

Obrazloženje teme doktorske disertacije

1. Naslov doktorske disertacije: „PROCENA KOGNITIVNOG STATUSA KOD BOLESNIKA SA RAZLIČITIM KLINIČKIM FENOTIPOVIMA MULTIPLE SKLEROZE”

2. Uvod:

U neuropsihološkim studijama, kognitivni poremećaji su nađeni kod 40%-65% bolesnika sa multiplom sklerozom (MS), sa istaknutim poremećajima pamćenja, pažnje i brzine obrade informacija [1-3]. Kognitivno oštećenje je takođe opisano u do 45% bolesnika sa benignom formom MS (BMS) [2,4]. Dugoročno pamćenje je jedna od najčešće pogođenih kognitivnih funkcija u MS, javlja se kod oko 40%-65% bolesnika [1,5]. Kognitivni poremećaji se mogu javiti u svim stadijumima i kliničkim fenotipovima MS, mada se generalno ređe javljaju kod bolesnika sa relapsno-remitentnom (RR) MS u poređenju sa bolesnicima sa sekundrnom progresivnom (SP) MS, a najređe se javljaju kod obolelih od primarno progresivne (PP) MS [6,7]. Razlike su prisutne ne samo u stepenu kognitivnog oštećenja, već i u tipu kognitivnog poremećaja. Problemi u verbalnom pamćenju su izraženiji kod bolesnika sa PPMS i SPMS kliničkim fenotipom u odnosu na bolesnike sa RRMMS fenotipom. Problemi u vizuspacijalnim funkcijama su izraženiji kod bolesnika sa RRMS i SPMS u odnosu na obolele od PPMS. Oštećenje radne memorije se češće vidja kod bolesnika RRMS i SPMS kliničkim fenotipom. Sekundarne forme bolesti karakteriše smanjenje brzine obrade podataka i poremećaj vizuospacijalnih funkcija [6-8]. "Kortikalne multiple skleroze" je stanje koje karakteriše dominantna ili isključiva kortikalna patologija sa neurobiheviornalnim simptomima, kao što su depresija, amnezija ili različiti kortikalni sindromi [11].

Kognitivni poremećaji imaju značajan uticaj na kvalitet života, aktivnosti svakodnevnog života, posao i društveni život bolesnika sa MS, nezavisno od stepena njihove fizičke onesposobenosti [9]. Zbog toga se često preporučuje neuropsihološka (NP) procena. U širokoj upotrebi su dve NP baterije za MS: Rao-ova Kratka Ponovljiva Neuropsihološka Baterija (BRNB) i Minimalna Procena Kognitivnih Funkcija u MS (MACFIMS) [10]. BRNB je osetljiva da detektuje neuropsihološki deficit kod obolelih od MS, kao i razlike u kognitivnom funkcionisanju između različitih kliničkih fenotipova MS [8].

Poremećaji raspoloženja, afekta i ponašanja su takođe česti u MS i obuhvataju depresiju, euforiju (znatno ređe nego što se mislilo) i psihozu [12]. Prevalencija depresije u MS je oko 50%. Rano prepoznavanje i lečenje depresije u MS je od velike važnosti jer je ona ključni prediktor morbiditeta, mortaliteta, kvaliteta života, možda i fizičkog ishoda i egzacerbacije bolesti, poštovanja imunomodulatornog tretmana, kao rizika od samoubistva obolelog od MS, ali i stresa i kvaliteta života negovatelja obolelog od MS [12].

3. Radna hipoteza:

1. Očekuje se detekcija deficita u kognitivnom statusu bolesnika sa različitim fenotipskim karakteristikama MS.
2. Očekuje se detekcija lošijeg postignuća na testovima radne memorije i poremećaj vizuospacijalnih funkcija kod bolesnika RR kliničkim fenotipom, poremećaj verbalnog pamćenja, radne memorije, smanjenje brzine obrade kao i poremećaj vizuospacijalnih funkcija kod bolesnika sa SP kliničkim fenotipom, smanjenje brzine obrade podaraka i poremećaj vizuospacijalnih funkcija kod bolesnika sa PP kliničkim fenotipom.

4. Ciljevi istraživanja:

1. Ispitati razlike u kognitivnom statusu kod bolesnika sa različitim kliničkim fenotipovima MS u poređenju sa kontrolnom grupom zdravih ispitanika
2. Utvrditi korelaciju između neuropsihološkog profila i kliničkog fenotipa MS

5. Materijal i metode:

1. Tip studije: studija preseka

2. Mesto i period istraživanja: Klinika za neurologiju KCS, period od 01.01.2012. do 01.01.2014. g.

3. Selekcija ispitanika:

Uzorak ispitanika čini 210 konsekutivnih bolesnika sa dijagnozom MS prema modifikovanim McDonaldovim kriterijumoma [13].

Kriterijumi uključenja:

1. Odsustvo oštećenja vida, sluha ili problema sa motorikom ruku koje može imati uticaja na postignuće u neuropsihološkim testovima
2. Srpski maternji jezik
3. Neuropsihološko testiranje u intervalu najmanje 30 dana nakon relapsa ili primene kortikosteroidne terapije

Kriterijumi isključenja su:

1. Konkomitantna terapija antidepresivima ili drugim psihoaktivnim supstancama
2. Manje od 8 godina obrazovanja
3. Prisustvo srčane insuficijencije, bubrežne i/ili jetrine insuficijencije, maligne ili druge sistemske bolesti
4. Teški psihijatrijski poremećaji, alkoholizam
5. Anamneza o traumi mozga

Kontrolnu grupu čini 210 zdravih dobrovoljaca uparenih prema uzrastu, polu i nivou edukacije. Kriterijumi uključenja:

1. Minimalni obrazovni nivo od 8 godina
2. Odsustvo anamneze ili nalaza koji bi govorio u prilog prisustva neurološkog oboljenja i istorijata depresivnog poremećaja
3. Odsustvo alkoholizma, povrede glave, oštećenja vida, sluha ili problema sa motorikom dominantne ruke
4. Isključivanje ispitanika kojima srpski jezik nije maternji jezik

4. Instrumenti merenja:

1. **Neurološki pregled** uključujući Proširenu Skalu Stepena Onesposobljenosti Bolesnika sa Multiplom Sklerozom (**Expanded Disability Status Scale -EDSS**) [14].

2. **Neuropsihološko testiranje:**

1. **Rao-ova Kratka Ponovljiva Neuropsihološka Baterija (The Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests - BRNB)** [15]. Ova baterija obuhvata sledeće testove:

- a. **Test verbalnog serijskog sabiranja (Paced Auditory Serial Addition Test - PASAT)** za procenu pažnje i brzine obrade auditivnih informacija
 - b. **Test analogije simbola i brojeva (Symbol Digit Modalities Test-SDMT)** – za procenu vizuelnog pretraživanja, praćenja i motorne brzine (brzina obrade vizuelnih informacija)
 - c. **Test kontrolisanih usmenih asocijacija reči (Controlled Oral Word Association Test -COWAT)**- test verbalne fluentnosti - sposobnost spontane produkcije reči određene kategorije u ograničenom vremenskom periodu
 - d. **Selective Reminding Test (SRT)** - test auditivnog verbalnog pamćenja
 - e. **10/36 Spatial Recall Test (10/36)** - test vizuelnog pamćenja

2. Stroop test se ubraja u testove ezgektivnih funkcija i meri sposobnost promene perceptivnih setova. Regstruje se vreme za koje je ispitanik završio test i broj grešaka. U najčešćoj upotrebi je Victoria verzija. [16]. Ne postoje norme u Stroop testu u našoj populaciji.

3. Vekslerov individualni test inteligencije (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 (117). Suptestovi VITI su podeljeni u dve podgrupe – verbalnu (6 verbalnih suptestova) i manipulativnu (5 neverbalnih suptestova). Test je standardizovan u odnosu na grupe prema životnom dobu. Norme u VITI testu su dobijene na našoj populaciji [17].

4. Beckova skala depresije

5. Statistička obrada podataka : T test, analiza varijanse (ANOVA), Hi kvadrat test.

6. Procena kandidata o potencijalnom naučnom doprinosu:

Kognitivni poremećaji imaju značajan uticaj na kvalitet života bolesnika sa MS. Zbog toga se u aktuelnim istraživanjima se nameće potreba utvrđivanja korelacije između dobro definisanih kliničkih fenotipova MS i kognitivnih manifestacija. U našoj populaciji ne postoje norme za BRNB, ni za Stroop test. Planira se u okviru ovog istraživanja i određivanje normi za BRNB bateriju testova i Stroop test u našoj populaciji. Po definisanju normi, proceniće se kognitivni status naših bolesnika od MS razlilitih fenotipova, što će doprineti boljoj proceni i razumevanju kognitivnih poremećaja u različitim kategorijama bolesnika od MS, kao i njihovoj potencijalnoj rehabilitaciji. Time bi bilo omogućeno i naknadno učešće u multicentričnim studijama koje se bave kognitivnim poremećajima u MS, a koje su neophodne da bi se uključivao veći broj

bolesnika i donosili adekvatni zaključci kada je u pitanju visoko heterogen klinički poremećaj kakva je MS.

7. Reference:

1. Chiaravalloti ND, DeLuca J. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2008; 7:1139–51.
2. 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; 253:1054–59.
3. Rao SM, Leo GJ, Bernardin L, Unverzagt F. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis: IR Frequency, patterns and prediction. *Neurology* 1991; 41:685–91.
4. 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.
5. Rao SM, Grafman J, DiGuilio D, Mittenberg W, Bernardin L, Leo G et al. Memory dysfunction in multiple sclerosis: its relation to working memory, semantic encoding and implicit learning. *Neuropsychology* 1993; 7: 364–74.
6. Huijbregts SC, Kalkers NF, de Sonnevile 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.
7. 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.
8. Huijbregts SC, Kalkers NF, de Sonnevile LM, de Groot V, Polman CH. Cognitive impairment and decline in different MS subtypes. *J Neurol Sci*. 2006 245:187-94.
9. Bobholz JA, Rao SM. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis: a review of recent developments. *Curr Opin Neurol* 2003; 16:283-8.
10. 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.

11. Zarei M. Clinical characteristics of cortical multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2006; 245:53-8.
12. 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.
13. 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.
14. Kurtzke JF (1983): Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: An expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 33:1444–52.
15. 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.
16. Regard M, Cognitive rigidity and flexibility: A neuropsychological study. Unpublished Ph. D. dissertation. University of Victoria, British Columbia, 1981.
17. Berger J. , Marković M., Mitić M. Priručnik za Vekslerov Individualni Test Inteligencije. Beograd: Društvo psihologa Srbije, 1995.