

# NEVROPSIHOLOŠKI STATUS IN PRIMERJAVA KOGNITIVNEGA PROFILA PRI PACIENTIH Z RECIDIVNO-REMITENTNO TER SEKUNDARNO NAPREDUJOČO MULTIPLO SKLEROZO

## NEUROPSYCHOLOGICAL STATUS AND COMPARISON OF COGNITIVE PROFILES IN PATIENTS WITH RELAPSING-REMITTING AND SECONDARY PROGRESSIVE MULTIPLE SCLEROSIS

Tara Klun<sup>1</sup>, mag. psih., Karmen Resnik Robida<sup>2</sup>, dipl. zdr. psih., dr. Urša Čižman Štaba<sup>2</sup>, spec. klin. psih.

<sup>1</sup>Univerzitetni klinični center Maribor, Oddelek za psihiatrijo

<sup>2</sup>Univerzitetni rehabilitacijski inštitut Republike Slovenije – Soča, Ljubljana

### Povzetek

Kognitivni primanjkljaji se pojavljajo pri 43 % do 65 % obolelih za multiplo sklerozo in običajno vplivajo na vsakdanje funkcioniranje ter na kakovost življenja. Izrazitejši kognitivni primanjkljaji so značilni za napredujočo obliko multiple skleroze.

### Metode:

V raziskavo smo vključili 58 pacientov z recidivno-remitentno in 59 pacientov s sekundarno napredujočo obliko multiple skleroze, ki so se v letih 2018-2020 udeležili celostne rehabilitacijske obravnave na URI – Soča. Kognitivne sposobnosti smo ocenili s pomočjo testne baterije RBANS (*angl.* Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status), ki vključuje oceno pozornosti, spomina, vidno-prostorskih/konstruktivskih sposobnosti in jezikovnih sposobnosti.

### Rezultati:

V kliničnem vzorcu pacientov z multiplo sklerozo so se najpogosteje pojavljale težave na področju psihomotorične hitrosti in spomina za besedno gradivo. 85 % udeležencev je dosegalo slabše rezultate glede na demografsko določene norme na osmih od 12 podtestih. Med skupinama pacientov

### Abstract

#### Background:

*Cognitive deficits occur in 43 % to 65 % of patients with multiple sclerosis, having an impact on daily functioning and the quality of life. Progressive course of multiple sclerosis is associated with greater cognitive impairment.*

#### Methods:

*The study included 58 patients with relapsing-remitting and 59 patients with secondary progressive multiple sclerosis who participated in a comprehensive rehabilitation treatment at the University Rehabilitation Institute in Ljubljana in 2018-2020. Cognitive abilities were assessed using the RBANS test battery (Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status), which assesses attention, memory, visual-spatial/constructional abilities, and language abilities.*

#### Results:

*In the clinical sample of patients with multiple sclerosis, psychomotor speed and memory problems were the most common cognitive deficits; 85 % of the participants in the sample performed worse than demographically determined norms on eight of the 12 subtests. Between-group comparisons (relapsing-remitting*

z recidivno-remitentno obliko in sekundarno napredujočo obliko smo odkrili statistično značilna odstopanja na področju konstrukcijskih sposobnosti.

### Zaključek:

Kognitivni primanjkljaji se pojavljajo pri vseh oblikah oz. fenotipih multiple skleroze. Njihova prevalenca je v kliničnih vzorcih višja kot v splošni populaciji. Klinični psiholog znotraj rehabilitacijskega tima ne sodeluje samo pri ugotavljanju morebitnih odstopanj od normalnega kognitivnega funkcioniranja, temveč tudi pri načrtovanju ustrezne obravnave z namenom osvajanja čim večje samostojnosti in neodvisnosti na vseh področjih življenja.

### Ključne besede:

Kognicija; nevropsihološki status; kognitivni profil; multipla skleroza; rehabilitacija

*vs. secondary progressive MS) showed statistically significant differences in the field of constructional abilities.*

### Conclusion:

*Cognitive deficits occur in all forms or phenotypes of multiple sclerosis. Their prevalence is higher in clinical samples than in the general population. The clinical psychologist in the rehabilitation team is not only involved in identifying possible deviations from normal cognitive functioning, but also in planning appropriate treatment for the patient to gain maximum autonomy and independence in all areas of life.*

### Key words:

*Cognition; neuropsychological status; cognitive profile; multiple sclerosis; rehabilitation*

## UVOD

Multipla skleroza (MS) je avtoimuna bolezen osrednjega živčevja, za katero je značilen pojav lezij ali plakov v možganih in/ali hrbtenjači (1). Zelo zgodaj začnejo propadati tudi aksoni živčnih celic. Posameznike prizadene v najbolj produktivnem obdobju življenja, običajno med 20. in 50. letom starosti. Pri ženskah se pojavlja dvakrat pogosteje kot pri moških. Na svetu je približno 2,5 milijona obolelih za MS, v Sloveniji pa poročajo o prevalenci 120 na 100.000 prebivalcev, kar pomeni približno 2.500 registriranih bolnikov (2).

Potek bolezni je kroničen, pri čemer klinična slika vključuje različne nevrološke simptome in znake, ki odslikavajo prisotnost ter razpršenost demielinizacijskih področij v centralnem živčnem sistemu (3). Kljub temu da bolezen pomembno ne zniža pričakovane življenjske dobe, pacienti pogosto doživljajo večje omejitve v vsakdanjem življenju in poročajo o slabši kakovosti življenja (4). MS je znana kot »bolezen tisočerih obrazov«, saj so težave bolnikov zelo raznolike in se ne izkazujejo v enotni klinični sliki. Poleg klasičnih simptomov in znakov, ki zaobjemajo občutke odrevenelosti in mravljinčenja (senzorični simptomi), mišičnih bolečin ali krčev, pareze, vrtoglavic in omotice, motenj mokrenja, kronične utrujenosti in še mnogih drugih, se pogosto pojavljajo tudi spremembe na kognitivnem področju.

### Kognitivne spremembe pri pacientih z MS

Kognitivni primanjkljaji pri pacientih z MS vključujejo upočasnjeno miselno procesiranje, okvare v spominskem procesiranju, težave s kompleksno pozornostjo in z delovnim spominom, motnje izvršilnih funkcij ter občasno tudi odstopanja na področju

vidno-prostorskih sposobnosti (5). Nevropsihologi se strinjajo, da sta hitrost miselnega procesiranja in epizodični spomin najpogosteje oškodovani področji kognitivnega delovanja (6), medtem ko so težave izvršilnih in vidno-prostorskih sposobnosti redkejšje (7).

Na področju spominskih funkcij se pojavljajo težave z eksplicitnim (spomin za snov, ki se jo posameznik nauči in ponavlja), epizodičnim (avtobiografski spomin, vezan na čas in kraj) in delovnim (sposobnost vzdrževanja in upravljanja z omejenim naborom informacij v krajšem obdobju) spominom. Nasprotno pa sta semantični (spomin za dejstva, objekte in odnose med njimi) in implicitni (učenje brez zavestnega truda) spomin pogosto ohranjena (3, 7). Do klinično pomembnih odklonov prihaja na vseh stopnjah spominskega procesiranja (učenje, vkodiranje in priklic). V literaturi se kot pomemben kazalnik začetnih kognitivnih sprememb omenja zmanjšana hitrost obdelave informacij (7, 8). Pogosteje so oškodovane kompleksne komponente pozornosti (npr. selektivna, deljena, izmenična pozornost), medtem ko je najenostavnejša oblika pozornosti (razpon pozornosti) običajno ohranjena (7). Avtorji poročajo tudi o upadu kognitivne učinkovitosti pri preizkusih, ki zahtevajo vzdrževano pozornost (pojav t.i. kognitivne utrudljivosti) (9, 10). Primanjkljaji na področju izvršilnih sposobnosti se kažejo kot težave z abstraktnim sklepanjem, reševanjem problemov, načrtovanjem in spremljanjem ter lahko vplivajo na uspešnost na drugih kognitivnih in motoričnih preizkušnjah ter na učinkovitost izvajanja vsakodnevnih aktivnosti (11). Prevalenca upada na področju vidno-prostorskih sposobnosti je zelo spremenljiva in odvisna od tipa oz. vrste preizkušnje (12), medtem ko se jezikovni primanjkljaji (težave pri poimenovanju, branju in razumevanju verbalnih navodil) pojavljajo pri manjšini pacientov z MS (13).

Ocene pogostosti kognitivnih primanjkljajev se razlikujejo in so v veliki meri odvisne od vzorčenja. Kognitivni primanjkljaji so prisotni pri vsaj 43 % posameznikov z MS v skupnosti (7), pri čemer je v kliničnih vzorcih (npr. zdravstvene in rehabilitacijske ustanove) prevalenca višja (54 – 64 %) (3). Običajno gre za primanjkljaje specifičnih kognitivnih funkcij in le redko za globalni kognitivni upad. Kognitivne spremembe so lahko zlasti v zgodnjih fazah bolezni subtilne in zelo spremenljive med posamezniki (3). Huda demenca se pojavlja pri 22 % bolnikov z MS (14).

Raziskovalci se strinjajo, da je trajanje bolezni MS slab napovednik prisotnosti kognitivnih primanjkljajev, stopnja telesne prizadetosti pa je zgolj minimalno povezana s stopnjo kognitivne okvare. Kadar se kognitivna odstopanja pojavijo zgodaj in neodvisno od drugih nevrološki znakov, obstaja večje tveganje za razvoj izrazitejših primanjkljajev na kognitivnem področju (6).

### Potek bolezni in povezanost s kognitivnimi primanjkljaji

Glede na potek bolezni ločimo recidivno-remitentno (RR), sekundarno napredujočo (SN) in primarno napredujočo (PN) MS. V literaturi (15, 16) poročajo še o progresivno-recidivni obliki, za katero je značilen progresivni upad z akutnimi obdobji ponovitve simptomov oz. zagoni. Ko se simptomi, značilni za zagon MS, pojavijo prvič, govorimo o klinično izoliranem sindromu.

RR MS je najpogostejša oblika, ki na začetku prizadene od 80% do 85 % vseh obolelih za MS (16). Kaže se kot izmenjujoča obdobja zagonov (tj. pojav novih ali poslabšanje starih simptomov, ki traja vsaj 24 ur) in izboljšanj. Sekundarno napredujočo obliko (SN MS) razvije od 50 % do 70 % bolnikov z RR MS po več letih trajanja bolezni, pri čemer se funkcionalno in klinično stanje slabša tudi med zagoni. Primarno napredujočo obliko (PN MS) ima 10 % do 20 % vseh pacientov, diagnosticiranih z MS. Značilno je, da se stanje postopoma slabša že od začetka, brez vmesnih izboljšanj (16).

Kognitivna oškodovanost se pojavlja pri vseh fenotipih (oblikah) MS (17, 18). Pri bolnikih s klinično izoliranim sindromom se giblje med 20 % do 25 %, pri RR MS 30 % do 45 % (19) in 50 % do 75 % pri bolnikih s SN MS. Prevalenca kognitivnih primanjkljajev za bolnike s PN MS je spremenljiva, saj ta fenotip predstavlja manjšino vseh primerov MS; zaključki raziskav temeljijo na majhnih vzorcih.

Glede odnosa med kliničnimi fenotipi in kognitivnim upadom v literaturi obstajajo dosledni dokazi, da imajo bolniki z RR obliko bolj blago stopnjo kognitivnega upada v primerjavi z bolniki s progresivnimi oblikami bolezni (5, 20, 21, 22). Eden od razlogov bi lahko bil, da gre pri bolnikih s progresivnimi oblikami bolezni za večjo nevrodegenerativno breme in obširnejšo atrofijo sive možganovine (23). SN MS običajno predstavlja drugo fazo, v katero preide večina bolnikov z RR MS po določenem času. Iz tega sledi, da je SN MS povezana s težjo invalidnostjo, daljšim trajanjem bolezni, večjim številom lezij v centralnem živčnem sistemu in izrazitejšim kognitivnim upadom (24). Ko se kogni-

tivni primanjkljaji enkrat pojavijo, razen če se razvijejo med zagonom, po navadi vztrajajo in sčasoma postajajo bolj izraziti ter začnejo pomembno vplivati na posameznikovo vsakdanje funkcioniranje (5). Nasprotno pa Ruano et. al. (18) predvidevajo, da so kognitivne okvare v večji meri povezane s starostjo in telesno okvaro bolnika kot pa z obliko bolezni.

Na področju specifičnih kognitivnih sposobnosti bolniki s SN MS v primerjavi z bolniki z RR MS izkazujejo večje težave na vseh stopnjah spominskega procesa za verbalno gradivo (17, 25). Rezultati metaanalize (17), v katero so vključili 47 študij (N = 4460 bolnikov), so pokazali izrazitejšo kognitivno oškodovanost bolnikov s PN MS v primerjavi z bolniki z RR MS na vseh kognitivnih področjih, pri čemer je še posebej izstopalo besedno učenje. Razlike so bile statistično značilne ob primerljivi stopnji utrudljivosti in stopnji depresije ter neodvisno od demografskih razlik. Za paciente s klinično izoliranim sindromom in RR MS je značilen podoben nevropsihološki profil z največjimi odstopanji na področju hitrosti kognitivnega procesiranja, medtem ko se pri progresivnih oblikah MS pogosteje pojavlja oškodovanost spominskih in izvršilnih sposobnosti (18, 26).

Benedict et al. (27) so na reprezentativnem vzorcu 291 odraslih bolnikov z različnimi oblikami MS poročali o prevalenci oškodovanosti posameznih kognitivnih domen. Pri več kot polovici udeležencev (54–56 % udeležencev) so se pojavljali odkloni na področju vidnega spomina. 27–51 % jih je imelo večje težave na področju hitrosti kognitivnega procesiranja, 29–34 % pri besednem spominu, 15–28 % pri izvršilnih funkcijah in 22 % pri vizualno-prostorski obdelavi. Poimenovanje, semantični spomin in razpon pozornosti so redkeje oškodovana področja kognicije (pri približno 10 % bolnikov) (7, 27). Verbalna semantična fluentnost pa je pogosteje oškodovana pri bolnikih, starejših od 50 let (28, 29).

Namen pričujoče raziskave je bil ugotoviti kognitivni profil kliničnega vzorca bolnikov z MS, ki so bili vključeni v programe celostne rehabilitacije. Glede na rezultate raziskav smo predvidevali, da se bo največ težav pojavilo na podtestih, ki ocenjujejo hitrost kognitivnega procesiranja in spomina, ter da bodo pacienti s SN MS dosegali slabše rezultate v primerjavi s pacienti z RR MS.

## METODE

### Preiskovanci

V raziskavo smo vključili 117 pacientov z diagnozo multipla skleroza, ki so se udeležili programov celostne rehabilitacije na URI – Soča v času od januarja 2018 do novembra 2020. Vključitvena merila za sprejem so bila (1) prvi sprejem v program rehabilitacije, (2) ponovni sprejem v program rehabilitacije ali (3) program obnovitvene rehabilitacije. V kliničnopsihološko obravnavo vključujemo paciente, ki so glede na njihovo funkcionalno in klinično stanje sposobni sodelovati v obravnavah.

Izključitvena merila so bili dejavniki, ki bi lahko močno ovirali sodelovanje posameznika pri ocenjevanju sposobnosti (prisotnost

hude kognitivne motnje, govorno-jezikovne motnje – afazije, huda depresivnost ali psihotičnost ter zloraba psihoaktivnih substanc) in vsi dodatni pogoji, ki bi lahko ovirali izvedbo raziskave (resna izguba vida, jezikovna neustreznost, nepismenost ali zelo huda grafomotorična oviranost).

**Tabela 1:** Demografske značilnosti vzorca glede na obliko bolezni.

**Table 1:** Demographic characteristic of the sample according to the course of disease.

	RR MS		SN MS		Celoten vzorec Total sample	
	M	SD	M	SD	M	SD
Starost	41,69	9,45	54,22	8,47	48,00	10,92
Število let od diagnoze	8,17	6,45	21,14	10,10	14,71	10,66
Izobrazba*	5,07	1,60	5,02	1,30	5,04	1,44

**Legenda:** RR MS – recidivno-remitentna multipla skleroza, SN MS – sekundarno napredujoča multipla skleroza; \*stopnje izobrazbe (1 – nedokončana osnovna šola, 8 – doktorat znanosti); podstopnje smo združili v eno stopnjo (npr. 7/1 in 7/2 v 7).  
**Legend:** RR MS – relapsing-remitting multiple sclerosis, SN MS – secondary progressive multiple sclerosis; \*education level (1 – unfinished elementary school, 8 – PhD); sub-levels were merged (e.g., 7/1 and 7/2 into 7).

V končnem vzorcu je bilo vključenih 37 moških (32 %) in 80 žensk (povprečna starost 48 let, SD 11 let), ki so diagnozo multiple skleroze v povprečju prejeli pred 15 leti (SD 11 let). Največ udeležencev je imelo zaključeno V. stopnjo izobrazbe.

Razlike v demografskih značilnostih med skupino bolnikov z RR MS in s SN MS smo preizkusili z neparametričnim testom Manna in Whitneyja. Med skupinama ni bilo statistično značilnih razlik v spolu in izobrazbi, medtem ko imajo udeleženci s SN MS v splošnem dlje časa postavljeno diagnozo ( $z_U = 8,27, p < 0,001$ ) in so v povprečju starejši za 12,5 leta ( $z_U = 7,56, p < 0,001$ ). To je pričakovano, saj SN MS v približno 50 – 70 % primerov predstavlja napredovalo stopnjo RR MS.

### Ocenjevalni instrumenti

Nevropsihološka ocena je zajemala Ponovljivo baterijo za oceno nevropsihološkega statusa - RBANS (12 – 89 let) (30). Presejalna ocena kognicije vključuje oceno neposrednega pomnjenja in odloženega priklica (spominskih funkcij), pozornostnih funkcij, govorno-jezikovnih funkcij in vidno-prostorskih ter konstrukcijskih funkcij.

Neposredno pomnjenje vključuje dva podtesta: učenje besed in učenje zgodbe. Pri učenju besed ocenjujemo učljivost na podlagi štirih ponovitev besednega gradiva, pri učenju zgodbe pa z dvema. Vidno-prostorske in konstrukcijske sposobnosti preverjamo s pomočjo dveh podtestov: presojanje orientacije linij in prerisovanje figure. Jezikovne sposobnosti zaobjemajo dva podtesta: poimenovanje objektov in semantična fluentnost. Pri slednjem je potrebno v eni minuti naštet čim več pojmov iz

danih semantičnih kategorij. Pozornostne funkcije preverimo s pomočjo dveh podtestov: ponavljanje niza števil in kodiranje. Pri podtestu kodiranje udeleženec v omejenem obdobju vpiše čim več ustreznih števil pod različne simbole in pri tem poskuša narediti čim manj napak. Odložena spominska reprodukcija zaobjema štiri podteste, ki so na koncu baterije: odloženi priklic besed, prepoznavna besed, odloženi priklic zgodbe in odloženi priklic figure. Pri zadnjem udeleženec po spominu nariše figuro, ki jo je prerisal v začetku preizkušnje.

### Postopek in statistične analize

Opravili smo retrospektivno presečno študijo. Iz medicinske dokumentacije smo poiskali podatke pacientov, ki so ob sprejemu na oddelek opravili nevropsihološko oceno in so imeli bodisi RR MS bodisi SN MS. Pacientov z RR obliko bolezni je bilo v programe rehabilitacije na terciarni ravni v tem obdobju vključenih manj kot tistih s progresivnimi oblikami. Zaradi tega smo najprej zbrali podatke vseh z RR MS in šele nato naključno vzorčili paciente s SN MS. Po zaključenem pridobivanju podatkov smo s pomočjo statističnega programa IBM SPSS Statistics 24 izračunali opisne statistike in ocenili odstopanja od normalne porazdelitve. Zaradi majhnega vzorca in odstopanja porazdelitve vseh spremenljivk od normalne smo uporabili neparametrične statistične teste (test Manna in Whitneyja).

### REZULTATI

Rezultati statističnega testiranja odstopanja od normalne porazdelitve glede na obliko bolezni so zbrani v Tabeli 2. Prvi opisni rezultati v Tabeli 3 nakazujejo na možnost, da so udeleženci z RR obliko v povprečju dosegali nekoliko višje rezultate kot udeleženci s SN MS. Podtest, ki vidno izstopa v obeh skupinah, je kodiranje. Na omenjenem podtestu so udeleženci v obeh podskupinah v povprečju dosegali najnižje rezultate ( $M_{RRMS} = 16,8, SD_{RRMS} = 21,1, M_{SNMS} = 12,0, SD_{SNMS} = 13,5$ ) glede na preostale podteste.

Rezultati testov Manna in Whitneyja kažejo, da se udeleženci v obeh podskupinah med seboj niso statistično značilno razlikovali glede na večino ocenjevanih spremenljivk. Izstopajo zgolj rezultati na podtestu kopija slike, kjer so udeleženci iz RR MS v povprečju dosegali boljše rezultate v primerjavi z udeleženci s SN MS ( $z_U = -2,50, p = 0,013$ ).

**Tabela 2:** Statistično testiranje odstopanja od normalne porazdelitve glede na obliko bolezni.**Table 2:** Normality tests according to the subtype of disease.

	RR MS*				SN MS**			
	test Kolmogorov – Smirnov	test Shapiro – Wilk			test Kolmogorov – Smirnov	test Shapiro – Wilk		
	<i>p</i>	<i>p</i>	As	Spl	<i>p</i>	<i>p</i>	As	Spl
<b>Podtest / Subtest</b>								
Učenje besed	0,043	0,008	0,30	-1,02	0,059	0,015	0,67	0,02
Učenje zgodbe	0,014	0,004	0,30	-1,11	0,002	0,001	0,59	-0,58
Kopija slike	<0,001	<0,001	-0,29	-1,23	<0,001	<0,001	0,51	-1,24
Orientacija linij	<0,001	<0,001	-1,10	0,09	<0,001	<0,001	-0,79	-0,43
Poimenovanje slik	<0,001	<0,001	-1,48	0,44	<0,001	<0,001	-0,96	-0,74
Verbalna fluentnost	<0,001	<0,001	0,35	-1,46	0,056	0,002	0,36	1,12
Zapomnitev števil	<0,001	<0,001	0,74	-0,72	<0,001	0,002	0,57	-0,46
Kodiranje	<0,001	<0,001	1,55	1,54	<0,001	<0,001	1,10	-0,27
Odloženi priklic besed	0,081	0,002	0,32	-1,16	<0,001	<0,001	0,45	-0,94
Prepoznavna	<0,001	<0,001	-0,77	-1,30	<0,001	<0,001	-0,59	-1,44
Odloženi priklic zgodbe	<0,001	<0,001	0,60	-0,95	<0,001	<0,001	0,80	-0,38
Priklic slike	0,001	<0,001	0,30	-1,02	0,018	0,001	0,11	-1,39

**Opombe / Notes:** RR MS – recidivno-remitentna multipla skleroza / relapsing-remitting multiple sclerosis, SN MS – sekundarno napredujoča multipla skleroza / secondary progressive multiple sclerosis; \**n* = 58, \*\**n* = 59.

**Tabela 3:** Opisna statistika podtestov RBANS in rezultati testa Manna in Whitneyja glede na obliko bolezni.**Table 3:** Descriptive statistics for RBANS subtests and results of the Mann-Whitney test for comparing disease courses.

	RR MS				SN MS				<i>p</i> *
	M	SD	min	max	M	SD	Min	max	
Učenje besed	56,90	27,88	3	98	36,30	23,20	1	95	0,084
Učenje zgodbe	41,21	29,74	1	97	31,90	25,12	1	88	0,134
Kopija slike	49,83	29,39	1	90	34,56	29,96	1	90	0,013
Orientacija linij	67,05	26,60	3	94	64,88	23,34	3	94	0,411
Poimenovanje slik	58,10	24,58	1	75	55,92	25,70	1	75	0,087
Verbalna fluentnost	46,20	34,23	1	99	32,01	28,63	1	99	0,280
Zapomnitev števil	31,55	24,71	> 0,01	86	33,75	23,51	1	98	0,430
Kodiranje	16,83	21,10	1	81	12,00	13,52	1	47	0,301
Odloženi priklic besed	40,64	30,00	> 0,01	97	31,75	26,24	1	92	0,129
Prepoznavna	46,74	28,22	1	70	47,17	28,22	1	75	0,223
Odloženi priklic zgodbe	33,29	30,30	1	96	27,85	26,30	1	96	0,441
Priklic slike	45,98	32,22	1	97	46,30	32,24	1	97	0,943

**Opombe:** V izračun smo vključili percentilne vrednosti; \*nismo upoštevali popravka za večkratna testiranja.

**Notes:** Percentiles were included in the calculation; \*no correction for multiple tests.

**Tabela 4:** Odstotki udeležencev, ki so na posameznem podtestu dosegli manj kot 9. percentilno vrednost\*.**Table 4:** Percentage of participants who scored below the 9th percentile on each subtest.

Podtest / Subtest	% celoten vzorec % total sample (N = 117)	% RR MS (n = 58)	% SN MS (n = 59)
Učenje besed	10,3	6,9	13,6
Učenje zgodbe	21,4	17,2	25,4
Kopija slike	19,7	12,1	27,1
Orientacija linij	3,4	5,2	1,7
Poimenovanje slik	9,4	6,9	11,9
Verbalna fluentnost	13,7	12,1	15,3
Zapomnitev števil	17,1	19,0	15,3
Kodiranje	54,7	51,7	57,6
Odloženi priklic besed	28,2	22,4	33,9
Prepoznavna	18,0	19,0	17,0
Odloženi priklic zgodbe	36,8	36,2	37,3
Priklic slike	19,7	19,0	20,3

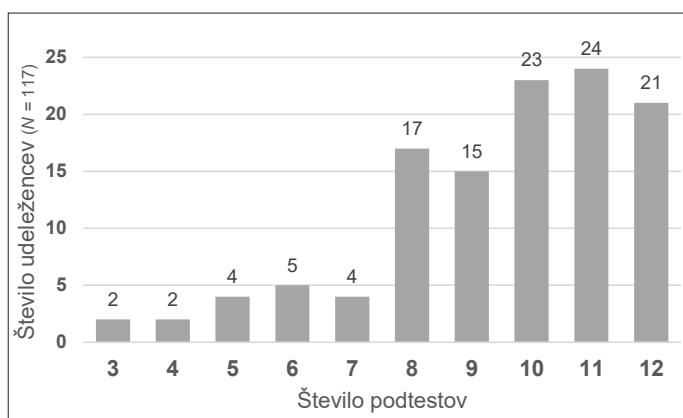
**Opomba:** \*za določitev meje med dosežki, ki so še v mejah normale, in tistimi, ki so že pod povprečjem (*angl.* below average score), smo uporabili priporočila Guilmette et. al. (31)

**Note:** \*for determining the threshold between scores within the norm and those below the average we followed the recommendations by Guilmette et. al. (31)

Iz rezultatov Tabele 4 lahko razberemo, da je največ udeležencev v celotnem vzorcu dosegalo nizke rezultate na podtestu kodiranje (55 %), medtem ko so najbolje reševali podtesta orientacije linij in poimenovanja slik. Petina udeležencev (21 %) je imela večje težave pri učenju zgodbe, nekaj več kot tretjina pa pri odloženem priklicu (37 %) omenjenega gradiva. Težave pri odloženem priklicu besed je imelo 28 % udeležencev.

**Slika 1:** Odnos med številom podtestov in številom udeležencev, ki so na posameznem podtestu dosegli manj kot 9. percentilno vrednost.

**Figure 1:** Relationship between the number of subtests and the number of participants who scored below the 9th percentile on each subtest.



**Opomba:** Skupno število podtestov na preizkušnji RBANS je 12.

**Note:** The total number of RBANS subtests is 12.

S Slike 1 lahko razberemo, da nobeden od 117 udeležencev na presejalni oceni kognitivnih sposobnosti ni dosegel povprečnih rezultatov na vseh 12 podtestih baterije RBANS. Enaindvajset udeležencev (18 % celotnega vzorca) je dosegalo nižje rezultate v primerjavi z demografsko določenimi normami na vseh ocenjenih podtestih. Pri večini udeležencev v vzorcu (85 %) smo ugotovili izrazitejšo težavo na 8 ali več podtestih.

## RAZPRAVA

Rezultati statističnih analiz so pokazali, da se v kliničnem vzorcu pacientov z multiplo sklerozo pri enem od šestih udeležencev pojavljajo večja odstopanja na vseh ocenjenih področjih kognitivnih sposobnosti (pozornost, spomin, vidno-prostorske/konstruktivne sposobnosti, jezikovne sposobnosti). Pri več kot polovici udeležencev (55 %) smo odkrili psihomotorično upočasnjenost (podtest kodiranje) oziroma upočasnjenost kognitivnega procesiranja, kar je skladno z dognano prevalenco drugih raziskovalcev (1, 7, 27). Ravno hitrost procesiranja se je pri bolnikih z multiplo sklerozo v večini raziskav izkazala kot najpogostejše prizadeta kognitivna funkcija (32 - 34).

Večja odstopanja so se pokazala tudi v okviru spomina za besedno gradivo. Vsak peti (21,4 %) je imel težave na ravni učenja zgodbe, medtem ko so se primanjkljaji odloženega priklica enakega gradiva pojavili pri enem od treh udeležencev. Tudi pri odloženem priklicu besed je več kot četrtina udeležencev v vzorcu dosegala rezultate, ki so bili nižji od demografsko določenih norm (pod 9. percen-

tilom). Rezultati so podobni prevalenci verbalnih spominskih primanjkljajev (29–34 %), ki so jo na reprezentativnem vzorcu bolnikov z različnimi oblikami MS ugotovili Benedict et al. (27). V našem primeru so se pokazale večje težave pri obeh podtestih priklica besednega gradiva (učenje besed in učenje zgodbe), o čemer so pisali že Drake et al. (25). Nasprotno pa je Beatty (35) poročal o boljših rezultatih na podtestu odloženega priklica zgodbe v primerjavi s priklicem besed.

Vizualna spominska modaliteta (odloženi priklic slike) se v dotičnem vzorcu ni izkazala kot področje, ki bi prizadelo več kot 20 % udeležencev, medtem ko nekateri drugi avtorji (npr. 27) poročajo od dva- do trikrat višjih odstotkih. Razlike lahko izvirajo iz specifičnosti vzorčenja ali iz uporabe različnih nevropsiholoških preizkusov za oceno vizualnega spomina.

Najmanj težav so imeli udeleženci na podtestih, ki ocenjujejo vidno zaznavanje (presojanje orientacije linij) in jezikovne sposobnosti (poimenovanje in verbalna fluentnost). Gre za kognitivni področji, na katerih se po poročanju avtorjev primanjkljaji pojavljajo pri manjšini pacientov z MS (7, 13).

V nadaljevanju smo na podlagi ugotovitev številnih raziskav (5, 20, 21, 23, 24) predpostavili, da se bodo v skupini SN MS pojavili bolj izraziti kognitivni primanjkljaji kot v skupini RR MS. Rezultati statističnih analiz omenjene hipoteze niso potrdili. Edini podtest, na katerem je skupina s SN MS dosegala pomembno slabše rezultate, je bil kodiranje. Omenjeni podtest je močno odvisen od grafomotoričnih spretnosti oz. funkcionalnega stanja osebe, česar v omenjeni raziskavi posebej nismo nadzirali in je zato rezultate potrebno interpretirati s previdnostjo.

Eden od razlogov, zakaj med skupinama ni prišlo do večjih razlik, bi lahko bil v vključitvenih merilih za rehabilitacijsko obravnavo oz. v načinu vzorčenja. V celostno rehabilitacijsko obravnavo najpogosteje vključimo paciente z napredujočimi težavami, tako na funkcionalnem kot tudi na kognitivnem področju. Poleg tega so kandidati za rehabilitacijo tudi pacienti z RR MS, ki jih iz Nevroloških oddelkov UKC premestijo neposredno po akutnem zdravljenju zagona bolezni, od katerega lahko preteče tudi manj kot mesec dni. Kot izpostavljajo avtorji (5), so lahko kognitivni primanjkljaji v subakutnem obdobju po zagonu tudi prehodne narave. Pacienti brez indikacije za celostno rehabilitacijsko obravnavo se lahko vključijo v ambulantne obravnave, v katere se klinični psiholog vključuje zgolj ob indikaciji (subjektivno poročanje o kognitivnih ali razpoloženskih težavah). Ne smemo pozabiti tudi na določeno število pacientov z MS (najpogosteje RR MS), ki niso vključeni v programe na URI Soča. Predvidevamo lahko, da je v skupnosti večje število pacientov z RR MS, ki nimajo večjih funkcionalnih in/ali kognitivnih omejitev, medtem ko je število takih pacientov s SN MS (progresivna oblika RR MS) manjše. Iz tega lahko sklepamo, da je v kliničnem vzorcu rehabilitacijskih pacientov (predvsem RR SMS) pojavnost funkcionalnih in kognitivnih primanjkljajev večja, kot bi to pričakovali v splošni populaciji. Na razlike v pogostosti kognitivnih primanjkljajev v različnih vzorcih opozarjajo tudi drugi (3, 7).

Druga možna razlaga vključuje koncept kognitivne rezerve (KR). KR se nanaša na sposobnost, da kljub obstoječi možganski okvari nadaljujemo z izvajanjem nalog, bodisi s pomočjo že obstoječih kognitivnih ali kompenzacijskih manevrov (36). Tisti z višjo KR hitreje okrevajo po patoloških okvarah, pri čemer se v možganih vključijo in aktivirajo kompenzatorna oz. nova možganska omrežja (37, 38). Sumowski in Leavitt (39) poudarjata pomen dednih (možganska rezerva) in okoljskih (npr. intelektualno obogatene aktivnosti) dejavnikov pri zmanjševanju negativnega učinka možganske patologije na kognitivne sposobnosti. Osebe z boljšo možgansko rezervo, obširnejšim besednjakom in/ali pogostejšo udeležbo v pristočasnih aktivnostih (npr. branje ali drugi kognitivni konjički), se kljub diagnozi MS bolj uspešno spopadajo s kognitivnimi motnjami (39). V pričujoči raziskavi nismo kontrolirali vseh spremenljivk, ki bi lahko vplivale na kognitivno učinkovitost. Možno je, da je bilo v skupini SN MS več bolnikov z večjo KR, zaradi česar so bile razlike med skupinama manjše. V prihodnjih raziskavah, ki se osredinjajo na kognitivno funkcioniranje pacientov z MS, bi bilo smiselno kontrolirati tudi kognitivno rezervo.

Rezultati naše raziskave so skladni z ugotovitvami drugih avtorjev (1, 17, 18), da so kognitivni primanjkljaji značilni za vse fenotipe MS in da se pojavljajo tako v zgodnjih kot tudi kasnejših fazah bolezni. Težave na kognitivnem področju se povezujejo z redkejšim vključevanjem v socialne dejavnosti, večjo verjetnostjo za brezposelnost, z več težavami pri opravljanju rutinskih gospodinjskih opravil in večjo izpostavljenostjo psihiatričnim boleznim (40). Pri rehabilitaciji je ena prvih nalog kliničnega psihologa temeljita ocena, ki zajema področje kognicije, čustvovanja in osebnosti ter omogoča ustrezno načrtovanje obravnave z namenom izboljšanja samostojnosti in neodvisnosti na vseh področjih življenja in podpore pri soočanju z boleznijo. Benedict et al. (6) poročajo o učinkovitosti kognitivne rehabilitacije pri pacientih z multiplo sklerozo. Rezultati metaanalize (41) kažejo majhne do zmerne velikosti učinka na izboljšanje hitrosti procesiranja informacij, izvršilne sposobnosti in spomin. V okviru obnovitvenih (restitutivnih) pristopov se najpogosteje uporabljajo računalniški programi (npr. RehaCom) v kliničnem okolju ali telerehabilitaciji. Učinki so opazni takoj po treningu in vztrajajo tudi 2 leti kasneje (42). Znotraj nadomestnih (kompenzatornih) pristopov pa omenjajo številne spominske tehnike, trening postavljanja ciljev, uporabo zunanjih opomnikov ipd.

## Pomanjkljivosti raziskave

Rezultate pričujoče raziskave je potrebno jemati z določeno stopnjo previdnosti. Glavna pomanjkljivost je manjši in selekcioniran vzorec (pacienti, vključeni v programe celostne rehabilitacije), zaradi česar rezultatov ne moremo posplošiti na populacijo vseh pacientov z RR MS in s SN MS. Prav tako bi bilo v prihodnosti smiselno vključiti kontrolno skupino posameznikov brez nevrološke motnje in paciente vzdolžno spremljati več let zapored. Ker gre v omenjenem primeru za retrospektivno študijo, nismo imeli na voljo vseh podatkov, s pomočjo katerih bi lahko pojasnili odstopanja v pričakovanih rezultatih. Poleg tega smo za oceno kognitivnega profila uporabili presejalno preizkušnjo kognitivnega

statusa. Davis et al. (43) so potrdili učinkovitost baterije RBANS pri ugotavljanju kognitivnih primanjkljajev na vzorcu oseb z MS, medtem ko so Aupperle et al. (44) (ne)občutljivost RBANS-a primerjali s kratkim preizkusom spoznavnih sposobnosti MMSE (45). Ne glede na nasprotujoče si rezultate pa presejalni preizkus nikakor ne more nadomestiti poglobljene klinične nevropsihološke ocene. V omenjeni bateriji kognitivnega statusa (RBANS) prav tako ni vključenih podtestov za oceno izvršilnih sposobnosti, ki naj bi predstavljale področje kognitivnih primanjkljajev, ki lahko pomembno vplivajo na vsakdanjo funkcioniranje in vključevanje v družbo (11).

## ZAKLJUČEK

Na kliničnem vzorcu pacientov z multiplo sklerozo ugotavljamo največja odstopanja na področju hitrosti kognitivnega procesiranja in spominskega procesa za besedno gradivo, medtem ko so enostavni obseg pozornosti, jezikovne sposobnosti (poimenovanje, verbalna fluentnost) in vidno-zaznavne sposobnosti pri večini udeležencev neokvarjene. Nasprotno od pričakovanega pa nismo ugotovili pomembnih odstopanj v kognitivnem profilu med skupino pacientov z RR MS in s SN MS, z izjemo konstrukcijskih sposobnosti.

Ker primanjkljaji na področju kognitivnih sposobnosti vplivajo na številna področja vsakodnevnega funkcioniranja in kakovost življenja pacientov z MS, je vloga kliničnega psihologa pri ugotavljanju morebitnih kognitivnih odstopanj ključnega pomena za načrtovanje učinkovite rehabilitacijske obravnave (prilagajanje obravnave, načrtovanje kognitivnega treninga, psihoterapevtsko posredovanje ...).

## Literatura:

- Chiaravalloti ND, DeLuca J. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2008;7:1139-51.
- Šega Jazbec S. Multipla sklerozna. *Farm Vestn.* 2016;67:174-8.
- Amato MP, Zipoli V, Portaccio E. Cognitive changes in multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother.* 2008;8(10):1585-96.
- Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet.* 2002;359(9313):1221-31.
- Westervelt HJ. Dementia in multiple sclerosis: why is it rarely discussed? *Arch Clin Neuropsych.* 2015;30(2):174-7.
- Benedict RHB, Amato MP, DeLuca J, Geurts JJG. Cognitive impairment in multiple sclerosis: clinical management, MRI, and therapeutic avenues. *Lancet Neurol.* 2020;19:860-71.
- Rao SM, Leo GJ, Bernardin L, Unverzagt F. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. I. Frequency, patterns, and prediction. *Neurology.* 1991;41(5):685-91.
- Hoffmann S, Tittgemeyer M, von Cramon DY. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol.* 2007;20(3):275-80.
- Krupp LB, Elkins LE. Fatigue, declines in cognitive functioning in multiple sclerosis. *Neurology.* 2000;55(7):934-9.
- Beatty WW, Goretti B, Siracusa G, Zipoli V, Portaccio E, Amato MP. Changes in neuropsychological test performance over the workday in multiple sclerosis. *Clin Neuropsychology.* 2003;17(4):551-60.
- Arnett PA, Rao SM, Grafman J, Bernardin L, Luchetta T, Binder JR, et al. Executive functions in multiple sclerosis: an analysis of temporal ordering, semantic encoding and planning abilities. *Neuropsychology.* 1997;11(4):535-44.
- Vleugels L, Lafosse C, van Nunen A, Charlier M, Kete-laer P, Vandebussche E. Visuo-perceptual impairment in MS patients: nature, possible neural origins. *Mult Scler.* 2001;7(6):389-401.
- Friend KB, Rabin BM, Groninger L, Deluty RH, Bever C, Grattan L. Language functions in patients with multiple sclerosis. *Clin Neuropsychol.* 1999;13(1):78-94.
- Benedict RH, Bobholz JH. Multiple sclerosis. *Semin Neurol.* 2007;27(1):78-85.
- Herndon RM. Multiple sclerosis: immunology, pathology and pathophysiology. New York: Demos; 2003.
- Compston A, Compston A. The natural history of multiple sclerosis. In: Compston A, et al. *McAlpine's multiple sclerosis.* 4th ed. London: Churchill Livingstone; 2005:183-272.
- Johnen A, Landmeyer NC, Bürkner PC, Wiendl H, Meuth SG, Holling H. Distinct cognitive impairments in different disease courses of multiple sclerosis: a systematic review and meta analysis. *Neurosci Biobehav Rev.* 2017;83:568-78.
- Ruano L, Portaccio E, Goretti B, Nicolai C, Severo M, Patti F, et al. Age and disability drive cognitive impairment in multiple sclerosis across disease subtypes. *Mult Scler.* 2017; 23(9):1258-67.
- Deloire MSA, Salort E, Bonnet M, Arimore Y, Boudineau M, Amieva H, et al. Cognitive impairment as marker of diffuse brain abnormalities in early relapsing remitting multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2005;76(4):519-26.
- Minden SL, Moes EJ, Orav J, Kaplan E, Reich P. Memory impairment in multiple sclerosis. *J Clin Exp Neuropsychol.* 1990;12(4):566-86.
- Filippi M, Alberoni M, Martinelli V, Sirabian G, Bressi S, Canal N, et al. Influence of clinical variables on neuropsychological performance in multiple sclerosis. *Eur Neurol.* 1994;34(6):324-8.
- Huijbregts SC, Kalkers NF, de Sonneville LM, de Groot V, Reuling IE, Polman CH. Differences in cognitive impairment of relapsing remitting, secondary, primary progressive MS. *Neurology.* 2004;63(2):335-9.
- Aviv RI, Francis PL, Tenenbein R, O'Connor P, Zhang L, Eilaghi A, et al. Decreased frontal lobe gray matter perfusion in cognitively impaired patients with secondary-progressive multiple sclerosis detected by the bookend technique. *Am J Neuroradiol.* 2012; 33(9):1779-85.
- Giovannoni G. Management of secondary-progressive multiple sclerosis. *CNS Drugs.* 2004;18(10):653-69.
- Drake MA, Carra A, Allegri RF, Luetic G. Differential patterns of memory performance in relapsing, remitting and secondary progressive multiple sclerosis. *Neurol India.* 2006;54:370-6.
- Branco M, Ruano L, Portaccio E, Goretti B, Nicolai C, Patti F, et al. Aging with multiple sclerosis: prevalence and profile of cognitive impairment. *Neurol Sci.* 2019;40:1651-7.
- Benedict RHB, Cookfair D, Gavett R, Gunther M, Munschauer F, Garg N, et al. Validity of the minimal assessment of cognitive function in multiple sclerosis (MACFIMS). *J Int Neuropsychol Soc.* 2006;12(4):549-58.



28. Jakimovski D, Weinstock-Guttman B, Roy S, Jaworski M, Hancock L, Nizinski A, et al. Cognitive profiles of aging in multiple sclerosis. *Front Aging Neurosci.* 2019;11:105.
29. Brandstadter R, Fabian M, Leavitt VM, Krieger S, Yeshokumar A, Katz Sand I, et al. Word-finding difficulty is a prevalent disease related deficit in early multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2020;26(13):1752-64.
30. Randolph C. Repeatable battery for the assessment of neuropsychological status: RBANS manual: San Antonio: Psychological Corporation; 1998.
31. Guilmette TJ, Sweet JJ, Hebben N, Koltai D, Mahone M, Spiegler BJ, et al. American Academy of Clinical Neuropsychology consensus conference statement on uniform labeling of performance test scores. *Clin Neuropsychol.* 2020;34(3):437-53.
32. DeLuca J, Chelune GJ, Tulsky DS, Lengenfelder J, Chiaravalloti ND. Is speed of processing or working memory the primary information processing deficit in multiple sclerosis? *J Clin Exp Neuropsychol.* 2004;26:50-62.
33. 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.
34. Bergendal G, Fredrikson S, Almkvist O. Selective decline in information processing in subgroups of multiple sclerosis: an 8-year old longitudinal study. *Europ Neurol.* 2007;57:193-202.
35. Beatty WW. RBANS analysis of verbal memory in multiple sclerosis. *Arch Clin Neuropsychol.* 2004;19(6):825-34.
36. Whalley L, Deary IJ, Appleton CL, Starr JM. Cognitive reserve and the neurobiology of cognitive aging. *Ageing Res Rev.* 2004;3:369-82.
37. Steffener J, Stern Y. Exploring the neural basis of cognitive reserve in aging. *Biochim Biophys Acta.* 2012;1822(3):467-73.
38. Stern Y, Habeck C, Moeller J, Scarmeas N, Anderson KE, Hilton HJ, et al. Brain networks associated with cognitive reserve in healthy young and old adults. *Cerebr Cortex.* 2005;15(4):394-402.
39. Sumowski JF, Leavitt VM. Cognitive reserve in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2013;19(9):1122-7.
40. Rao SM, Leo GJ, Ellington L, Nauertz T, Bernardin L, Unverzagt F. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. II. Impact on employment and social functioning. *Neurology.* 1991;41:692-6.
41. Lampit A, Heine J, Finke C, Barnett MH, Valenzuela M, Wolf A, et al. Computerized cognitive training in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Neurorehabil Neural Repair.* 2019;33:695-706.
42. Mattioli F, Bellomi F, Stampatori C, Capra R, Miniussi C. Neuroenhancement through cognitive training and anodal tDCS in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2016;22:222-30.
43. Davis A, Williams RN, Jay SG, Holmes Finch W, Randolph C. Evaluating neurocognitive deficits in patients with multiple sclerosis via a brief neuropsychological approach. *Appl Neuropsychol Adult.* 2015;22:381-7.
44. Aupperle RL, Beatty WW, Shelton Fde N, Gontkovsky ST. Three screening batteries to detect cognitive impairment in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2020;8:382-9.
45. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state": A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res.* 1975;12:189-98.