93.
172. Sa MJ. Psychological aspects of multiple sclerosis. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2008;110:868–77.
173. Karadayi H., Arisoy O., Altunrende B., Boztas M. H., Sercan M. The relationship of cognitive impairment with neurological and psychiatric variables in multiple sclerosis patients. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice.* 2014;18:45–51.
174. Borghi M., Cavallo M., Carletto S., et al. Presence and significant determinants of cognitive impairment in a large sample of patients with

- multiple sclerosis. PLoS ONE. 2013; 8(7) doi: 10.1371 / journal. pone. 0069820. e69820.
175. Hadjimichael O, et al. Fatigue characteristics in multiple sclerosis: the North American Research Committee on Multiple Sclerosis (NARCOMS) survey. *Health Qual Life Outcomes*. 2008;6:100.
  176. Tur C. Fatigue Management in Multiple Sclerosis. *Curr Treat Options Neurol*. 2016;18:26.
  177. Andreasen AK, Spliid PE, Andersen H, Jakobsen J. Fatigue and processing speed are related in multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2010; 17:212–8.
  178. Holtzer R, Foley F. The relationship between subjective reports of fatigue and executive control in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2009;281:46–50.
  179. Bailey A, Channon S, Beaumont JG. The relationship between subjective fatigue and cognitive fatigue in advanced multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2007;13:73–80.
  180. Krupp LB, Elkins LE. Fatigue and declines in cognitive functioning in multiple sclerosis. *Neurology*. 2000;55:934–9.
  181. Parmenter BA, Denney DR, Lynch SG. The cognitive performance of patients with multiple sclerosis during periods of high and low fatigue. *Mult Scler*. 2003;9:111–8
  182. Simioni S, Ruffieux C, Bruggimann L, Annoni JM, Schlupe M. Cognition, mood and fatigue in patients in the early stage of multiple sclerosis. *Swiss Med Wkly* 2007; 137: 496–501.
  183. Rocca MA, Amato MP, De Stefano N, Enzinger C, Geurts JJ, Penner IK, et al. Clinical and imaging assessment of cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2015 Mar; 14(3):302-17.
  184. Dineen RA, Vilisaar J, Hlinka J, et al. Disconnection as a mechanism for cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Brain* 2009; 132: 239–49.
  185. R Zivadinov, J Sepcic, D Nasuelli, R De Masi, L Monti Bragadin, M A Tommasi, et al. A longitudinal study of brain atrophy and cognitive

- disturbances in the early phase of relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;70:773–80.
186. Lazeron RH, Boringa JB, Schouten M, Uitdehaag BM, Bergers E, Lindeboom J. et al. Brain atrophy and lesion load as explaining parameters for cognitive impairment in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2005;11:524-31.
  187. Amato MP, Zipoli V, Portaccio E. Multiple sclerosis-related cognitive changes: a review of cross-sectional and longitudinal studies. *J Neurol Sci* 2006; 24:41-6.
  188. Mesaroš Š, Rocca MA, Riccitelli G, Pagani E, Rovaris M, Caputo D et al. Corpus callosum damage and cognitive dysfunction in benign MS. *Hum Brain Mapp* 2009; 30:2656-66.
  189. Mesaros S, Rocca MA, Kacar K, Kostic J, Copetti M, Stosic-Opincal T et al. Diffusion tensor MR tractography and cognitive impairment in multiple sclerosis. *Neurology.*2012;78:969–75.
  190. Filippi M, Preziosa P, Pagani E, Copetti M, Mesaros S, Colombo B, et al. Microstructural magnetic resonance imaging of cortical lesions in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2013;19:418-26.
  191. Calabrese M, Agosta F, Rinaldi F, Mattisi I, Grossi P, Favaretto A, et al. Cortical lesions and atrophy associated with cognitive impairment in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Arch Neurol.* 2009; 66:1144-50.
  192. Benedict RH, Zivadinov R. Risk factors for and management of cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol.* 2011;7:332-42.
  193. Mokhber N, Azarpazhooh A, Orouji E, Rao SM, Khorram B, Sahraian MA, et al. Cognitive dysfunction in patients with multiple sclerosis treated with different types of interferon beta: a randomized clinical trial. *J Neurol Sci* 2014;342:16-20.
  194. Rosti-Otajärvi EM, Hämäläinen PI. Neuropsychological rehabilitation for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Feb 11;2:CD009131.

195. Shatil E, Metzger A, Horvitz O, Miller A. Home-based personalized cognitive training in MS patients: a study of adherence and cognitive performance. *NeuroRehabilitation*. 2010;26:143-53.
196. Mitolo M, Venneri A, Wilkinson ID, Sharrack B. Cognitive rehabilitation in multiple sclerosis: A systematic review. *J Neurol Sci*. 2015;354:1-9.
197. Chiaravalloti N D, Genova H M, DeLuca J. Cognitive Rehabilitation in Multiple Sclerosis: The Role of Plasticity .*Front Neurol*. 2015; 6: 67.
198. Polman CH, Reingold SC, Edan G, Filippi M, Hartung HP, Kappos L, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". *Ann Neurol* .2005;58:840-6.
199. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983;33:1444-52.
200. Rao SM. Cognitive Function Study Group, NMSS. A manual for the Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests in Multiple Sclerosis. New York: National Multiple Sclerosis Society; 1990.
201. Strauss E, Sherman EMS, Spreen O, editors. A compendium of neuropsychological tests. Administration, norms, and commentary. New York: Oxford University Press, 2006.
202. Beck AT, Beck RW. Screening depressed patients in family practice. A rapid technic. *Postgrad Med* .1972;52:81-5.
203. Boringa JB, Lazeron RH, Reuling IE, Adèr HJ, Pfenning L, Lindeboom J, et al. The brief repeatable battery of neuropsychological tests: normative values allow application in multiple sclerosis clinical practice. *Mult Scler*. 2001;7:263-7.
204. Amato MP, Portaccio E, Goretti B, Zipoli V, Ricchiuti L, De Caro MF, et al. The Rao's Brief Repeatable Battery and Stroop Test: normative values with age, education and gender corrections in an Italian population. *Mult Scler*. 2006;12:787-93.
205. Obradovic D, Petrovic M, Antanasijevic I, Marinkovic J, Stojanovic T, Obradovic S. The Brief Repeatable Battery: psychometrics and normative values with age, education and gender corrections in a Serbian population. *Neurol Sci* 2012;33:1369-74.

206. Buschke H, Fuld PA. Evaluating storage, retention, and retrieval in disordered memory and learning. *Neurology*. 1974;24:1019-25.
207. Barbizet J, Cany E. Clinical and psychometrical study of a patient with memory disturbances. *Int J Neurol* .1968;7:44-54.
208. Gronwall DM. Paced auditory serial-addition task: a measure of recovery from concussion. *Percept Mot Skills*.1977; 44:367-73.
209. Smith A. Symbol digits modalities test. Western Psychological Services, Los Angeles,1982.
210. Brooks JB, Giraud VO, Saleh YJ, Rodrigues SJ, Daia LA, Fragoso YD. Paced auditory serial addition test (PASAT): a very difficult test even for individuals with high intellectual capability. *Arq Neuropsiquiatr*. 2011;69:482-4.
211. Huijbregts SC, Kalkers NF, de Sonneville LM, de Groot V, Polman CH. Cognitive impairment and decline in different MS subtypes. *J Neurol Sci*.2006; 245:187-94.
212. Foong J, Rozewicz L, Chong WK, Thompson AJ, Miller DH, Ron MA A comparison of neuropsychological deficits in primary and secondary progressive multiple sclerosis. *J Neurol*. 2000;24:97-101.
213. Gaudino EA, Chiaravalloti ND, DeLuca J, Diamond BJ. A comparison of memory performance in relapsing-remitting, primary progressive and secondary progressive, multiple sclerosis. *Neuropsychiatr Neuropsychol Behav Neurol*. 2001;14:32-44.
214. Huijbregts SC, Kalkers NF, de Sonneville LM, de Groot V, Reuling IE, Polman CH. Differences in cognitive impairment of relapsing remitting, secondary, and primary progressive MS. *Neurology*.2004; 63:335-9.
215. Potagas C, Giogkaraki E, Koutsis G, Mandellos D, Tsirempolou E, Sfagos C, Vassilopoulos D. Cognitive impairment in different MS subtypes and clinically isolated syndromes. *J Neurol Sci*2008; 267:100-6.
216. Ruet A, Deloire M, Charre-MorinJ, Hamel D, Brochet B. Cognitive impairment differs between primary progressive and relapsing - remitting MS. *Neurology*. 2013; 80:1501–8.

217. Rao SM, Leo GJ, Bernardin L, Unverzagt F. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. I. Frequency, patterns, and prediction. *Neurology*. 1991; 41:685-91.
218. Benedict RH, Fischer JS, Archibald CJ, Arnett PA, Beatty WW, Bobholz J, et al. Minimal neuropsychological assessment of MS patients: a consensus approach. *Clin Neuropsychol*. 2002; 16:381-97.
219. Benedict RH, Cookfair D, Gavett R, Gunther M, Munschauer F, Garg N, Weinstock-Guttman B. Validity of the minimal assessment of cognitive function in multiple sclerosis (MACFIMS). *J Int Neuropsychol Soc*. 2006;12:549-58.
220. Rosti-Otajärvi E, Ruutiainen J, Huhtala H, Hämäläinen P. Cognitive performance profile in different phenotypes of MS with cognitive complaints. *Mult Scler Relat Disord*. 2014; 3:463-72.
221. Feuillet L, Reuter F, Audoin B, Malikova I, Barrau K, Cherif AA, Pelletier J. Early cognitive impairment in patients with clinically isolated syndrome suggestive of multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2007;13:124-7.
222. Bayard S, Erkes J, Moroni C; Collège des Psychologues Cliniciens spécialisés en Neuropsychologie du Languedoc Roussillon (CPCN Languedoc Roussillon). Victoria Stroop Test: normative data in a sample group of older people and the study of their clinical applications in the assessment of inhibition in Alzheimer's disease. *Arch Clin Neuropsychol*. 2011;26:653-61.
223. Denney DR, Lynch SG. The impact of multiple sclerosis on patients' performance on the Stroop Test: processing speed versus interference. *J Int Neuropsychol Soc*. 2009;15:451-8.

224. Dobryakova E. Rocca MA. Valsasina P. Ghezzi A. Colombo B. Martinelli V. Comi G. Deluca J. Filippi M. Abnormalities of the executive control network in multiple sclerosis phenotypes: An fMRI effective connectivity study. *Hum Brain Mapp.* 2016 Mar 9. doi: 10.1002/hbm.23174
225. Tyburski E. Potemkowski A. Cheć M. Sołtys A. Mak M. Samochowiec A. Specificity of attention and cognitive inhibition processes in relapsing -remitting multiple sclerosis patients with consideration of their mood level. *Psychiatr Pol.* 2014;48:307-18.



## **PRILOZI**

### **Prilog br 1.**

#### **Bekova skala depresije (Beck Depression Inventory - BDI)**

U ovom upitniku date su grupe različitih stanja. Pažljivo pročitajte svaku tvrdnju i izaberite odgovor koji najviše odgovara Vašem stanju u poslednjih nedelju dana

#### **1.**

0 Nisam tužan

1 Tužan sam

2 Tužan sam sve vreme i ne mogu da se otremem toga

3 Toliko sam tužan ili nesrećan da to ne mogu da podnesem

#### **2.**

0 Nisam posebno obeshrabren u odnosu na budućnost

1 Obeshrabren sam u odnosu na budućnost

2 Osećam da nemam čemu da se nadam

3 Osećam da mi je budućnost beznadežna i da stvari ne mogu da se

Poprave

#### **3.**

0 Ne osećam se promašeno

1 Osećam se promašeno više nego prosečan čovek

2 Kad razmišljam o svom životu sve što vidim mnoštvo je promašaja

3 Osećam da sam potpuno promašen čovek

#### **4.**

0 Osećam zadovoljstvo u svemu kao i ranije

1 Ne uživam više u stvarima kao ranije

2 Više nemam pravog zadovoljstva ni u čemu

3 Osećam nezadovoljstvo i dosadu u svemu

**5.**

- 0 Ne osećam neku posebnu krivicu
- 1 Osećam krivicu dosta često
- 2 Uglavnom se osećam krivim
- 3 Osećam krivicu stalno

**6.**

- 0 Ne osećam da sam kažnjen
- 1 Osećam da ću možda biti kažnjen
- 2 Očekujem da budem kažnjem
- 3 Osećam da sam kažnjen

**7.**

- 0 Ne osećam da sam razočaran samim sobom
- 1 Razočaran sam samim sobom
- 2 Zgađen sam nad sobom
- 3 Mrzim samog sebe

**8.**

- 0 Ne osećam se gorim od drugih
- 1 Kritičan sam u odnosu na svoje slabosti i greške
- 2 Stalno krivim sebe zbog svojih grešaka
- 3 Krivim sebe zbog svega lošeg što se dogodi

**9.**

- 0 Ne razmišljam da se ubijem
- 1 Razmišljam o samoubistvu, ali to ne bih učinio
- 2 Voleo bih da se ubijem
- 3 Ubio bih se da imam prilike da to učinim

**10.**

- 0 Ne plačem češće nego obično
- 1 Plačem više nego ranije
- 2 Stalno plačem
- 3 Ranije sam mogao da plačem, ali sada više ne mogu iako osećam potrebu

**11.**

- 0 Ne osećam da sma razdražljiviji negi obično
- 1 Razdražljiv sam i uznemirim se lakše nego pre
- 2 Neprekidno sam razdražen
- 3 Više me uopšte ne iritiraju stvari koje bi me ranije iritirale

**12.**

- 0 Nisam izgubio interesovanje za druge ljude
- 1 Manje se interesujem za druge ljude nego ranije
- 2 Uglavnom sam izgubio interesovanje za druge ljude
- 3 Potpuno sam izgubio interesovanje za druge ljude

**13.**

- 0 U stanju sam da donosim odluke kao i ranije
- 1 Odlazem donošenje odluka češće nego ranije
- 2 Imam većih poteškoća u donošenju odluka nego ranije
- 3 Uopšte nisam u stanju da donosim odluke

**14.**

- 0 Ne osećam da izgledam lošije nego ranije
- 1 Zabrinut sam da izgledam staro i neprivlačno
- 2 Osećam stalne promene u svom spoljašnjem izgledu koje me čine neprivlačnim
- 3 Verujem da sam ružan

**15 .**

0 Mogu da radim dobro kao i ranije

1 Moram da uložim poseban napor da bih nešto započeo

2 Moram da uložim veom mnogo napora da bih bilo šta uradio

3 Uopšte nisam u stanju da radim

**16.**

0 Spavam dobro kao i obično

1 Ne spavam više tako dobro

2 Budim se sat -dva ranije nego obično i teško mi je da ponovo zaspim

3 Budim se nekoliko sati ranije nego obično i višenisam u stanju da zaspim

**17.**

0 Ne zamaram se više nego obično

1 Lakše se zamaram nego ranije

2 Zamara me gotovo sve što radim

3 Isuviše sam umoran da bih bilo šta radio

**18.**

0 Apetit mi nije slabiji nego obično

1 Apetit mi više nije tako dobar kao pre

2 Imam vrlo slab apetit

3 Uopšte nemam apetit

**19.**

0 U poslednje vreme nisam izgubio mnogo na težini

1 Izgubio sam više od 2,5 kg

2 Izgubio sam više od 5 kg

3 Izgubio sam više od 7,5 kg

**20 .**

- 0 Ne brinem o svom zdravlju više nego obično
- 1 Zabrinjavaju me razni telesni simptomi kao što su bolovi, loše varenje i zatvor
- 2 Veoma me brine moje fizičko stanje tako da mi je teško da mislim o drugim stvarima
- 3 Toliko me brine moje fizičko stanje da ni o čemu drugom ne razmišljam

**21.**

- 0 Nisam primetio da se u poslednje vreme manje interesujem za seks
- 1 Manje sam zainteresovan za seks nego pre
- 2 Mnogo manje se interesujem za seks
- 3 Potpuno sam izgubio interesovanje za seks

## SPISAK SKRAĆENICA KORIŠĆENIH U TEKSTU

- BDI- Bekova skala depresije (*Beck Depression Inventory*)
- BICAMS - Kratka Internacionalna Kognitivna Procena u MS (*Brief International Cognitive Assessment for MS*)
- BRB-N -Rao-ova Kratka Ponovljiva Neuropsihološka Baterija (*Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests*)
- BVMT-R- Kratak Test Vizuospacijalnog pamćenja-Revidirani (*Brief Visuospatial Memory Test–Revised*)
- CLTR- Skor konzistentnog dugoročnog preuzimanja (*Consistence Long Term Retrieval*)
- CNS - centralni nervni sistem
- DR- Skor odloženog prisećanja (*Delay Recall*)
- EDSS - Proširena Skala Stepena Onesposobljenosti (*Expanded Disability Status Scale*)
- GWAS - ispitivanje polimorfizama celokupnog genoma (*genome wide association studies*)
- IFN- interferon
- KIS – klinički izolovani sindrom
- LTS- Skor dugoročnog skladištenja (*Long term storage*)
- MACFIMS - Minimalna Procena Kognitivnih Funkcija u Multiploj Sklerozi (*Minimal Assessment of Cognitive Function in Multiple Sclerosis*)
- MLBG - (*Maximal lifetime brain growth*)
- MR- magnetna rezonanca
- MS - multipla skleroza
- NK- urođene ubilačke ćelije (*natural killer cells*)
- PASAT- Test verbalnog serijskog sabiranja (*Paced Auditory Serial Addition Test*)
- PASAT 2- Test verbalnog serijskog sabiranja- 2 sekunde (*Paced-Auditory Serial Addition Test–2 seconds*)

PASAT 3- Test verbalnog serijskog sabiranja- 3 sekunde (*Paced-Auditory Serial Addition Test-3 seconds*)

PPMS - primarno progresivna multipla skleroza

RRMS - relapsno remitentna multipla skleroza

SPART- Test prostornog pamćenja (*Spatial Recall Test*)

SPART\_D- Test prostornog prisećanja (*Spatial Recall Test-Delayed Recall*)

SPMS - sekundarno progresivna multipla skleroza

SD- standardna devijacija

SDMT- Test analogije simbola i brojeva (*Symbol Digit Modalities Test*)

SRT -Test selektivnog podsećanja (*Selective Reminding Test*)

SRT\_lts- Skor dugoročnog skladištenja (*Selective Reminding Test-Long-Term Storage*)

SRT\_cltr- Skor konzistentnog dugoročnog preuzimanja (*Selective Reminding Test-Consistent Long-Term Retrieval*)

SRT\_D- Skor odloženog prisećanja (*Selective Reminding Test-Delayed Recall*)  
anja (*Selective Reminding Test*)

TMT B- *Trail Making Test- form B*

VITI- Suptest Rečnik iz Vekslerovog individualnog testa inteligencije

VST- Stroop test (*Victoria Stroop Test*)

WASI- Suptest Rečnik iz Vekslerove skale inteligencije (*Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence*)

WCST- Wiskonsin test sortiranja karata (*Wisconsin Card Sorting Test-WCST*)

WLG- Generisanje liste reči (*Word List Generation*)

## BIOGRAFIJA

Dr Jelena R. Dačković je rođena 27.10.1971. godine u Beogradu. Na Medicinskom fakultetu u Beogradu diplomirala je 05.11.1997. godine sa prosečnom ocenom 9,39. Specijalistički ispit iz neurologije položila je 19.11.2003. godine. Na Klinici za neurologiju KCS zaposlena je od 23.08.2000. godine. Radila je na Odeljenju za kognitivne i bihevioralne poremećaje u period od 2003-2010. godine. Na odeljenju za multiplu sklerozu i druge demijelizacione bolesti radio d 2010. godine.

Dr Jelena Dačković je 03.06.2010. godine na Medicinskom fakultetu u Beogradu odbranila magistarsku tezu: "EGZEKUTIVNE FUNKCIJE KOD BOLESNIKA SA SUPKORTIKALNOM ISHEMIJSKOM VASKULARNOM BOLEŠĆU", mentor Prof. dr Gordana Očić, komentor Prof. dr Tatjana Stošić Opincal, pred komisijom u sastavu: Prof. dr Nadežda Čovičković Šternić, Prof. dr Dragan Pavlović i Prof. dr Mile Vuković.

Autor je poglavlja u istaknutoj monografiji od nacionalnog značaja "Multipla skleroza" čiji je urednik Prof. dr Jelena Drulovići koja je izdata od strane Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu 2013. godine.

Autor je ili koautor 43 rada koji su prezentovani na stručnim sastancima u zemlji i inostranstvu, kao i publikovani u stranim i naučnim časopisima iz oblasti multiple skleroze, naslednih neuropatija i kognitivnih poremećaja.

Dr Jelena Dačković je 2015. godine završila dvogodišnji *Research Ethics Training Program, Icahn School of medicine at Mount Sinai, NIH Fogarty International Program Research Ethics Education in the Balkans and Black Sea Countries* u saradnji sa Medicinskim fakultetom u Beogradu.



Prilog 1.

## Izjava o autorstvu

Potpisani-a Jelena Dačković

broj upisa \_\_\_\_\_

### Izjavljujem

da je doktorska disertacija pod naslovom

„PROCENA KOGNITIVNOG STATUSA KOD BOLESNIKA SA RAZLIČITIM  
KLINIČKIM FENOTIPOVIMA MULTIPLE SKLEROZE

---

---

- rezultat sopstvenog istraživačkog rada,
- da predložena disertacija u celini ni u delovima nije bila predložena za dobijanje bilo koje diplome prema studijskim programima drugih visokoškolskih ustanova,
- da su rezultati korektno navedeni i
- da nisam kršio/la autorska prava i koristio intelektualnu svojinu drugih lica.

**Potpis doktoranda**

U Beogradu, 25.05.2016. \_\_\_\_\_

  
\_\_\_\_\_

Prilog 2.

## Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada

Ime i prezime autora Jelena Dačković

Broj upisa

---

Studijski program

---

Naslov rada „PROCENA KOGNITIVNOG STATUSA KOD BOLESNIKA SA  
RAZLIČITIM KLINIČKIM FENOTIPOVIMA MULTIPLE SKLEROZE”

Mentor Prof Dr Jelena Drulović

Potpisani Jelena Dačković

izjavljujem da je štampana verzija mog doktorskog rada istovetna elektronskoj verziji koju sam predao/la za objavljivanje na portalu **Digitalnog repozitorijuma Univerziteta u Beogradu.**

Dozvoljavam da se objave moji lični podaci vezani za dobijanje akademskog zvanja doktora nauka, kao što su ime i prezime, godina i mesto rođenja i datum odbrane rada.

Ovi lični podaci mogu se objaviti na mrežnim stranicama digitalne biblioteke, u elektronskom katalogu i u publikacijama Univerziteta u Beogradu.

**Potpis doktoranda**

U Beogradu, 25.05.2016.



---

**Prilog 3.**

## **Izjava o korišćenju**

Ovlašćujem Univerzitetsku biblioteku „Svetozar Marković“ da u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu unese moju doktorsku disertaciju pod naslovom:

„PROCENA KOGNITIVNOG STATUSA KOD BOLESNIKA SA RAZLIČITIM  
KLINIČKIM FENOTIPOVIMA MULTIPLE SKLEROZE

---

koja je moje autorsko delo.

Disertaciju sa svim priložima predao/la sam u elektronskom formatu pogodnom za trajno arhiviranje.

Moju doktorsku disertaciju pohranjenu u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu mogu da koriste svi koji poštuju odredbe sadržane u odabranom tipu licence Kreativne zajednice (Creative Commons) za koju sam se odlučio/la.

1. Autorstvo
2. Autorstvo - nekomercijalno
3. Autorstvo – nekomercijalno – bez prerade
4. Autorstvo – nekomercijalno – deliti pod istim uslovima
5. Autorstvo – bez prerade
6. Autorstvo – deliti pod istim uslovima

(Molimo da zaokružite samo jednu od šest ponuđenih licenci, kratak opis licenci dat je na poleđini lista).

U Beogradu, 25.05.2016.



**Potpis doktoranda**

1. Autorstvo - Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence, čak i u komercijalne svrhe. Ovo je najslobodnija od svih licenci.
2. Autorstvo – nekomercijalno. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela.
3. Autorstvo - nekomercijalno – bez prerade. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, bez promena, preoblikovanja ili upotrebe dela u svom delu, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela. U odnosu na sve ostale licence, ovom licencom se ograničava najveći obim prava korišćenja dela.
4. Autorstvo - nekomercijalno – deliti pod istim uslovima. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence i ako se prerada distribuira pod istom ili sličnom licencom. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela i prerada.
5. Autorstvo – bez prerade. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, bez promena, preoblikovanja ili upotrebe dela u svom delu, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca dozvoljava komercijalnu upotrebu dela.
6. Autorstvo - deliti pod istim uslovima. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence i ako se prerada distribuira pod istom ili sličnom licencom. Ova licenca dozvoljava komercijalnu upotrebu dela i prerada. Slična je softverskim licencama, odnosno licencama otvorenog koda.