



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΛΟΓΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

Γνωστική Εξάντληση στην Πολλαπλή Σκλήρυνση

Επιπτώσεις στην λειτουργική επικοινωνία και την ποιότητα ζωής

Σαμαλάνη Κλειώ, AM 1054

Επιβλέπων καθηγητής: Δρ. Γρηγόριος Νάσιος

ΙΩΑΝΝΙΝΑ, 2024

Γνωστική Εξάντληση στην Πολλαπλή Σκλήρυνση

Επιπτώσεις στην λειτουργική επικοινωνία και την ποιότητα ζωής

Cognitive Fatigue in Multiple Sclerosis

Impact on functional communication and quality of
..

© Σαμαλτάνη Κλειώ, 2024

Με επιφύλαξη παντός δικαιώματος.

ΥΠΕΥΘΥΝΗ ΔΗΛΩΣΗ ΠΕΡΙ ΜΗ ΛΟΓΟΚΛΟΠΗΣ

Δηλώνω υπεύθυνα και γνωρίζοντας τις κυρώσεις του Ν. 2121/1993 περί Πνευματικής Ιδιοκτησίας, ότι η παρούσα πτυχιακή εργασία είναι εξ ολοκλήρου αποτέλεσμα δικής μου ερευνητικής εργασίας, δεν αποτελεί προϊόν αντιγραφής ούτε προέρχεται από ανάθεση σε τρίτους. Όλες οι πηγές που χρησιμοποιήθηκαν (κάθε είδους, μορφής και προέλευσης) για τη συγγραφή της περιλαμβάνονται στη βιβλιογραφία.

Υπογραφή

Σαμαλτάνη Κλειώ

Ευχαριστίες

Ευχαριστώ πολύ τον επιβλέποντα καθηγητή μου Δρ. Γρηγόριο Νάσιο για την πολύτιμη ευκαιρία που μου πρόσφερε να παρακολουθήσω και να εμπλακώ στην έρευνα που παρουσιάζεται στην συνέχεια

Επίσης, ευχαριστώ πολύ την Terese L'abbate, καθώς και την Νεφέλη Δημητρίου, που με πολλή γενναιοδωρία με κατέστησαν κοινωνό της έρευνάς τους

Τέλος, αυτή η προσπάθεια αφιερώνεται σε όλους εκείνους που την στήριξαν· στην οικογένειά μου, τους φίλους, τους δασκάλους...

Περίληψη

Η Πολλαπλή Σκλήρυνση (ΠΣ) είναι μια αυτοάνοση, νευροεκφυλιστική ασθένεια και η κύρια αιτία μη προερχόμενης από τραύμα αναπηρίας στους νεαρούς ενήλικες. Ένα από τα συχνότερα και πιο επιβαρυντικά συμπτώματα της ΠΣ είναι η κόπωση, καθώς έχει σωματικές, γνωστικές αλλά και κοινωνικοοικονομικές επιπτώσεις. Η κόπωση, και δη η γνωστική κόπωση, επηρεάζει την ικανότητα του ατόμου για εργασία, ενώ μειώνει σημαντικά την ποιότητα ζωής του ασθενούς. Κρίνεται, επομένως, απαραίτητη μια πολυτροπική θεραπευτική αντιμετώπιση αυτού του πολυδιάστατου συμπτώματος. Στο δεύτερο μέρος, παρουσιάζεται η εφαρμογή ενός τέτοιου θεραπευτικού πρωτοκόλλου για την κόπωση, με τη χρήση διακρανιακού μαγνητικού ερεθισμού (tDCS) και του λογισμικού γνωστικής αποκατάστασης Rehacom.

Λέξεις-κλειδιά: Πολλαπλή σκλήρυνση, κόπωση, γνωστική εξάντληση, διακρανιακός μαγνητικός ερεθισμός, γνωστική αποκατάσταση

Abstract

Multiple sclerosis (MS) is an autoimmune, neurodegenerative disease and the leading cause of non-trauma disability in young adults. One of the most common and most aggravating symptoms of MS is fatigue, as it has physical, cognitive and socioeconomic impact. Fatigue, especially cognitive fatigue, affects a person's ability to work and significantly reduces quality of life of the patient. A multimodal therapeutic approach to this multidimensional symptom is therefore necessary. In the second part, the application of such a treatment protocol for fatigue is presented, using transcranial magnetic stimulation (tDCS) and the cognitive rehabilitation software Rehacom.

Key words: multiple sclerosis, fatigue, cognitive fatigue, tDCS, cognitive rehabilitation

Πίνακας περιεχομένων

Περίληψη	0
Abstract.....	7
Εισαγωγή	12
Κεφάλαιο 1ο Πολλαπλή Σκλήρυνση.....	14
1.1 Εννοιολογική Αποσαφήνιση	14
1.2 Επιπολασμός	14
1.3 Συμπτώματα	15
1.4 Μορφές ΠΣ	17
1.5. Πρόγνωση ΠΣ	18
1.6. Διάγνωση ΠΣ.....	19
1.7. Αιτιολογία ΠΣ.....	20
Κεφάλαιο 2ο Κόπωση σχετιζόμενη με την ΠΣ.....	21
2.1. Ορισμός.....	21
2.2. Επιπολασμός	21
2.3 Αιτιολογία και Παθοφυσιολογία της Κόπωσης.....	22
2.4. Κατηγοριοποιήσεις κόπωσης στην ΠΣ	24
2.5. Σχέση κόπωσης και γνωστικής δυσλειτουργίας στην ΠΣ.....	25
2.6. Διάγνωση κόπωσης στην ΠΣ.....	25
2.7. Θεραπεία κόπωσης στην ΠΣ	26
2.7.1. Φαρμακολογικές θεραπείες κόπωσης	26
2.7.2. Μη φαρμακολογικές θεραπείες κόπωσης	27
2.8. Κοινωνικοοικονομικές μεταβλητές και κόπωση ατόμων με ΠΣ.....	27
Κεφάλαιο 3ο Γνωστικά ελλείμματα στην ΠΣ	29
3.1. Εννοιολογική Αποσαφήνιση	29
3.2. Γνωστικά Ελλείμματα στην ΠΣ: επιπολασμός και τομείς δυσλειτουργίας	29
3.2.1. Μνήμη και Μάθηση.....	30
3.2.2. Μακροπρόθεσμη μνήμη.....	31
3.2.3. Βραχυπρόθεσμη μνήμη	32
3.2.3.1. Αποτελεσματικότητα επεξεργασίας πληροφοριών -Εργαζόμενη Μνήμη	32
3.2.4. Εκτελεστική Λειτουργία.....	34
3.2.5. Προσοχή.....	35
3.2.6. Οπτικές αντιληπτικές λειτουργίες (visual perceptual functions).....	36
3.2.7. Κοινωνική Νόηση.....	36

3.2.8 Γλώσσα & νοημοσύνη	37
Κεφάλαιο 4ο Παθοφυσιολογία γνωστικών διαταραχών	39
4.1. Επιπτώσεις γνωστικών ελλειμμάτων στην ποιότητα ζωής των ασθενών με ΠΣ ..	40
4.2 Σχέση κατάθλιψης και γνωστικής δυσλειτουργίας στην ΠΣ	41
4.3. Αξιολόγηση γνωστικής δυσλειτουργίας	42
4.3.1. Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS)	42
4.4 Γνωστικά ελλείμματα: Θεραπευτικές παρεμβάσεις	43
Κεφάλαιο 5ο Θεραπευτικές παρεμβάσεις: φαρμακολογικές.....	45
5.1 Θεραπευτικές παρεμβάσεις: μη-φαρμακολογικές.....	45
5.2. Θεραπευτικές παρεμβάσεις: tDCS	46
5.2.1. Τι είναι η tDCS	46
5.2.2Μηχανισμός	Δράσης 46
5.2.3 Εφαρμογές	47
5.2.4 Πλεονεκτήματα.....	48
5.3 Προκλήσεις για το μέλλον	49
Ειδικό Μέρος	Error! Bookmark not defined.
1 Μεθοδολογία.....	52
1.1.Σχεδιασμός Έρευνας.....	52
1.2. Νευροψυχολογική Αξιολόγηση.....	54
1.3. Υλικά.....	54
1.4. Συμμετέχοντες	57
1.5. Πρωτόκολλο Rehacom.....	58
1.6. Πρωτόκολλο tDCS	60
1.6.1. Βασικές αρχές λειτουργίας του tDCS	60
1.6.2 Η σημασία της ισορροπίας μεταξύ διέγερσης και καταστολής.....	62
1.6.3. Γιατί χρησιμοποιείται το tDCS/Πλεονεκτήματα	63
1.6.3.1 Τρόπος χρήσης.....	63
1.6.4. Στόχευση με το tDCS.....	64
1.6.5. Ηλεκτρόδια	66
1.7 Παρουσίαση Περιστατικού	67
1.8. Στατιστική Ανάλυση	67
2. Αποτελέσματα	69
2.1. Σκοπιμότητα Μελέτης	69
2.2 Αποτελεσματικότητα	69

2.2.1 Κόπωση PwMS1.....	69
2.2.2. Νευροψυχοκινητική αξιολόγηση.....	71
2.2.3. Αποδοχή (Εμπειρία Χρήστη).....	72
3. Συζήτηση.....	74
3.1. Υπόθεση εργασίας και ερμηνεία	74
3.2 Περιορισμοί Έρευνας	75
4.Προτάσεις για μελλοντική έρευνα	76
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	78

Κατάλογος συντομογραφιών

Συντομογραφία	Πλήρης Όρος / Επεξήγηση
BICAMS	Brief International Cognitive Assessment for MS
BVMT	Brief Visuospatial Memory Test
CIS	Κλινικά Απομονωμένο Σύνδρομο
CVLT	California Verbal Learning Test
DMTs	Θεραπείες Τροποποίησης της Νόσου
EEG	Ηλεκτροεγκεφαλογράφημα
LTD	Μακροχρόνια Καταστολή Συναπτικής Μετάδοσης
LTP	Μακροχρόνια Ενίσχυση Συναπτικής Μετάδοσης
MRI	Μαγνητική Τομογραφία
MS	Multiple Sclerosis (Πολλαπλή Σκλήρυνση)
PASAT	Paced Auditory Serial Addition Test
SDMT	Symbol Digit Modalities Test
ΠΣ	Πολλαπλή Σκλήρυνση

Εισαγωγή

Η Πολλαπλή Σκλήρυνση (ΠΣ) είναι μια χρόνια, απομυελινωτική και νευροεκφυλιστική νόσος του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος, που προσβάλλει κυρίως νεαρούς ενήλικες και συνοδεύεται από πλήθος σωματικών και ψυχικών επιπλοκών. Μεταξύ των πιο συχνών και περιοριστικών συμπτωμάτων της συγκαταλέγεται η κόπωση – ένα πολυδιάστατο φαινόμενο που περιλαμβάνει τόσο σωματικές όσο και γνωστικές παραμέτρους. Η λεγόμενη «γνωστική κόπωση» συνιστά έναν ιδιαίτερα σημαντικό και συχνά υποτιμημένο παράγοντα επιβάρυνσης των ασθενών.

Η γνωστική κόπωση περιγράφεται ως μια επίμονη αίσθηση πνευματικής εξάντλησης, μείωσης της συγκέντρωσης και δυσκολίας στη διατήρηση της απόδοσης, ακόμη και σε καθημερινές δραστηριότητες χαμηλής απαίτησης. Παρότι αναφέρεται σε ποσοστά άνω του 80% των ατόμων με ΠΣ, η ακριβής της φύση και οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί παραμένουν σε μεγάλο βαθμό αδιευκρίνιστοι. Ερευνητικά δεδομένα συνδέουν την εμφάνισή της με δυσλειτουργίες σε φλοιικά και υποφλοιώδη δίκτυα, καθώς και με διαταραχές στην πρόβλεψη και διαχείριση ενεργειακών πόρων.

Την τελευταία δεκαετία, το ενδιαφέρον έχει στραφεί στην ανάπτυξη πολυτροπικών παρεμβάσεων, οι οποίες συνδυάζουν τεχνικές γνωστικής αποκατάστασης και μεθόδους μη επεμβατικής νευροδιέγερσης. Ανάμεσά τους, ο συνδυασμός του λογισμικού RehaCom με τη διακρανιακή διέγερση συνεχούς ρεύματος (tDCS) προβάλλει ως μια υποσχόμενη προσέγγιση. Το RehaCom προσφέρει δομημένες ασκήσεις γνωστικής ενίσχυσης, ενώ το tDCS στοχεύει στην ενίσχυση της νευρωνικής πλαστικότητας και της λειτουργικής συνδεσιμότητας, προσδοκώντας θετικά αποτελέσματα στην ανακούφιση των συμπτωμάτων.

Η παρούσα εργασία εντάσσεται σε αυτό το ερευνητικό και κλινικό πλαίσιο, επιχειρώντας την πιλοτική εφαρμογή ενός συνδυαστικού θεραπευτικού πρωτοκόλλου (RehaCom–tDCS) σε άτομα με ΠΣ και σημαντική γνωστική κόπωση. Με τη χρήση του πειραματικού σχεδιασμού πολλαπλών βάσεων (mbSCED), αξιολογείται η σκοπιμότητα, η αποτελεσματικότητα και η αποδοχή της παρέμβασης υπό ρεαλιστικές κλινικές συνθήκες. Η εργασία αποτελείται από δύο βασικά μέρη. Στο πρώτο, παρουσιάζεται η θεωρητική θεμελίωση του φαινομένου της γνωστικής κόπωσης, η συσχέτισή της με άλλες γνωστικές

και συναισθηματικές εκδηλώσεις της ΠΣ, καθώς και οι υπάρχουσες θεραπευτικές προσεγγίσεις. Στο δεύτερο, περιγράφεται η εμπειρική εφαρμογή του θεραπευτικού μοντέλου, η συλλογή και ανάλυση των αποτελεσμάτων, καθώς και η ερμηνεία τους με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα.

Απώτερος στόχος είναι η συμβολή στην τεκμηρίωση ενός εφαρμόσιμου, αποτελεσματικού και αποδεκτού μοντέλου παρέμβασης για την αντιμετώπιση της γνωστικής κόπωσης στην ΠΣ, ενισχύοντας τις προοπτικές αξιοποίησής του τόσο στην έρευνα όσο και στην καθημερινή κλινική πράξη.

Κεφάλαιο 1ο Πολλαπλή Σκλήρυνση

1.1 Εννοιολογική Αποσαφήνιση

Η Πολλαπλή Σκλήρυνση (ΠΣ) είναι μια αυτοάνοση νόσος του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος (ΚΝΣ), η οποία χαρακτηρίζεται από χρόνια φλεγμονή, απομυελίνωση, συναπτοπάθεια και νευρωνικό εκφυλισμό (Noseworthy κ.ά., 2000· Zéphir, 2018· Chalah & Ayache, 2018). Η νευροεκφύλιση έχει πλέον τεκμηριωθεί ότι ξεκινά ήδη από τα αρχικά στάδια της νόσου και εντείνεται στις προοδευτικές μορφές της (Dutta & Trapp, 2011). Η ΠΣ θεωρείται επίκτητη, με προοδευτική πορεία, και εκδηλώνεται με τη δημιουργία διάχυτων βλαβών (ή «πλακών») στον εγκέφαλο και τον νωτιαίο μυελό (Barkhof, 2002). Οι βλάβες αυτές οδηγούν σε απομυελίνωση, διακόπτοντας τη νευρική αγωγή (Chiaravalloti & DeLuca, 2008) και προκαλώντας συχνά αξονική απώλεια (Heldner κ.ά., 2017). Η νόσος επηρεάζει τη φαιά και τη λευκή ουσία του ΚΝΣ, με αποτέλεσμα διάχυτη εγκεφαλική και νωτιαία ατροφία.

1.2 Επιπολασμός

Η ΠΣ προσβάλλει παγκοσμίως 1 έως 2,5 εκατομμύρια άτομα (Kesselring & Beer, 2005), με τις γυναίκες να επηρεάζονται περίπου τρεις φορές συχνότερα από τους άνδρες (Harbo κ.ά., 2013· Glanz κ.ά., 2007). Σύμφωνα με εκτιμήσεις του 2020, ο αριθμός των ασθενών παγκοσμίως ανέρχεται σε 2,8 εκατομμύρια (Walton et al., 2020). Η ΠΣ αποτελεί την κύρια μη τραυματικής αιτιολογίας νευρολογική αναπηρία σε νεαρούς ενήλικες, κυρίως ηλικίας 20–40 ετών (Romero-Pinel κ.ά., 2022). Η κλινική της εικόνα ποικίλλει σημαντικά, καθώς εξαρτάται από τη θέση και την έκταση των βλαβών (Dendrou κ.ά., 2015· Compston & Coles, 2008). Ο επιπολασμός παρουσιάζει γεωγραφική διαφοροποίηση: περιοχές με υψηλότερο γεωγραφικό πλάτος φαίνεται να επηρεάζονται περισσότερο, αν και αυτός ο συσχετισμός αμφισβητείται τα τελευταία χρόνια (Pugliatti κ.ά., 2006· Alonso & Hernán, 2008· Evans κ.ά., 2013).

1.3 Συμπτώματα

Ο Jean-Martin Charcot ήταν ο πρώτος που περιέγραψε την ΠΣ ως έναν τυπικό σύμπλεγμα συμπτωμάτων όπως: ο τρόμος πρόθεσης, ο νυσταγμός και η σαρώδης ομιλία (scanning speech) (Kundu, 2004). Ωστόσο είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι τα συμπτώματα ποικίλλουν σημαντικά μεταξύ των ασθενών ή μεταξύ διαφορετικών φάσεων της νόσου (Ghasemi κ.ά., 2017). Τα χαρακτηριστικά νευρολογικά συμπτώματά της, πλήττουν μία πλειάδα συστημάτων, όπως: το οπτικό, κινητικό και το αυτόνομο. Πέραν αυτών, δεν είναι σπάνια η συνύπαρξη της νόσου με άλλα δευτερεύοντα συμπτώματα, παραδείγματος χάριν με την κόπωση, την κατάθλιψη και τις διαταραχές ύπνου. Αυτά τα δευτερεύοντα συμπτώματα εκτός του ότι έχουν υψηλό επιπολασμό μεταξύ αυτών των ασθενών, επηρεάζουν αρνητικά την ποιότητα ζωής των ατόμων με ΠΣ (Amato κ.ά., 2001· Lobentanz κ.ά., 2004).

Τα συμπτώματα της ΠΣ κατατάσσονται σε πρωτεύοντα/πρωτογενή, δευτερεύοντα/δευτερογενή και τριτογενή. Τα πρωτεύοντα περιλαμβάνουν τις αισθητηριακές διαταραχές (φαγούρα, μούδιασμα, κάψιμο), τις δυσκολίες βάδισης (λόγω αδυναμίας, σπαστικότητας, απώλειας ισορροπίας και τρέμουλου), τα προβλήματα όρασης (διπλωπία, θόλωση και πόνος κατά την κίνηση του ματιού), τις δυσλειτουργία του εντερικού και ουροποιητικού συστήματος (δυσκοιλιότητα και δυσλειτουργία της ουροδόχου κύστης), τις γνωστικές και συναισθηματικές διαταραχές (δυσκολίες στη μάθηση και κατάθλιψη), αλλά και τη ζαλάδα, τον ίλιγγο και τα σεξουαλικά προβλήματα. Λιγότερο συχνά παρουσιάζονται: δυσφαγία, δυσαρθρία, προβλήματα αναπνοής, απώλεια ακοής, επιληπτικά επεισόδια και πονοκέφαλος. Τα δευτερεύοντα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν μολύνσεις του ουροποιητικού συστήματος, αδράνεια (Inactivity), ακινητοποίηση (immobility). Τέλος, στα τριτογενή συμπτώματα ανήκουν οι κοινωνικές επιπτώσεις, προβλήματα που σχετίζονται με την απασχόληση/εργασία, οι ψυχολογικές επιπλοκές και η κατάθλιψη (Gelfand, 2014). Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι υπάρχει βραχυπρόθεσμη μεταβλητότητα των συμπτωμάτων. Για παράδειγμα, έχει αποδειχθεί σημαντική ενδοατομική μεταβλητότητα σε καθημερινά συμπτώματα όπως: η κόπωση και η καταθλιπτική διάθεση, και λιγότερο, στην ένταση του πόνου (Kasser κ.ά., 2017· Kim κ.ά., 2010), σημαντικές ατομικές διαφορές στις ημερήσιες διακυμάνσεις της κόπωσης (Heine κ.ά., 2016) και σημαντικές καθημερινές διακυμάνσεις της κόπωσης που σχετίζονται

περισσότερο με τη σωματική άσκηση σε άτομα με ΠΣ σε σύγκριση με άτομα χωρίς ΠΣ (Powell κ.ά., 2017).

Η φυσική πορεία της νόσου είναι μοναδική για κάθε ασθενή, ενώ η εξέλιξή της είναι απρόβλεπτη. Τα πρώιμα συμπτώματα συνήθως περιλαμβάνουν: προβλήματα όρασης (θολή ή διπλή όραση, οπτική νευρίτιδα (προκαλεί πόνο κατά την κίνηση του ματιού και ταχεία απώλεια όρασης), μυϊκή αδυναμία (κυρίως στα χέρια και τα πόδια), μυϊκή ακαμψία (συνοδευόμενη από επώδυνους σπασμούς των μυών), μυρμήγκιασμα (tingling), μούδιασμα ή πόνο (στα χέρια, τα πόδια, στον κορμό ή στο πρόσωπο), αδεξιότητα (δυσκολία στην διατήρηση της ισορροπίας κατά το περπάτημα), προβλήματα ελέγχου της ουροδόχου κύστης, ζαλάδα (διακοπτόμενη ή συνεχής).

Λίγα από τα κλινικά σημεία είναι χαρακτηριστικά της νόσου, με εξαιρέσεις το σύμπτωμα του Lhermitte (μία αίσθηση ηλεκτρισμού κατά μήκος της σπονδυλικής στήλης ή των άκρων κατά την κάμψη του αυχένα) και το φαινόμενο Uhthoff (μία παροδική επιδείνωση των συμπτωμάτων και των σημείων όταν αυξάνεται η θερμοκρασία του πυρήνα του σώματος, όπως μετά από άσκηση ή ζεστό μπάνιο) (Compston & Coles, 2008).

Αργότερα, μπορούν να εμφανιστούν συμπτώματα όπως: η κόπωση (νοητική ή σωματική, η οποία συνοδεύει τα πρώτα συμπτώματα κατά την κρίση, αλλαγές στην διάθεση (κατάθλιψη, δυσκολία στην συναισθηματική έκφραση και ρύθμιση) και γνωστικές δυσλειτουργίες (συγκέντρωση, σκέψη, μάθηση, μνήμη και κρίση) (Fymat, 2023). Στις ψυχολογικές επιπτώσεις της ΠΣ είναι σημαντικό να αναφερθεί ο μεγαλύτερος κίνδυνος αυτοκτονίας που αντιμετωπίζουν αυτοί οι ασθενείς. Αυτός μπορεί να οφείλεται στο μεγάλο ποσοστό μακροχρόνιας κατάθλιψης μεταξύ τους, την εγκεφαλική φλεγμονή ή (το πιθανότερο) μια απόκριση στην αβεβαιότητα και τα εμπόδια που συνεπάγεται μία χρόνια προοδευτική ασθένεια (Compston & Coles, 2008). Επιπλέον, το προσδόκιμο ζωής στην πληθυσμό της ΠΣ, εάν δεν αντιμετωπιστεί με τροποποιητικές της νόσου θεραπείες, μπορεί να μειωθεί κατά 8 έως 12 χρόνια σε σύγκριση με τον φυσιολογικό πληθυσμό (Haki κ.ά., 2024).

1.4 Μορφές ΠΣ

Η Πολλαπλή Σκλήρυνση (ΠΣ) εκδηλώνεται ως εναλλαγή περιόδων νευρολογικής επιδείνωσης και φάσεων σταθεροποίησης ή ύφεσης. Ως υποτροπή ορίζεται η εμφάνιση νέων νευρολογικών συμπτωμάτων, διάρκειας τουλάχιστον 24 ωρών, απουσία εμπύρετης κατάστασης ή λοίμωξης (Kamm κ.ά., 2014). Οι υποτροπές εκδηλώνονται συνήθως υποξέως, με σταδιακή έναρξη εντός ωρών έως ημερών, ακολουθούνται από σταθεροποίηση επί μερικές εβδομάδες και αργή αποδρομή (Dobson & Giovannoni, 2019). Συχνά εμφανίζονται με τη μορφή οπτικής νευρίτιδας, αισθητηριακών ελλειμμάτων ή διαταραχών συντονισμού (Confavreux & Vukusic, 2006). Αντιθέτως, η προοδευτική μορφή της νόσου συνίσταται σε σταθερή και μακροχρόνια επιδείνωση των συμπτωμάτων για διάστημα τουλάχιστον έξι μηνών (Kamm κ.ά., 2014).

Η ταξινόμηση της ΠΣ με βάση την κλινική πορεία περιλαμβάνει τέσσερις τύπους. Η υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα μορφή (RRMS) είναι η συχνότερη, καλύπτοντας περίπου το 85% των περιπτώσεων. Χαρακτηρίζεται από επεισόδια νευρολογικής δυσλειτουργίας που ακολουθούνται από περιόδους ύφεσης, χωρίς την εμφάνιση νέων συμπτωμάτων (Klineova & Lublin, 2018). Οι περισσότεροι ασθενείς διαγιγνώσκονται αρχικά με αυτή τη μορφή, η οποία στην πορεία ενδέχεται να παρουσιάζει μειωμένη ανάκαμψη μετά τις υποτροπές (Inshasi & Thakre, 2011).

Η δευτεροπαθώς προϊούσα μορφή (SPMS) αντιπροσωπεύει την εξέλιξη της RRMS σε περίπου 75% των περιπτώσεων, συνήθως μετά από 19 έτη από την έναρξη της νόσου (Klineova & Lublin, 2018). Χαρακτηρίζεται από σταθερή επιδείνωση, η οποία μπορεί να συνοδεύεται από υποτροπές — ιδιαίτερα κατά το μεταβατικό στάδιο από τη διαλείπουσα στην προϊούσα μορφή — και οδηγεί σε πιο σοβαρή και μόνιμη αναπηρία σε σύγκριση με την RRMS (Confavreux & Vukusic, 2006· Haki κ.ά., 2024).

Η πρωτοπαθώς προϊούσα μορφή (PPMS), αν και λιγότερο συχνή (10–20% των περιπτώσεων), χαρακτηρίζεται από σταδιακή νευρολογική επιδείνωση χωρίς σαφώς καθορισμένες υποτροπές (Confavreux et al., 2000· Tremlett et al., 2009). Η ηλικία έναρξης των συμπτωμάτων στην PPMS εμφανίζεται παρόμοια με εκείνη της SPMS, όπως έχει καταγραφεί στις περισσότερες μελέτες (Tutuncu κ.ά., 2013), με ορισμένες εξαιρέσεις (Tremlett et al., 2009).

Μια ακόμη, σπανιότερη πορεία είναι η προϊούσα-διαλείπουσα μορφή (PRMS), η οποία αφορά περίπου το 5% των ασθενών με ΠΣ. Πρόκειται για μια υβριδική μορφή που ξεκινά με προϊούσα πορεία και στη συνέχεια εμφανίζει διαλείπουσες υποτροπές. Οι ασθενείς εμφανίζουν σταθερή επιδείνωση ήδη από την έναρξη, με ενίοτε εμφανείς υφέσεις (Confavreux & Vukusic, 2006· Haki, 2024).

Το 2012, η Ευρωπαϊκή Επιτροπή Θεραπείας και Έρευνας για την ΠΣ (ECTRIMS) εισήγαγε δύο νέες οντότητες: το ραδιολογικά απομονωμένο σύνδρομο (RIS) και το κλινικά απομονωμένο σύνδρομο (CIS) (Lublin κ.ά., 2014). Ο όρος RIS προτάθηκε το 2009 (Okuda κ.ά., 2009) και περιγράφει περιπτώσεις με απεικονιστικά ευρήματα συμβατά με απομυελίνωση, χωρίς ωστόσο την παρουσία κλινικών συμπτωμάτων. Οι εν λόγω ασθενείς διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο μελλοντικής εκδήλωσης κλινικά οριστικής ΠΣ (CDMS), όπως επιβεβαιώνεται από μεταγενέστερες μελέτες (Okuda et al., 2014). Το CIS, αντιστοίχως, περιγράφει το πρώτο απομονωμένο νευρολογικό επεισόδιο που μπορεί να οδηγήσει σε ΠΣ σε περίπτωση μελλοντικής δραστηριότητας της νόσου (Lublin κ.ά., 2014). Συμπερασματικά, δεν υπάρχει ένα καθολικό μοντέλο εξέλιξης της ΠΣ. Η πορεία της νόσου είναι ιδιοσυγκρασιακή, πολυπαραγοντική και συχνά απρόβλεπτη, στοιχείο που καθιστά την εξατομικευμένη παρακολούθηση και διαχείριση καθοριστικής σημασίας (Esfandiari κ.ά., 2023).

1.5. Πρόγνωση ΠΣ

Η πρόγνωση της Πολλαπλής Σκλήρυνσης (ΠΣ) επηρεάζεται από ορισμένους πρώιμους κλινικούς και απεικονιστικούς δείκτες, οι οποίοι μπορούν να προσφέρουν σημαντικές ενδείξεις για την πορεία της νόσου. Η εμφάνιση αρχικών συμπτωμάτων όπως η οπτική νευρίτιδα ή τα μεμονωμένα αισθητηριακά ελλείμματα, συνδέεται συνήθως με ευνοϊκότερη πρόγνωση. Αντίστοιχα, η πλήρης ανάρρωση μετά το πρώτο νευρολογικό επεισόδιο, η μακρά χρονική απόσταση μεταξύ της πρώτης και της δεύτερης υποτροπής, η απουσία αναπηρίας εντός των πρώτων πέντε ετών από τη διάγνωση, η φυσιολογική αρχική απεικόνιση με μαγνητική τομογραφία (MRI), καθώς και η έναρξη της νόσου σε μεγαλύτερη ηλικία, συνιστούν θετικούς προγνωστικούς παράγοντες.

Αντιθέτως, η υψηλή συχνότητα υποτροπών κατά την πρώτη πενταετία, η ταχεία συσσώρευση αναπηρίας εντός των πέντε πρώτων ετών, και η παρουσία πολλαπλών αλλοιώσεων στην αρχική MRI —ιδίως εντοπισμένων στην εγκεφαλική στέλεχος ή στον νωτιαίο μυελό— συσχετίζονται με δυσμενέστερη πρόγνωση και ταχύτερη εξέλιξη της νόσου.

1.6. Διάγνωση ΠΣ

Η διάγνωση της Πολλαπλής Σκλήρυνσης (ΠΣ) δεν ακολουθεί μία απλή ή μονοσήμαντη διαδικασία, καθώς βασίζεται σε συνδυασμό κλινικών, απεικονιστικών και εργαστηριακών δεδομένων. Για να τεκμηριωθεί η παρουσία οριστικής ΠΣ απαιτείται η απόδειξη τουλάχιστον δύο κλινικών επεισοδίων που αφορούν διαφορετικά μέρη του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος (ΚΝΣ) και τα οποία αντανakλούν βλάβες σε διακριτές και φυσιολογικά ασύνδετες οδούς της λευκής ουσίας (Rovira & Auger, 2021).

Τα νευρολογικά συμπτώματα θα πρέπει να έχουν διάρκεια άνω των 24 ωρών και να εμφανίζονται σε διαφορετικές χρονικές στιγμές, με μεσοδιάστημα τουλάχιστον ενός μήνα μεταξύ των επεισοδίων (Tomassini κ.ά., 2020). Η διάγνωση θεμελιώνεται κυρίως στη λήψη λεπτομερούς ιατρικού ιστορικού και στη νευρολογική αξιολόγηση, ενώ υποστηρίζεται από εξειδικευμένες εξετάσεις.

Η μαγνητική τομογραφία (MRI) αποτελεί την πιο αξιόπιστη απεικονιστική μέθοδο, καθώς επιτρέπει την ανάδειξη ενεργών ή παλαιών απομυελινωτικών αλλοιώσεων. Η οσφυονωτιαία παρακέντηση (LP) για την ανάλυση του εγκεφαλονωτιαίου υγρού (ENY) είναι χρήσιμη, κυρίως στην ανίχνευση ολιγοκλωνικών ζωνών, οι οποίες συνδέονται με χρόνια φλεγμονώδη διεργασία. Συμπληρωματικά, τα προκλητά δυναμικά μπορούν να ανιχνεύσουν υποκλινικές βλάβες, ιδιαίτερα στο οπτικό, ακουστικό και σωματοαισθητικό σύστημα, ενισχύοντας την τεκμηρίωση της διασποράς της νόσου στον χώρο.

Τέλος, η αιματολογική εξέταση συμβάλλει στον αποκλεισμό άλλων παθήσεων με παρόμοια κλινική εικόνα. Επίσης, η κλινική εξέταση περιλαμβάνει έλεγχο για παθολογικά σημεία όπως το σημείο Babinski ή η διαταραχή της οπτικής οξύτητας, τα οποία μπορεί να προσφέρουν διαγνωστικές ενδείξεις (Ghasemi, 2017).

1.7. Αιτιολογία ΠΣ

Η αιτιολογία της Πολλαπλής Σκλήρυνσης (ΠΣ) παραμένει έως σήμερα εν μέρει αδιευκρίνιστη. Η επικρατούσα ερμηνευτική προσέγγιση υποστηρίζει ότι η εμφάνιση της νόσου οφείλεται σε έναν πολύπλοκο συνδυασμό γενετικής προδιάθεσης και περιβαλλοντικών παραγόντων (Hatch κ.ά., 2009).

Μεταξύ των περιβαλλοντικών ερεθισμάτων που φαίνεται να συμβάλλουν στην εμφάνιση της ΠΣ συγκαταλέγονται η ανεπάρκεια βιταμίνης D, η έκθεση στον ιό Epstein–Barr (EBV), το κάπνισμα και —σε μικρότερο βαθμό— η εποχή γέννησης (Disanto κ.ά., 2012· Simon κ.ά., 2012). Οι παράγοντες αυτοί θεωρείται ότι αλληλεπιδρούν με το ανοσοποιητικό σύστημα σε κρίσιμα αναπτυξιακά στάδια, μεταβάλλοντας την ανοσολογική ανοχή και ενισχύοντας την πιθανότητα έναρξης αυτοάνοσης φλεγμονής.

Παρότι έχει εντοπιστεί αυξημένη συχνότητα ορισμένων γονιδιακών παραλλαγών (κυρίως στο σύμπλεγμα HLA-DRB1*15:01), η γενετική προδιάθεση δεν είναι καθοριστική από μόνη της, καθώς η ΠΣ δεν κληρονομείται με σαφές μοτίβο. Αντίθετα, το γενετικό υπόβαθρο φαίνεται να τροποποιεί την ευαισθησία του οργανισμού σε εξωτερικούς ερεθισμούς που μπορεί να λειτουργήσουν ως εκλυτικοί παράγοντες.

Σε κάθε περίπτωση, η αιτιολογία της ΠΣ αποτελεί αντικείμενο συνεχούς έρευνας και δεν υφίσταται προς το παρόν καθολικά αποδεκτό αιτιολογικό μοντέλο.

Κεφάλαιο 2ο Κόπωση σχετιζόμενη με την ΠΣ

2.1. Ορισμός

Ο ορισμός της κόπωσης που σχετίζεται με την ΠΣ εξακολουθεί να αποτελεί αντικείμενο έντονης επιστημονικής συζήτησης, χωρίς να έχει επικρατήσει ένα ενιαίο, καθολικά αποδεκτό πλαίσιο. Σύμφωνα με τον Krupp και συνεργάτες (2010), η κόπωση ορίζεται ως «μια σαρωτική αίσθηση εξάντλησης, έλλειψης ενέργειας ή αδυναμίας, διακριτή από την κατάθλιψη ή την σωματική αδυναμία, η οποία παρεμποδίζει τις καθημερινές δραστηριότητες όπως βιώνεται από τον ασθενή ή τον φροντιστή». Ο Induruwa και συν. (2012) την περιγράφουν ως ένα «συντριπτικό αίσθημα εξάντλησης, δυσανάλογο προς την εκάστοτε δραστηριότητα». Άλλοι ορισμοί εστιάζουν στη γνωστική ή κινητική έκφραση της κόπωσης, όπως αυτός των Chaudhuri & Behan (2004), που τη συνδέουν με «δυσκολία στην έναρξη ή διατήρηση της εκούσιας προσπάθειας». Ο Dantzer και συν. (2014) αναφέρονται στην απώλεια κινήτρων για κινητοποίηση ενεργειακών πόρων, ενώ οι Riley et al. (2010) τονίζουν τη μακρά διάρκεια και τον εξουθενωτικό χαρακτήρα της κόπωσης, η οποία επηρεάζει δραματικά την ικανότητα λειτουργίας σε προσωπικό, οικογενειακό και επαγγελματικό επίπεδο.

Στην κλινική πράξη, ωστόσο, η κόπωση ορίζεται λειτουργικά μέσω των εργαλείων αξιολόγησης που χρησιμοποιούνται, τα οποία παρουσιάζουν σημαντική ανομοιογένεια ως προς τα επιμέρους κριτήρια και διαστάσεις της κόπωσης που εξετάζουν (Flachenecker κ.ά., 2002).

2.2. Επιπολασμός

Η κόπωση αποτελεί ένα από τα συχνότερα και πιο περιοριστικά συμπτώματα της ΠΣ, συχνά περιγραφόμενο από τους ασθενείς ως εξουθενωτικότερο ακόμη και από τον σωματικό πόνο ή την κινητική αναπηρία (Göksel Karatepe κ.ά., 2011). Παρόλο που η κόπωση δεν είναι αποκλειστικό σύμπτωμα της ΠΣ —καθώς εντοπίζεται σε πολλές ιατρικές, νευρολογικές και ψυχιατρικές καταστάσεις (Penner & Paul, 2017· Chaudhuri & Behan, 2004· Wessely, 2001)— ο επιπολασμός της στους ασθενείς με ΠΣ παραμένει εξαιρετικά υψηλός.

Ερευνητικά δεδομένα δείχνουν ότι η κόπωση εμφανίζεται στο 60% έως και 90% των ασθενών με ΠΣ (Lerdal et al., 2003· Rooney et al., 2019· Kister et al., 2013), ενώ πρόσφατα στοιχεία από τον Broch και συνεργάτες (2022) αναφέρουν ποσοστό που φτάνει το 81%, καθιστώντας την κόπωση σταθερό και διαχρονικό στοιχείο της συμπτωματολογίας της νόσου. Είναι επίσης αξιοσημείωτο ότι περίπου το ένα τρίτο των επισκέψεων σε ιατρούς πρωτοβάθμιας φροντίδας αφορούν παράπονα που σχετίζονται με κόπωση (Van't Leven κ.ά., 2010).

2.3 Αιτιολογία και Παθοφυσιολογία της Κόπωσης

Η κόπωση στην Πολλαπλή Σκλήρυνση (ΠΣ), όπως και σε άλλα νευροψυχιατρικά συμπτώματα, φαίνεται να προκύπτει από πληθώρα υποκείμενων παραγόντων, οι οποίοι συχνά συνυπάρχουν και αλληλεπιδρούν (Penner & Paul, 2017· Dantzer κ.ά., 2014). Μέχρι σήμερα, δεν υπάρχει κοινώς αποδεκμένο ερμηνευτικό πλαίσιο που να εξηγεί με επάρκεια τους παθολογικούς μηχανισμούς που προκαλούν την κόπωση, ούτε τη μεταβλητότητα της έντασης και της διάρκειάς της στον χρόνο (Manjaly κ.ά., 2019).

Μια χρήσιμη σύγχρονη ταξινόμηση διακρίνει δύο διαστάσεις της κόπωσης: την υποκειμενική εμπειρία και την αντικειμενική κοπιαστικότητα της απόδοσης (fatigability) (Kluger κ.ά., 2013). Η πρώτη αφορά την αίσθηση εξάντλησης όπως βιώνεται από τον ασθενή, ενώ η δεύτερη αντιστοιχεί στην μετρήσιμη μείωση της λειτουργικής απόδοσης υπό επαναλαμβανόμενη ή απαιτητική δραστηριότητα.

Σύμφωνα με τον Manjaly και συνεργάτες (2019), τέσσερις είναι οι κύριοι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που έχουν προταθεί για την εξήγηση της κόπωσης στην ΠΣ:

- Πρώτον, η δομική βλάβη της φαιάς και της λευκής ουσίας λόγω απομυελίνωσης και φλεγμονής, οδηγεί σε νευρωνική αποδιοργάνωση και εκφυλιστικές αλλοιώσεις (Brownlee κ.ά., 2017).
- Δεύτερον, φλεγμονώδεις διεργασίες τόσο εντός όσο και εκτός του ΚΝΣ συμβάλλουν στην αίσθηση κόπωσης, μέσω της απελευθέρωσης κυτοκινών ή αντιγόνων στο περιφερικό ανοσοποιητικό σύστημα (Reich κ.ά., 2018).

- Τρίτον, παρατηρείται δυσπροσαρμοστική λειτουργική αναδιοργάνωση των εγκεφαλικών δικτύων, η οποία εκδηλώνεται ως αυξημένη ενεργοποίηση περιοχών του εγκεφάλου — «υπερστράτευση» — σε απόπειρα αντιστάθμισης βλαβών (Manjaly, 2019).
- Τέταρτον, εμπλέκονται μεταγνωστικοί μηχανισμοί, δηλαδή διαδικασίες αυτό-παρακολούθησης των εσωτερικών σωματικών καταστάσεων. Ειδικότερα, προτείνονται τρεις συνιστώσες: η ενδοαντίληψη (perception of bodily states), η νευρωνική λειτουργία σε επίπεδο δικτύου και η αντιλαμβανόμενη κινητική προσπάθεια (perceived effort of action).

Η μεταγνώση αναφέρεται γενικά στην ικανότητα του εγκεφάλου να αξιολογεί τη δική του γνωστική λειτουργία (Fleming & Frith, 2012). Στο πλαίσιο της ΠΣ, η κόπωση ερμηνεύεται ως η νευρωνική «πεποίθηση» ότι δεν είναι εφικτός ο αποτελεσματικός έλεγχος των διαταραχών της εσωτερικής ομοιόστασης (Stephan κ.ά., 2016· Manjaly κ.ά., 2019). Όταν ο εγκέφαλος καταγράφει μία συνεχόμενη αναντιστοιχία μεταξύ αναμενόμενης και πραγματικής απόδοσης και δεν μπορεί να παρέμβει αποτελεσματικά, προκύπτει η λεγόμενη λειτουργική κόπωση δικτύου. Επίσης, όταν παρατηρείται ιδεοδεκτικός αιφνιδιασμός —δηλαδή αίσθηση υπερβολικής προσπάθειας σε απλές κινήσεις— αυτό αποδίδεται στην αποτυχία του αισθητικοκινητικού συστήματος να διαμορφώσει ακριβείς ιδιοδεκτικές προβλέψεις (Kurpuswamy, 2017).

Εκτός από την πρωτοπαθή κόπωση, υπάρχει και η δευτεροπαθής, η οποία σχετίζεται με επιπλοκές ή συνοδά προβλήματα που επιβαρύνουν τον οργανισμό. Μεταξύ των παραγόντων που συμβάλλουν συγκαταλέγονται οι διαταραχές ύπνου (όπως το σύνδρομο ανήσυχων ποδιών, η περιοδική κίνηση των άκρων, η χρόνια αϋπνία και οι διαταραχές του κερκάδιου ρυθμού), η κατάθλιψη, η γενική αναπηρία, η φαρμακευτική αγωγή και ο κλινικός υπότυπος της ΠΣ.

Φαίνεται ότι οι ασθενείς με προοδευτικούς τύπους ΠΣ παρουσιάζουν υψηλότερα επίπεδα κόπωσης σε σύγκριση με εκείνους που πάσχουν από υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα μορφή (Lerdal κ.ά., 2007· Kroencke κ.ά., 2000). Ωστόσο, αυτή η διαφοροποίηση πιθανόν να συγχέεται με τη βαρύτητα της αναπηρίας, η οποία είναι συνήθως αυξημένη στους προοδευτικούς υποτύπους (Kroencke κ.ά., 2000).

2.4. Κατηγοριοποιήσεις κόπωσης στην ΠΣ

Η κόπωση περιγράφεται από τους ανθρώπους με ΠΣ ως ένα από τα συχνότερα και πιο περιοριστικά συμπτώματα της νόσου (Brenner & Piehl, 2016 · Colosimo κ.ά., 2009). Πρόκειται για ένα πολυδιάστατο φαινόμενο, το οποίο δύναται να ταξινομηθεί με βάση διαφορετικά κριτήρια, ανάλογα με το θεωρητικό πλαίσιο και την κλινική προσέγγιση.

Μία βασική διάκριση γίνεται ανάμεσα στην υποκειμενική —ή αυτοαναφερόμενη— κόπωση και στην αντικειμενικά μετρήσιμη έκπτωση της απόδοσης, γνωστή ως κοπιαστικότητα (*fatigability*). Η πρώτη αφορά το βιωματικό αίσθημα εξάντλησης, ανεξάρτητα από το επίπεδο δραστηριότητας, ενώ η δεύτερη περιγράφει την αδυναμία διατήρησης μιας σταθερής γνωστικής ή σωματικής απόδοσης κατά τη διάρκεια παρατεταμένης προσπάθειας (Holtzer et al., 2011 · Kluger et al., 2013).

Άλλη ταξινόμηση βασίζεται στην αιτιολογική προέλευση του φαινομένου. Η πρωτογενής κόπωση αποδίδεται σε παθολογικές διεργασίες του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος που σχετίζονται άμεσα με την ΠΣ. Σε αυτή περιλαμβάνεται τόσο η περιφερική κόπωση, δηλαδή η ανεπάρκεια στη μυϊκή παραγωγή, όσο και η κεντρική κόπωση, η οποία αφορά τη μειωμένη αποτελεσματικότητα σε επίπεδο νευρωνικής ρύθμισης (Gandevia, 2001 · Zwarts et al., 2008). Αντιθέτως, η δευτερογενής κόπωση αποδίδεται σε συνοδούς παράγοντες, όπως η αϋπνία, η κατάθλιψη, το μειωμένο επίπεδο σωματικής δραστηριότητας ή η λήψη συγκεκριμένων φαρμάκων (Kos κ.ά., 2008). Αυτή η μορφή κόπωσης θεωρείται αναστρέψιμη και συχνά βελτιώνεται με την κατάλληλη παρέμβαση.

Μία ακόμη διάκριση αφορά τη χρονική φύση του φαινομένου. Η «χαρακτηριστική» κόπωση (*trait fatigue*) αναφέρεται ως ένα σταθερό, υποκειμενικό αίσθημα διαρκούς εξάντλησης, ανεξάρτητα από το επίπεδο δραστηριότητας, και αξιολογείται συνήθως μέσω ερωτηματολογίων (Sepulcre et al., 2009 · Calabrese et al., 2010 · Genova et al., 2013). Αντίθετα, η «κατάστασης» κόπωση (*state fatigue*) περιγράφει μια παροδική, αντικειμενικά ανιχνεύσιμη μείωση της απόδοσης που παρατηρείται κατά τη διάρκεια μιας έντονης και παρατεταμένης προσπάθειας (DeLuca et al., 2008 · Genova et al., 2013).

Οι πολλαπλές αυτές κατηγοριοποιήσεις, παρότι ενίοτε αλληλοεπικαλύπτονται, καθιστούν σαφές ότι η κόπωση στην ΠΣ δεν μπορεί να προσεγγιστεί μονοδιάστατα. Απαιτείται πολυπαραγοντική αξιολόγηση, με συνεκτίμηση τόσο των νευροβιολογικών όσο και των ψυχοκοινωνικών της συνιστωσών.

2.5. Σχέση κόπωσης και γνωστικής δυσλειτουργίας στην ΠΣ

Η κεντρική ή γνωστική κόπωση (ΓΚ) αποτελεί έναν ιδιαίτερο τύπο κόπωσης που σχετίζεται με τη λειτουργία του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος και εκδηλώνεται κυρίως ως δυσκολία διατήρησης της προσοχής και της γνωστικής επίδοσης υπό παρατεταμένη προσπάθεια. Ορισμένοι ερευνητές την περιγράφουν ως αδυναμία του ατόμου να αυτοκινητοποιηθεί με σκοπό τη διατήρηση υψηλού επιπέδου απόδοσης (Chaudhuri & Behan, 2004), ενώ άλλοι την ορίζουν ως έκπτωση της απόδοσης κατά την εκτέλεση συνεχών απαιτητικών γνωστικών διεργασιών (Berard κ.ά., 2019).

Ο επιπολασμός της γνωστικής κόπωσης στους ανθρώπους με ΠΣ υπολογίζεται ότι φτάνει έως και το 80% (Cook et al., 2013), γεγονός που αναδεικνύει τη σοβαρότητά της και τη συχνή της εμφάνιση. Η ΓΚ έχει συσχετιστεί με σημαντική μείωση της παραγωγικότητας (Kobelt κ.ά., 2017 · Oreja-Guevara κ.ά., 2017) και επιδείνωση της ποιότητας ζωής (Kobelt et al., 2017 · Yamout et al., 2013).

Αν και υπάρχουν μελέτες που υποστηρίζουν ότι η ΓΚ μπορεί να επηρεάζει την εκτέλεση γνωστικών έργων (Krupp & Elkins, 2000 · Téllez κ.ά., 2005), η πλειονότητα των ερευνών δεν καταλήγει σε στατιστικά σημαντική ή άμεση συσχέτιση μεταξύ της υποκειμενικής εμπειρίας κόπωσης και της αντικειμενικής γνωστικής απόδοσης (Fraser & Stark, 2003 · Parmenter, Denney, & Lynch, 2003). Το γεγονός αυτό ενισχύει την άποψη ότι η ΓΚ είναι ένα σύνθετο και σε μεγάλο βαθμό ανεξάρτητο φαινόμενο, το οποίο δεν μπορεί να αποτυπωθεί επαρκώς μόνο μέσω παραδοσιακών εργαλείων γνωστικής αξιολόγησης.

2.6. Διάγνωση κόπωσης στην ΠΣ

Η διαγνωστική προσέγγιση της κόπωσης στην ΠΣ ξεκινά με τη λήψη λεπτομερούς ιατρικού ιστορικού, επικεντρωμένου στα γενικά αισθήματα εξάντλησης του ασθενούς, καθώς και στη διερεύνηση του ύπνου και της συναισθηματικής κατάστασης, προκειμένου να αποκλειστούν πιθανά υποκείμενα αίτια, όπως διαταραχές ύπνου ή καταθλιπτικά επεισόδια (Braley & Chervin, 2010).

Η αξιολόγηση της κόπωσης βασίζεται τόσο σε υποκειμενικές όσο και σε αντικειμενικές μετρήσεις. Οι υποκειμενικές μέθοδοι περιλαμβάνουν πληθώρα αυτοαναφερόμενων κλιμάκων, όπως τα Fatigue Severity Scale (FSS), Modified Fatigue Impact Scale (MFIS),

Visual Analogue Scales (VAS) και άλλες. Αν και ευρέως χρησιμοποιούμενες, οι κλίμακες αυτές συχνά δεν παρουσιάζουν υψηλή διασταυρούμενη συσχέτιση μεταξύ τους, ενώ οι περισσότερες δεν έχουν σχεδιαστεί ειδικά για τον πληθυσμό της ΠΣ (Braley & Chervin, 2010). Η επιλογή του κατάλληλου εργαλείου αξιολόγησης οφείλει να λαμβάνει υπόψη τον τύπο κόπωσης (π.χ. κινητική ή γνωστική), τη διάρκεια των συμπτωμάτων και το επίπεδο λειτουργικής επιβάρυνσης του ασθενούς.

Οι αντικειμενικές μέθοδοι, παρότι λιγότερο διαδεδομένες στην κλινική πράξη, βασίζονται στη μέτρηση της έκπτωσης της απόδοσης μέσα από τη συνεχή εκτέλεση γνωστικών ή κινητικών έργων σε πειραματικά περιβάλλοντα. Αυτού του τύπου τα τεστ ενδέχεται να εντοπίζουν κόπωση ακόμη και σε περιπτώσεις όπου η υποκειμενική αναφορά είναι ελάχιστη ή απύσχα, προσφέροντας πολύτιμη διαγνωστική προσέγγιση για την ενίσχυση της ακρίβειας και της αντικειμενικότητας της κλινικής εικόνας.

2.7. Θεραπεία κόπωσης στην ΠΣ

Η διαχείριση της κόπωσης στην ΠΣ αποτελεί πολυδιάστατη πρόκληση, καθώς η αιτιολογία του συμπτώματος είναι σύνθετη και συχνά δεν ανταποκρίνεται ικανοποιητικά σε μία μόνο θεραπευτική προσέγγιση. Η σύγχρονη προσέγγιση προτείνει συνδυασμό φαρμακολογικών και μη φαρμακολογικών παρεμβάσεων, εξατομικευμένων στις ανάγκες του εκάστοτε ασθενούς.

2.7.1. Φαρμακολογικές θεραπείες κόπωσης

Παρότι η φαρμακευτική αντιμετώπιση της κόπωσης δεν έχει αποδώσει εντυπωσιακά αποτελέσματα, ορισμένα φάρμακα έχουν δοκιμαστεί με μέτρια επιτυχία. Τα κυριότερα εξ αυτών είναι η αμανταδίνη (amantadine), η μοδαφινίλη (modafinil), το armodafinil και η ακετυλο-L-καρνιτίνη.

Η αμανταδίνη, αρχικά χρησιμοποιούμενη ως αντιικός παράγοντας έναντι της γρίπης, έχει καταδείξει μετριοπαθή αποτελεσματικότητα στην αντιμετώπιση της κόπωσης στην ΠΣ και παρουσιάζει ευνοϊκό προφίλ παρενεργειών (Ayache & Chalah, 2017). Η μοδαφινίλη, ένας κεντρικός α-αδρενεργικός αγωνιστής, χρησιμοποιείται κυρίως για τη θεραπεία της

υπερβολικής ημερήσιας υπνηλίας στη ναρκοληψία, και έχει εφαρμοστεί σε περιπτώσεις κόπωσης με κάποιες ενδείξεις αποτελεσματικότητας και περιορισμένες παρενέργειες (Zifko κ.ά., 2002). Παράλληλα, οι αμινοπυριδίνες (3-4-διαμινοπυριδίνη, 4-αμινοπυριδίνη) έχουν ερευνηθεί, χωρίς όμως να επιδεικνύουν συνεπή αποτελέσματα, ενώ συχνά συνοδεύονται από ανεπιθύμητες ενέργειες (DeLuca & Nocentini, 2011).

2.7.2. Μη φαρμακολογικές θεραπείες κόπωσης

Στην πράξη, η κόπωση στην ΠΣ συχνά δεν ανταποκρίνεται επαρκώς στη μονοθεραπεία, γεγονός που υπογραμμίζει την ανάγκη για πολυεπίπεδες παρεμβάσεις (Ayache & Chalah, 2017). Οι μη φαρμακευτικές στρατηγικές περιλαμβάνουν ένα ευρύ φάσμα ψυχοεκπαιδευτικών, σωματικών και τεχνολογικά υποβοηθούμενων μεθόδων.

Μεταξύ των αποτελεσματικότερων προσεγγίσεων συγκαταλέγονται η γνωστική-συμπεριφορική θεραπεία (CBT) (Van Den Akker κ.ά., 2016), η θεραπεία χαλάρωσης, η τακτική αερόβια άσκηση, τα προγράμματα φυσικοθεραπευτικής αποκατάστασης και οι στρατηγικές εξοικονόμησης ενέργειας (Miller κ.ά., 2016· Roehrs & Karst, 2004· Smith κ.ά., 2009). Η κρυοθεραπεία έχει επίσης μελετηθεί, με αντικρουόμενα έως ενθαρρυντικά ευρήματα ως προς τη βραχυπρόθεσμη ανακούφιση των συμπτωμάτων (Mostert & Kesselring, 2002).

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η εφαρμογή μη επεμβατικών μεθόδων εγκεφαλικής νευροδιέγερσης, όπως η διακρανιακή διέγερση συνεχούς ρεύματος (tDCS) και ο διακρανιακός μαγνητικός ερεθισμός (TMS), οι οποίες φαίνεται να επηρεάζουν τη νευρωνική πλαστικότητα και τη λειτουργική συνδεσιμότητα περιοχών που σχετίζονται με την κόπωση (Chalah κ.ά., 2015· Palm κ.ά., 2014).

Η πολυμορφία των παρεμβάσεων αντανακλά την πολυπαραγοντική φύση της κόπωσης και υποδεικνύει ότι η θεραπευτική στρατηγική οφείλει να είναι εξατομικευμένη, προσαρμοσμένη στις ανάγκες, τις προτιμήσεις και το λειτουργικό προφίλ του ασθενούς.

2.8. Κοινωνικοοικονομικές μεταβλητές και κόπωση ατόμων με ΠΣ

Η κοινωνικοοικονομική κατάσταση αποτελεί καθοριστικό παράγοντα για την υγεία, καθώς τα χαμηλά κοινωνικοοικονομικά επίπεδα έχουν συνδεθεί με αυξημένο κίνδυνο για πλήθος

χρόνιων παθήσεων (Kivimäki et al., 2020). Στο πλαίσιο της Πολλαπλής Σκλήρυνσης (ΠΣ), μελέτες έχουν αναδείξει συσχετίσεις μεταξύ κοινωνικοοικονομικών δεικτών και της έντασης της κόπωσης που βιώνεται από τους ασθενείς.

Σύμφωνα με τους Broch και συνεργάτες (2022), η οικογενειακή κατάσταση σχετίζεται με την υποκειμενική εμπειρία κόπωσης: οι έγγαμοι ασθενείς ανέφεραν χαμηλότερα επίπεδα κόπωσης σε σχέση με τους διαζευγμένους, ενώ οι άτεκνοι φάνηκε να βιώνουν λιγότερη κόπωση από εκείνους με παιδιά. Επιπλέον, τα άτομα με ΠΣ που ανέφεραν κόπωση παρουσίαζαν χαμηλότερο μέσο ατομικό και οικογενειακό εισόδημα. Αντιθέτως, τα άτομα με ειδικές ανάγκες που δεν ανέφεραν κόπωση εμφάνιζαν υψηλότερο μορφωτικό επίπεδο και εισόδημα, συγκριτικά με το γενικό πληθυσμό. Τέλος, όσοι λάμβαναν σύνταξη αναπηρίας εμφάνιζαν πιο σοβαρή και παρατεταμένη κόπωση από εκείνους που δεν λάμβαναν.

Ωστόσο, η κοινωνικοοικονομική κατάσταση δεν περιορίζεται στο εισόδημα. Περιλαμβάνει τον εγγραμματοισμό υγείας, τις συμπεριφορές υγειονομικού κινδύνου και τον συνολικό δείκτη νοσηρότητας (Morkevičius κ.ά., 2020 · Muscatell et al., 2020). Οι ασθενείς με υψηλότερο επίπεδο εκπαίδευσης φαίνεται να διαθέτουν αποτελεσματικότερους μηχανισμούς αντιμετώπισης της κόπωσης και να ακολουθούν γενικά πιο υγιεινό τρόπο ζωής. Αντιθέτως, τα άτομα που βιώνουν έντονη κόπωση ενδέχεται να αντιμετωπίζουν δυσκολίες στην απόκτηση ανώτερης εκπαίδευσης, δημιουργώντας έναν φαύλο κύκλο κοινωνικής και λειτουργικής επιβάρυνσης.

Το χαμηλό μορφωτικό επίπεδο έχει επίσης συσχετιστεί με αυξημένες πιθανότητες έκθεσης σε ανθυγιεινές συμπεριφορές, όπως το κάπνισμα και η έλλειψη σωματικής δραστηριότητας (Drieskens et al., 2010). Η μελέτη των Johansson και συνεργατών (2021) ανέδειξε ότι η τακτική φυσική δραστηριότητα σχετίζεται με μείωση της έντασης της κόπωσης, ενώ το κάπνισμα συσχετίζεται με αρνητική επίδραση στη διαχείρισή της. Αντίθετα, η κατανάλωση αλκοόλ δεν φάνηκε να επηρεάζει τη βιωνόμενη κόπωση.

Οι συσχετίσεις αυτές αναδεικνύουν τη στενή σύνδεση μεταξύ κόπωσης, τρόπου ζωής και αντιλαμβανόμενης κοινωνικής θέσης. Όπως έχει ήδη τεκμηριωθεί, η κόπωση συνδέεται με σημαντική μείωση της ποιότητας ζωής των ανθρώπων με ΠΣ (Gil-González κ.ά., 2020 · Berrigan κ.ά., 2016), ενισχύοντας την ανάγκη για ολιστική, κοινωνικά ευαίσθητη αντιμετώπιση του συμπτώματος.

Κεφάλαιο 3ο Γνωστικά ελλείμματα στην ΠΣ

3.1. Εννοιολογική Αποσαφήνιση

Η γνωστική δυσλειτουργία στην ΠΣ περιγράφηκε για πρώτη φορά από τον Charcot ήδη από τον 19ο αιώνα και έχει κατά καιρούς χαρακτηριστεί ως «υποφλοιώδης άνοια», όρος που χρησιμοποιείται και σε παθήσεις όπως η νόσος του Huntington και του Parkinson (Turner κ.ά., 2002). Ερευνητικά δεδομένα δείχνουν ότι εμφανίζεται στο 65% έως 70% των ασθενών, ανεξαρτήτως σταδίου της νόσου (Amato, Zipoli & Portaccio, 2006 · Benedict et al., 2020), ενώ τείνει να εξελίσσεται παράλληλα με την πορεία της ΠΣ (Amato κ.ά., 2001). Ωστόσο, η γνωστική επιδείνωση μπορεί να παρατηρηθεί και κατά τη διάρκεια υποτροπών (Benedict κ.ά., 2014 · Morrow κ.ά., 2011), ενώ σε ορισμένες περιπτώσεις αποτελεί το μοναδικό κλινικό εύρημα, απουσία άλλων νευρολογικών σημείων (Pardini κ.ά., 2014).

Τα πρώιμα και συνήθως ανεπαίσθητα γνωστικά ελλείμματα επηρεάζουν σημαντικό ποσοστό των ασθενών (40–70%), αναλόγως του πληθυσμού και της μεθοδολογικής προσέγγισης (Chiaravalloti & DeLuca, 2008). Αν και δεν σχετίζονται πάντοτε με τη βαθμίδα της σωματικής αναπηρίας (Lynch et al., 2005), τα γνωστικά συμπτώματα ενδέχεται να έχουν μεγαλύτερη λειτουργική επίπτωση από τις κινητικές δυσκολίες (Amato et al., 2006). Μπορούν, επίσης, να επηρεάσουν σημαντικά την προσκόλληση στη θεραπεία (Bruce κ.ά., 2010).

Συνηθέστερα εντοπίζονται διαταραχές στη σύνθετη προσοχή, στην ταχύτητα και ακρίβεια επεξεργασίας πληροφοριών, στις εκτελεστικές λειτουργίες και στη μακροπρόθεσμη μνήμη (Chiaravalloti & DeLuca, 2008), αλλά και στην επεισοδιακή μνήμη (DeLuca κ.ά., 2004). Οι δυσλειτουργίες αυτές έχουν αρνητικό αντίκτυπο στην εργασιακή παραγωγικότητα των ασθενών (Kobelt κ.ά., 2017 · Oreja-Guevara κ.ά., 2017) και επηρεάζουν άμεσα την ποιότητα ζωής τους (Lode κ.ά., 2009 · Glanz κ.ά., 2010).

3.2. Γνωστικά Ελλείμματα στην ΠΣ: επιπολασμός και τομείς δυσλειτουργίας

Η Πολλαπλή Σκλήρυνση, ως απομυελινωτική νόσος του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος,

μπορεί να επιδράσει διαχρονικά στη γνωστική λειτουργία, επιβαρύνοντας τομείς όπως η προσοχή, η μνήμη και η ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών (Goodwin, 2016). Πέρα από τα γνωστικά ελλείμματα, οι ασθενείς συχνά αναφέρουν και σημαντική γνωστική κόπωση, με εκτιμώμενη συχνότητα έως και 80% (Cook et al., 2013).

Οι γνωστικές δυσκολίες συγκαταλέγονται στα πιο περιοριστικά συμπτώματα της ΠΣ, επηρεάζοντας το 70% των ασθενών και επιβαρύνοντας ουσιαστικά τη λειτουργικότητά τους (Julian, 2011). Οι διαταραχές αυτές τείνουν να επιδεινώνονται με την πάροδο του χρόνου (Achiron et al., 2005) και σπανίως υποχωρούν (Amato et al., 2006). Μπορεί να εμφανιστούν ακόμη και στα αρχικά στάδια της νόσου (Amato κ.ά., 2010) ή να αποτελούν το πρώτο εκδηλωθέν σύμπτωμα, χωρίς συνοδές νευρολογικές εκδηλώσεις (Schulz κ.ά., 2006 · Benedict κ.ά., 2017 · Glanz κ.ά., 2007).

Οι συνθηθέστερα επηρεαζόμενοι γνωστικοί τομείς είναι η ταχύτητα επεξεργασίας (Patti κ.ά., 2009 · DeLuca κ.ά., 2004 · Chiaravalloti & DeLuca, 2008 · Grzegorski & Losy, 2017), η μνήμη (ιδιαίτερα η επεισοδιακή), η προσοχή και η εκτελεστική λειτουργία. Τα ελλείμματα αυτά, αν και συχνά υποτιμώνται, έχουν ευρείες λειτουργικές συνέπειες και απαιτούν συστηματική παρακολούθηση.

3.2.1. Μνήμη και Μάθηση

Η δυσλειτουργία της μνήμης συγκαταλέγεται στα συχνότερα γνωστικά ελλείμματα που παρατηρούνται σε άτομα με ΠΣ (Benedict κ.ά., 2006 · Guimarães & Sá, 2012). Υπολογίζεται ότι επηρεάζει το 40% έως 65% των ασθενών ήδη από τα πρώτα στάδια της νόσου, ενώ περίπου το 30% παρουσιάζει σοβαρή έκπτωση στη μνήμη (Arnett & Strober, 2011). Τα ελλείμματα μνήμης έχουν συσχετιστεί με μειωμένη προσκόλληση στη φαρμακευτική αγωγή και γενικότερα με περιορισμένη ικανότητα αυτοδιαχείρισης της νόσου (Bruce κ.ά., 2010 · Devonshire κ.ά., 2011).

Η ΠΣ δεν επηρεάζει όλους τους τύπους μνήμης στον ίδιο βαθμό. Συγκεκριμένα, η έκδηλη (explicit) μνήμη φαίνεται να είναι πιο ευάλωτη σε σύγκριση με την άδηλη (implicit) μνήμη, η οποία στις περισσότερες περιπτώσεις παραμένει διατηρημένη. Αυτό έχει οδηγήσει στην πρόταση αξιοποίησης της άδηλης μνήμης ως αντισταθμιστικού μηχανισμού για την αντιμετώπιση των ελλειμμάτων στη δηλωτική μνήμη.

Σύμφωνα με την ταξινόμηση του Tulving (1990), η δηλωτική μνήμη διακρίνεται σε επεισοδιακή και σημασιολογική. Στην ΠΣ, ο πλέον ευάλωτος τομέας φαίνεται να είναι η επεισοδιακή μνήμη (Amato κ.ά., 2010). Ειδικότερα, ενώ η βραχυπρόθεσμη δηλωτική μνήμη μπορεί να παραμένει σε γενικές γραμμές ακέραιη (Rao κ.ά., 1984 · Thornton & Raz, 1997), η μακροπρόθεσμη μνήμη —ιδίως όταν αφορά λεκτικό ή οπτικό περιεχόμενο— εμφανίζει σοβαρότερη έκπτωση (Benedict κ.ά., 2006).

Επιπλέον, η μνήμη εργασίας (working memory), δηλαδή η ικανότητα συγκράτησης και διαχείρισης πληροφοριών σε σύντομο χρονικό διάστημα, παρουσιάζει συχνά δυσλειτουργία (Wishart & Sharpe, 1997). Αντιθέτως, η μη δηλωτική (άδηλη) μνήμη —η οποία αφορά τη χρήση εμπειριών του παρελθόντος στην εκτέλεση δραστηριοτήτων χωρίς συνειδητή ανάκληση— διατηρείται στις περισσότερες περιπτώσεις (González Torre κ.ά., 2017).

Ιδιαίτερη προσοχή έχει δοθεί στην οπτική μνήμη, η οποία επηρεάζεται στο 20% έως 26% των ασθενών (Vleugels et al., 2000). Οι οπτικοχωρικές δυσκολίες έχουν συσχετιστεί με τη μειωμένη ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών και ενδέχεται να επηρεάζουν ευρύτερες εκτελεστικές λειτουργίες (Costa κ.ά., 2017).

3.2.2. Μακροπρόθεσμη μνήμη

Η μακροπρόθεσμη μνήμη αναφέρεται στην ικανότητα του ατόμου να αποκτά, να αποθηκεύει και να ανακαλεί πληροφορίες σε μεταγενέστερο χρόνο (Kapur, 2005). Στην ΠΣ, η μακροπρόθεσμη μνήμη —μαζί με την εργαζόμενη μνήμη— πλήττεται συχνά, αποτελώντας έναν από τους βασικούς τομείς γνωστικής δυσλειτουργίας (Guimarães & Sá, 2012 · Chiaravalloti κ.ά., 2015).

Αντίθετα με παλαιότερες απόψεις που απέδιδαν την έκπτωση στην αδυναμία ανάκλησης, σήμερα φαίνεται ότι τα κύρια προβλήματα εδράζονται στην κωδικοποίηση και αποθήκευση των πληροφοριών (Thornton κ.ά., 2002). Οι δυσκολίες αυτές έχουν σημαντικές επιπτώσεις στην καθημερινότητα, επηρεάζοντας, μεταξύ άλλων, τη λήψη αποφάσεων (Nagy κ.ά., 2006) και την προοπτική μνήμη, δηλαδή την ικανότητα να θυμάται κανείς να εκτελέσει μελλοντικές ενέργειες (Rendell κ.ά., 2007). Τα ελλείμματα στην προοπτική μνήμη σχετίζονται συχνά με διαταραχές στην προσοχή και στις εκτελεστικές

λειτουργίες (Rouleau κ.ά., 2018), δημιουργώντας έναν φαύλο κύκλο γνωστικής επιβάρυνσης.

Η μακροπρόθεσμη μνήμη επηρεάζεται κυρίως στις περιπτώσεις όπου η ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών είναι μειωμένη. Αυτός ο παράγοντας φαίνεται να λειτουργεί ως βασικό εμπόδιο στην κωδικοποίηση νέων πληροφοριών, με αποτέλεσμα να επιβαρύνεται τόσο η μνήμη όσο και η γενικότερη γνωστική επεξεργασία. Παρόλα αυτά, ορισμένες μελέτες δείχνουν ότι όταν παρέχεται επαρκής χρόνος για την κατανόηση και την κωδικοποίηση των πληροφοριών, η απόδοση των ασθενών βελτιώνεται σημαντικά (Arnett & Strober, 2011). Το γεγονός αυτό υποδεικνύει ότι η δυσλειτουργία δεν είναι απόλυτη, αλλά σχετίζεται με τις αυξημένες γνωστικές απαιτήσεις της εργασίας και με την ελλιπή αντοχή σε παρεμβολές.

3.2.3. Βραχυπρόθεσμη μνήμη

3.2.3.1. Αποτελεσματικότητα επεξεργασίας πληροφοριών -Εργαζόμενη Μνήμη

Η αποτελεσματικότητα της επεξεργασίας πληροφοριών στηρίζεται σε δύο βασικές γνωστικές συνιστώσες: την εργαζόμενη μνήμη και την ταχύτητα επεξεργασίας (Chiaravalloti & DeLuca, 2008). Η εργαζόμενη μνήμη αφορά τη διατήρηση και τον διανοητικό χειρισμό πληροφοριών για σύντομο χρονικό διάστημα, ενώ η ταχύτητα επεξεργασίας σχετίζεται με την ικανότητα του εγκεφάλου να εκτελεί γνωστικές διεργασίες με ταχύτητα και ακρίβεια.

Η μειωμένη ταχύτητα επεξεργασίας αποτελεί το συχνότερο γνωστικό έλλειμμα στην ΠΣ και εμφανίζεται σε όλους τους υποτύπους της, ανεξάρτητα από το επίπεδο σωματικής αναπηρίας ή την παρουσία καταθλιπτικών συμπτωμάτων (DeLuca κ.ά., 2004 · Janculjak κ.ά., 2002 · Bergendal κ.ά., 2007 · Nocentini κ.ά., 2006 · Denney κ.ά., 2005). Συχνά συνοδεύεται από δυσκολίες στη μνήμη εργασίας και στη μακροπρόθεσμη μνήμη και μπορεί να αποτελεί το πρώτο γνωστικό σύμπτωμα της νόσου (Van Schependom κ.ά., 2015). Η επιβραδυνόμενη ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών έχει σημαντικές λειτουργικές επιπτώσεις: σχετίζεται με δυσκολίες στις καθημερινές δραστηριότητες και επηρεάζει αρνητικά την ποιότητα ζωής (Goverover & DeLuca, 2015 · Costa κ.ά., 2017). Επιπλέον, η σχέση μεταξύ μνήμης εργασίας και ταχύτητας επεξεργασίας είναι αμφίδρομη, καθώς όσο

αυξάνονται οι γνωστικές απαιτήσεις, τόσο εντονότερες γίνονται οι εκδηλώσεις των ελλειμμάτων και στους δύο τομείς (Lengenfelder κ.ά., 2006 · Parmenter κ.ά., 2007).

Το μοντέλο σχετικής συνέπειας (DeLuca κ.ά., 2004) υποστηρίζει ότι η εξασθένιση της μνήμης εργασίας απορρέει σε μεγάλο βαθμό από την ανεπαρκή ταχύτητα επεξεργασίας. Οι δύο αυτές συνιστώσες συνδέονται επίσης με την απόδοση σε δοκιμασίες προσοχής, ιδίως διαρκούς προσοχής (McCarthy κ.ά., 2005). Αξιοσημείωτο είναι ότι σε προοδευτικούς τύπους ΠΣ η ταχύτητα επεξεργασίας επηρεάζεται εντονότερα απ' ό,τι στη RRMS (De Sonneville κ.ά., 2002), ενώ στη δευτεροπαθώς προϊούσα ΠΣ παρατηρείται συχνότερα έκπτωση στην ταχύτητα επεξεργασίας παρά στη μνήμη εργασίας (DeLuca κ.ά., 2004).

Η ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών λειτουργεί ως προγνωστικός δείκτης για τη συνολική γνωστική κατάσταση και την ποιότητα ζωής. Μπορεί να προβλέψει την απόδοση σε σύνθετες δοκιμασίες εκτελεστικής λειτουργίας καθώς και τη μακροπρόθεσμη γνωστική έκπτωση (Kalmar κ.ά., 2008 · Bergendal κ.ά., 2007).

Η μνήμη εργασίας συχνά αξιολογείται με τη δοκιμασία ακουστικής σειριακής πρόσθεσης (PASAT), η οποία απαιτεί ταυτόχρονη επεξεργασία, αποθήκευση και υπολογισμό πληροφοριών. Η δοκιμασία αυτή έχει αποδειχθεί ευαίσθητη και ειδική στη διάγνωση γνωστικής δυσλειτουργίας στην ΠΣ (Rosti κ.ά., 2007). Ασθενείς με ΠΣ συχνά επιτυγχάνουν καλές επιδόσεις σε συνθήκες με περιορισμένες απαιτήσεις ταχύτητας, όμως παρουσιάζουν σημαντική μείωση της απόδοσης όταν οι απαιτήσεις αυξάνονται (Lengenfelder κ.ά., 2006).

Παρόλο που οι αιτίες των δυσκολιών στη μνήμη δεν είναι πλήρως κατανοητές, εικάζεται ότι οφείλονται σε συνδυασμό παραγόντων που αφορούν την κωδικοποίηση, την αποθήκευση ή/και την ανάκληση πληροφοριών (De Sonneville κ.ά., 2002 · Thornton κ.ά., 2002 · Zakzanis, 2000 · Prakash κ.ά., 2008 · Lafosse κ.ά., 2013). Ενδείξεις δείχνουν ότι όταν παρέχεται επαρκής χρόνος για την επεξεργασία πληροφοριών, οι επιδόσεις των ασθενών βελτιώνονται αισθητά (Arnett & Strober, 2011), γεγονός που υποδηλώνει ότι η μειωμένη ταχύτητα επεξεργασίας είναι το βασικό εμπόδιο στη μάθηση νέου υλικού.

Επιπλέον, η γνωστική κόπωση, τα αισθητηριακά ελλείμματα, και η περιορισμένη ικανότητα αντίστασης σε παρεμβολές συμβάλλουν στην περαιτέρω επιβάρυνση της μάθησης και της μνήμης (Chiaravalloti & DeLuca, 2008).

3.2.4. Εκτελεστική Λειτουργία

Η εκτελεστική λειτουργία αποτελεί σύνολο ανώτερων γνωστικών ικανοτήτων απαραίτητων για τη στοχοκατευθυνόμενη συμπεριφορά, τον σχεδιασμό, την ευελιξία και την προσαρμογή σε απαιτήσεις του περιβάλλοντος (Chiaravalloti & DeLuca, 2008). Περιλαμβάνει διαδικασίες όπως η πρόβλεψη και προνοητικότητα, η στοχοθεσία, η στρατηγική οργάνωση, η επίλυση προβλημάτων, η αυτορρύθμιση και η ικανότητα αλλαγής συμπεριφορικών σχεδίων όταν απαιτείται (Oreja-Guevara κ.ά., 2019).

Παρότι οι διαταραχές της εκτελεστικής λειτουργίας είναι λιγότερο συχνές σε σύγκριση με τα ελλείμματα στη μνήμη ή την ταχύτητα επεξεργασίας, παρατηρούνται στο 17–19% των ατόμων με ΠΣ (Chiaravalloti & DeLuca, 2008 · Drew κ.ά., 2008). Συγκεκριμένα, καταγράφονται δυσκολίες στην αναστολή αυτοματοποιημένων αντιδράσεων (inhibition), στη γνωστική ευελιξία, στην αφηρημένη σκέψη, στη λεκτική ευχέρεια και στην εναλλαγή γνωστικών συνόλων (shifting) (Drew κ.ά., 2008 · Cerezo García κ.ά., 2015). Τα ελλείμματα αυτά συχνά επηρεάζουν τη λειτουργικότητα και συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο επαγγελματικής αναπηρίας (Benedict κ.ά., 2006).

Επιπλέον, οι ασθενείς παρουσιάζουν μειωμένη ικανότητα στρατηγικού σχεδιασμού, προσαρμογής σε νέες καταστάσεις και αξιοποίησης διορθωτικής ανατροφοδότησης (Achiron κ.ά., 2005). Αξιοσημείωτα είναι τα επίμονα λάθη που παρατηρούνται σε εργασίες επίλυσης προβλημάτων, ακόμη και μετά από καθοδηγητικές υποδείξεις (Parmenter κ.ά., 2007).

Ένα ιδιαίτερα ευαίσθητο μέτρο της εκτελεστικής λειτουργίας είναι οι δοκιμασίες λεκτικής ευχέρειας (fluency), οι οποίες απαιτούν από το άτομο να παράγει λέξεις που πληρούν συγκεκριμένα κριτήρια — για παράδειγμα λέξεις που αρχίζουν από συγκεκριμένο γράμμα ή ανήκουν σε θεματική κατηγορία (Strauss κ.ά., 2006). Οι Henry και Beatty (2006) διαπίστωσαν ότι οι ασθενείς με ΠΣ εμφανίζουν σημαντικά χαμηλότερη απόδοση τόσο στη φωνημική όσο και στη σημασιολογική ευχέρεια. Οι επιδόσεις αυτές αντανακλούν όχι μόνο εκτελεστικά ελλείμματα, αλλά και διαταραχές στην προσοχή, τη μνήμη εργασίας και την ταχύτητα επεξεργασίας.

Η εκτελεστική λειτουργία επηρεάζεται επίσης από την παρουσία καταθλιπτικών συμπτωμάτων, γεγονός που πρέπει να λαμβάνεται σοβαρά υπόψη κατά την ερμηνεία της χαμηλής απόδοσης (Parmenter κ.ά., 2007 · Arnett κ.ά., 2001 · Denney κ.ά., 2004). Οι

μετρήσεις της εκτελεστικής λειτουργίας έχουν αναδειχθεί ως σημαντικοί δείκτες της λειτουργικής έκπτωσης, της ψυχοκοινωνικής προσαρμογής και της ποιότητας ζωής.

Τέλος, ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η συσχέτιση των εκτελεστικών λειτουργιών με την προοπτική μνήμη —την ικανότητα εκτέλεσης προσχεδιασμένων ενεργειών στο μέλλον—, καθώς και με πτυχές της κοινωνικής νόησης (Dagenais κ.ά., 2016).

3.2.5. Προσοχή

Η προσοχή αποτελεί σύνθετη γνωστική λειτουργία, η οποία περιλαμβάνει ποικίλες διεργασίες όπως η εγρήγορση (alertness), η επαγρύπνηση (vigilance), η επιλεκτική, διαιρεμένη, διαρκής και εναλλασσόμενη προσοχή (Grzegorski & Losy, 2017). Οι διαταραχές στον τομέα της προσοχής εμφανίζονται σε ποσοστό που κυμαίνεται από 12% έως και 50% των ατόμων με ΠΣ (Arnett & Strober, 2011 · Grzegorski & Losy, 2017 · Winkelmann κ.ά., 2007 · Guimarães & Sá, 2012).

Σημαντικές ελλείψεις έχουν καταγραφεί κυρίως στη διαιρεμένη, τη συνεχόμενη, την εναλλασσόμενη και την επιλεκτική προσοχή (Nebel κ.ά., 2007 · Alpuia κ.ά., 2017 · Schulz κ.ά., 2006 · Urbanek κ.ά., 2010 · Simone κ.ά., 2018 · Adler & Lembach, 2015). Από τους επιμέρους τύπους, η διαιρεμένη προσοχή φαίνεται να είναι η περισσότερο επηρεασμένη, ενώ η διαρκής προσοχή και η βασική εγρήγορση συνήθως διατηρούνται σε λειτουργικά επίπεδα (Oreja-Guevara κ.ά., 2019 · McCarthy κ.ά., 2005).

Η έκπτωση των μηχανισμών προσοχής έχει ευρείες συνέπειες, καθώς επηρεάζει άμεσα τη μνήμη εργασίας και την ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών (Tóth κ.ά., 2018). Ακόμη και σε περιπτώσεις με ήπια κλινική εικόνα, οι δυσκολίες αυτές μπορεί να αναδειχθούν όταν το άτομο βρεθεί σε περιβάλλον με αυξημένες απαιτήσεις συγκέντρωσης, όπως σε καταστάσεις πολλαπλής εργασίας ή υπό την παρουσία διασπαστικών ακουστικών ερεθισμάτων (LaPointe κ.ά., 2005 · Randolph κ.ά., 2017).

Η έκπτωση της προσοχής στην ΠΣ ερμηνεύεται συχνά ως απόρροια της γενικότερης επιβράδυνσης της νοητικής επεξεργασίας, η οποία με τη σειρά της αποδίδεται στην απομυελινωτική διαδικασία που χαρακτηρίζει τη νόσο (Janculjak κ.ά., 2002). Καθώς η προσοχή αποτελεί θεμέλιο για ανώτερες γνωστικές λειτουργίες, τα σχετικά ελλείμματα ενδέχεται να υποβαθμίζουν σημαντικά την ποιότητα ζωής και την αυτονομία των ασθενών

(Harel κ.ά., 2009).

Παρόλα αυτά, τα ελλείμματα προσοχής σπανίως αξιολογούνται συστηματικά στην κλινική πράξη. Όταν αυτό συμβαίνει, γίνεται κυρίως μέσω εργαλείων αυτοαναφοράς, τα οποία δεν επαρκούν για την πλήρη αποτύπωση των γνωστικών δυσκολιών (Alrue κ.ά., 2017).

3.2.6. Οπτικές αντιληπτικές λειτουργίες

Έως και το 25% των ατόμων με ΠΣ ενδέχεται να παρουσιάζει διαταραχές στις οπτικές αντιληπτικές λειτουργίες (Vleugels κ.ά., 2000). Οι λειτουργίες αυτές δεν περιορίζονται στην αναγνώριση ενός οπτικού ερεθίσματος, αλλά περιλαμβάνουν την ικανότητα ακριβούς ανάλυσης, ερμηνείας και εννοιολογικής κατηγοριοποίησης των χαρακτηριστικών του (Chiaravalloti & DeLuca, 2008). Ενδιαφέρον προκαλεί το γεγονός ότι τέτοιες δυσκολίες μπορεί να υφίστανται ακόμη και χωρίς την παρουσία πρωτογενούς οπτικής διαταραχής, όπως η οπτική νευρίτιδα (Poole κ.ά., 2010).

Οι πλέον συχνές αλλοιώσεις στην οπτική αντίληψη εντοπίζονται στην αναγνώριση προσώπων και στην ικανότητα αντιστοίχισης γωνιών (angle matching) (Arnett & Strober, 2011). Οι διαταραχές αυτές ενδέχεται να απορρέουν είτε από δυσλειτουργία της πρωτογενούς οπτικής επεξεργασίας είτε από ανεξάρτητα ελλείμματα σε υψηλότερου επιπέδου γνωστικές λειτουργίες (Vleugels κ.ά., 2000). Τα πρωτογενή οπτικά ελλείμματα ενδέχεται να συμβάλουν σε ανεπάρκεια σε γνωστικές λειτουργίες με έντονο οπτικό φορτίο, όπως η οπτικοχωρική μνήμη και η ικανότητα κατανόησης γραφημάτων ή περιβάλλοντος χώρου (Bruce κ.ά., 2007).

Η δυσκολία στην οπτικοχωρική αντίληψη ενδέχεται να έχει ως βάση εστιακά γνωστικά ελλείμματα ή γενικευμένη επιβράδυνση της επεξεργασίας οπτικών πληροφοριών (Vleugels κ.ά., 2001). Επίσης, η χαμηλή ταχύτητα επεξεργασίας και οι διαταραχές στην οπτική χωρική μνήμη σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο ατυχημάτων, ιδίως κατά την οδήγηση (Morrow κ.ά., 2018).

3.2.7. Κοινωνική Νόηση

Η κοινωνική νόηση αναφέρεται στην ικανότητα του ατόμου να κατανοεί τόσο τις δικές του σκέψεις και συναισθήματα όσο και των άλλων, με στόχο την αποτελεσματική

προσαρμογή στο κοινωνικό περιβάλλον (Pöttgen κ.ά., 2015). Στο πλαίσιο της ΠΣ, έχουν καταγραφεί ελλείμματα στις κοινωνικές γνωστικές διεργασίες, τα οποία επηρεάζουν αρνητικά την ποιότητα ζωής και τις διαπροσωπικές σχέσεις των ασθενών (Chalah κ.ά., 2017 · Dulau κ.ά., 2017).

Μία από τις βασικές συνιστώσες της κοινωνικής νόησης είναι η θεωρία του νου (Theory of Mind – ToM), δηλαδή η ικανότητα κατανόησης και πρόβλεψης των νοητικών καταστάσεων των άλλων, όπως προθέσεις, επιθυμίες και πεποιθήσεις (Frith & Frith, 2005). Έχουν παρατηρηθεί διαταραχές στην ToM καθώς και στην αναγνώριση των συναισθηματικών εκφράσεων του προσώπου σε άτομα με ΠΣ, ιδιαίτερα σε μεγαλύτερης ηλικίας πληθυσμούς (Cotter κ.ά., 2016).

Οι διαταραχές της κοινωνικής νόησης δεν περιορίζονται σε γνωστικές απώλειες, αλλά σχετίζονται άμεσα με τη διαταραχή της ικανότητας για κοινωνική αλληλεπίδραση, μειώνοντας τη διαθεσιμότητα και την αποτελεσματικότητα της κοινωνικής υποστήριξης — κρίσιμος παράγοντας στην προσαρμογή στο άγχος και στην αυτοδιαχείριση της νόσου (Mohr & Genain, 2004 · Beadle κ.ά., 2012).

Επιπλέον, σύγχρονες μελέτες υποστηρίζουν ότι τα ελλείμματα της κοινωνικής νόησης μπορεί να εμφανιστούν από τα πρώτα κιόλας στάδια της ΠΣ και μάλιστα ανεξάρτητα από άλλες γνωστικές δυσλειτουργίες (Pöttgen κ.ά., 2013). Σύμφωνα με μετα-ανάλυση των Bora και συνεργατών (2016), η σοβαρότητα των κοινωνικών γνωστικών διαταραχών σχετίζεται με τη γενική γνωστική επιβάρυνση, αναδεικνύοντας τη σύνθετη αλληλεξάρτηση μεταξύ κοινωνικής και μη κοινωνικής νόησης.

Η κοινωνική νόηση συνιστά λοιπόν ένα κρίσιμο αλλά συχνά παραγνωρισμένο πεδίο στην εκτίμηση των γνωστικών επιπτώσεων της ΠΣ και χρήζει ενσωμάτωσης σε ολοκληρωμένες παρεμβάσεις αποκατάστασης (Patti κ.ά., 2012).

3.2.8 Γλώσσα & νοημοσύνη

Πέραν των γενικών γνωστικών συμπτωμάτων, σημαντικό ποσοστό ατόμων με ΠΣ — περίπου το ένα τρίτο— παρουσιάζει διαταραχές στην επικοινωνία, ιδιαίτερα στον λόγο και στις γλωσσικές λειτουργίες (Johansson κ.ά., 2021). Αν και η κατανόηση της γλώσσας παραμένει σε γενικές γραμμές ανθεκτική στην έκπτωση, άλλες γλωσσικές πτυχές

επηρεάζονται, όπως η λεκτική ευχέρεια και η οργάνωση του προφορικού λόγου (Patti, 2009 · Chiaravalloti & DeLuca, 2008).

Η λεκτική ευχέρεια φαίνεται να μειώνεται ήδη από τα αρχικά στάδια της νόσου (Calabrese, 2006). Η δυσκολία εκδηλώνεται κυρίως στις δοκιμασίες φωνημικής ευχέρειας (παραγωγή λέξεων που ξεκινούν με συγκεκριμένο γράμμα), σε αντίθεση με τη σημασιολογική ευχέρεια (παραγωγή λέξεων μιας θεματικής κατηγορίας), γεγονός που υποδηλώνει εμπλοκή των εκτελεστικών λειτουργιών (Arnett & Strober, 2011).

Σε μετα-ανάλυση των Henry και Beatty (2006), παρατηρήθηκε ότι η λεκτική ευχέρεια είναι σημαντικά μειωμένη στα άτομα με ΠΣ, περισσότερο από άλλες μορφές λεκτικής λειτουργίας, όπως η εύρεση λέξεων ή η διανοητική ικανότητα κατηγοριοποίησης. Η έκπτωση αυτή φάνηκε να σχετίζεται με τη διάρκεια της νόσου και το επίπεδο νευρολογικής αναπηρίας, αναδεικνύοντας τη διαγνωστική της σημασία στην αξιολόγηση της πορείας της ΠΣ.

Κεφάλαιο 4^ο Παθοφυσιολογία γνωστικών διαταραχών

Οι γνωστικές διαταραχές αποτελούν ένα από τα πιο περιοριστικά συμπτώματα της Πολλαπλής Σκλήρυνσης (ΠΣ), επηρεάζοντας περίπου το 70% των ασθενών και επιδρώντας σημαντικά στη λειτουργικότητά τους (Julian, 2011). Η επίμονη και σταδιακή μείωση των γνωστικών ικανοτήτων αποδίδεται σε νευροεκφυλιστικές διεργασίες, όπως η διάχυτη αξονική βλάβη και η εγκεφαλική ατροφία (Costa & Sato, 2016). Μελέτες έχουν δείξει ότι η γνωστική επιβάρυνση σχετίζεται με την ατροφία του εγκεφάλου, την παθολογία της φαιάς ουσίας και τις διάχυτες βλάβες της λευκής ουσίας (Brochet & Ruet, 2019 · Daams κ.ά., 2016 · Rocca κ.ά., 2015 · De Stefano κ.ά., 2014).

Η γνωστική εξασθένηση φαίνεται να προκαλείται από μηχανισμούς αποσύνδεσης, που περιλαμβάνουν μικροδομικές βλάβες της λευκής ουσίας και εστιακές βλάβες στη φαιά ουσία, επηρεάζοντας κρίσιμες εγκεφαλικές οδούς που σχετίζονται με τη γνωστική λειτουργία (Harrison κ.ά., 2015 · Preziosa κ.ά., 2016). Ωστόσο, τα ευρήματα της συμβατικής μαγνητικής τομογραφίας δεν συσχετίζονται πάντα άμεσα με την έκταση των γνωστικών συμπτωμάτων (Benedict κ.ά., 2004).

Έχουν εντοπιστεί αρκετοί παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση γνωστικών διαταραχών στην ΠΣ, όπως η ηλικία, το φύλο, χαρακτηριστικά προσωπικότητας, συμπεριφορές που σχετίζονται με την υγεία, γενετικοί παράγοντες και αλλοιώσεις στην απεικόνιση του εγκεφάλου (Rocca κ.ά., 2015). Αξιοσημείωτο είναι το εύρημα ότι ασθενείς με υψηλό μορφωτικό επίπεδο, πλούσιο λεξιλόγιο και συμμετοχή σε ποικίλες διανοητικές δραστηριότητες εμφανίζουν υψηλότερο γνωστικό απόθεμα, το οποίο λειτουργεί προστατευτικά έναντι της γνωστικής έκπτωσης (DeLuca κ.ά., 2015 · Sumowski, 2015).

Πέρα από τη σωματική αναπηρία, υπάρχουν αυξανόμενες ενδείξεις ότι η νόσηση επηρεάζεται άμεσα από τις παθοφυσιολογικές διεργασίες της ΠΣ και συμβάλλει σημαντικά στο συνολικό φορτίο αναπηρίας του ασθενούς. Πράγματι, η γνωστική δυσλειτουργία μπορεί να εντοπιστεί σε περίπου 50% των ασθενών και επηρεάζει ουσιαστικά την καθημερινή τους διαβίωση (Jongen κ.ά., 2012).

Παρά τη σοβαρότητα των γνωστικών συμπτωμάτων, η αξιολόγησή τους σπανίως ενσωματώνεται στην τυπική νευρολογική εξέταση, γεγονός που οδηγεί σε υποδιάγνωση ή υποτίμηση των σχετικών ελλειμμάτων (Carone κ.ά., 2005). Η πρόιμη ανίχνευση τέτοιων

διαταραχών είναι υψίστης σημασίας, καθώς επιτρέπει την έγκαιρη παρέμβαση, την κατάλληλη ψυχοεκπαίδευση του ασθενούς και της οικογένειας και τη βελτίωση της πρόγνωσης (Kim κ.ά., 2017 · Patti κ.ά., 2009).

Νεότερα δεδομένα δείχνουν ότι το άγχος και η κατάθλιψη δεν επαρκούν για να εξηγήσουν τα ελλείμματα στην προσοχή και τον ανασταλτικό έλεγχο που παρατηρούνται στους ασθενείς με ΠΣ (Simani κ.ά., 2023). Οι διαταραχές αυτές σχετίζονται περισσότερο με δομικές και λειτουργικές αλλαγές που προκαλούνται από τη νόσο, παρά με συνοδά ψυχολογικά συμπτώματα.

4.1. Επιπτώσεις γνωστικών ελλειμμάτων στην ποιότητα ζωής των ασθενών με ΠΣ

Τα βασικά γνωστικά ελλείμματα στους ενήλικες με Πολλαπλή Σκλήρυνση περιλαμβάνουν διαταραχές στη λεκτική και οπτική βραχυπρόθεσμη μνήμη και μάθηση, στη γνωστική ευελιξία, στην προσοχή και στην ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών (Patti κ.ά., 2009). Οι δυσκολίες αυτές επηρεάζουν σημαντικά την ικανότητα των ασθενών να ανταποκριθούν σε απαιτήσεις της καθημερινής ζωής, ιδίως όταν οι δραστηριότητες προϋποθέτουν αυξημένο γνωστικό φορτίο (Bonnet κ.ά., 2010).

Οι γνωστικές δυσλειτουργίες στη ΠΣ συνδέονται με μειωμένη αυτοεκτίμηση, περιορισμό ή διακοπή κοινωνικών δραστηριοτήτων, καθώς και με σταδιακή απομάκρυνση από τον επαγγελματικό στίβο (DeLuca κ.ά., 2015). Οι επιπτώσεις αυτές επιβαρύνουν την ποιότητα ζωής των ασθενών σε βαθμό που, κατά ορισμένες μελέτες, υπερβαίνουν τις συνέπειες της σωματικής αναπηρίας (Langdon, 2010). Σε συγκεκριμένες περιπτώσεις, τα γνωστικά ελλείμματα μπορεί να είναι τόσο έντονα ώστε να αποτελούν το κυρίαρχο σύμπτωμα, ακόμη και όταν η σωματική αναπηρία είναι ελάχιστη (Staff κ.ά., 2009).

Αν και η γνωστική έκπτωση στην ΠΣ είναι συνήθως ήπια, δεν αποκλείεται σε προχωρημένα στάδια της νόσου να λάβει σοβαρές διαστάσεις (Amato κ.ά., 2013). Οι επιπτώσεις της αγγίζουν κρίσιμες λειτουργίες, όπως η ικανότητα εξεύρεσης και διατήρησης εργασίας (Morrow κ.ά., 2010), η ασφάλεια στην οδήγηση (Lincoln & Radford, 2008), η συμμόρφωση με την φαρμακευτική αγωγή (Bruce κ.ά., 2010), αλλά και η πρόληψη ατυχημάτων, όπως οι πτώσεις —γεγονός συχνό και επικίνδυνο για τα άτομα με

ΠΣ (Gunn κ.ά., 2013).

4.2 Σχέση κατάθλιψης και γνωστικής δυσλειτουργίας στην ΠΣ

Υπάρχει μια σύνθετη και αμφίδρομη σχέση μεταξύ της κατάθλιψης και της γνωστικής λειτουργίας στην Πολλαπλή Σκλήρυνση. Σύμφωνα με τους Arnett και συνεργάτες (2008), η κατάθλιψη μπορεί να επηρεάζει κυρίως την «επίπονη» —δηλαδή απαιτητική— νόηση, χωρίς να θίγει τις αυτόματες γνωστικές λειτουργίες. Πράγματι, τα καταθλιπτικά και αγχώδη συμπτώματα εμφανίζονται με αυξημένη συχνότητα στους ασθενείς με ΠΣ σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό (36%-54% έναντι 16,2% για την κατάθλιψη και 35,7% έναντι 28,8% για τις αγχώδεις διαταραχές· Minden κ.ά., 2014).

Ωστόσο, η γνωστική δυσλειτουργία εντοπίζεται συχνά ακόμη και σε ασθενείς χωρίς καταθλιπτική συμπτωματολογία, γεγονός που υποδεικνύει πως η κατάθλιψη λειτουργεί περισσότερο ως επιβαρυντικός και όχι ως αιτιολογικός παράγοντας της γνωστικής έκπτωσης (Portaccio, 2016). Ερευνητικά δεδομένα δείχνουν ότι η γνωστική απόδοση σχετίζεται με το σύνολο των ψυχολογικών και σωματικών συμπτωμάτων της ΠΣ, ενώ η μειωμένη απόδοση σε γνωστικές δοκιμασίες συσχετίζεται συχνά με την παρουσία κόπωσης και καταθλιπτικής διάθεσης (Amato κ.ά., 2019 · Hansen & Lautenbacher, 2017). Περαιτέρω, η διαχρονική μεταβλητότητα και αβεβαιότητα των συμπτωμάτων της ΠΣ —όπως ο πόνος, τα γνωστικά ελλείμματα και τα συναισθηματικά προβλήματα— ενδέχεται να εντείνουν την ψυχική δυσφορία των ασθενών (Randolph & Arnett, 2005 · Kroenke κ.ά., 2001). Επιπλέον, ο μηχανισμός της γνωστικής έκπτωσης φαίνεται να σχετίζεται με τη διαταραχή της Ισόρροπης Ψυχικής Συγκρότησης (ΙΨΣ), εξαιτίας ενός «συνδρόμου αποσύνδεσης» (Calabrese & Penner, 2007), όπου η απομυελίνωση και η αξονική εκφύλιση οδηγούν σε απώλεια δενδριτικών και συναπτικών συνδέσεων.

Η φλεγμονώδης δραστηριότητα του ΚΝΣ, μέσω της δράσης κυτταροκινών που εκκρίνονται από ενεργοποιημένα μικρογλοιακά και φλεγμονώδη κύτταρα, φαίνεται επίσης να συμβάλλει στη γνωστική επιβάρυνση (Mandolesi κ.ά., 2010). Επιπλέον, η πρόωμη εμφάνιση γνωστικών δυσκολιών έχει συνδεθεί με την ταχύτερη εξέλιξη της νόσου, και μάλιστα προλέγει τη μετατροπή από το κλινικά απομονωμένο σύνδρομο (CIS) σε κλινικά οριστική ΠΣ (Feuillet κ.ά., 2007 · Portaccio κ.ά., 2009).

4.3. Αξιολόγηση γνωστικής δυσλειτουργίας

Παρά την υψηλή της συχνότητα, η γνωστική δυσλειτουργία στην ΠΣ συχνά υποδιαγιγνώσκεται, κυρίως επειδή οι τυπικές νευρολογικές εξετάσεις δεν επαρκούν για την ανίχνευσή της (Carone κ.ά., 2005). Οι κλινικοί συχνά βασίζονται στις αναφορές των ίδιων των ασθενών, ωστόσο, πλήθος μελετών έχει δείξει ότι οι ασθενείς δεν αποτελούν αξιόπιστους αξιολογητές των γνωστικών τους ικανοτήτων. Οι αυτοαναφορές για τη μνήμη, συγκεκριμένα, τείνουν να είναι λιγότερο ακριβείς συγκριτικά με άλλες γνωστικές δεξιότητες, όπως η ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών (Randolph κ.ά., 2001).

Η National MS Society (Kalb κ.ά., 2018) έχει τονίσει την ανάγκη για πρόωπη και συστηματική γνωστική αξιολόγηση, προτείνοντας την καθιέρωση της SDMT (Symbol Digit Modalities Test) ως εργαλείο ανίχνευσης και την ετήσια επανάληψή της ως μέτρο παρακολούθησης.

Η αξιολόγηση της γνωστικής κόπωσης, που αποτελεί ξεχωριστό αλλά συναφές σύμπτωμα, βασίζεται συχνά σε μέτρα αυτοαναφοράς. Εναλλακτικά, μπορεί να αξιολογηθεί αντικειμενικά μέσω μετρήσεων απόδοσης κατά την εκτέλεση απαιτητικών έργων παρατεταμένης διάρκειας—όπως οι δοκιμασίες διαρκούς προσοχής—καταγράφοντας την έκπτωση της απόδοσης από την αρχή έως το τέλος της δραστηριότητας (Krupp & Elkins, 2000 · Morrow κ.ά., 2015 · Walker κ.ά., 2012).

Ορισμένες μελέτες διαπίστωσαν ότι οι αντιλήψεις των φροντιστών σχετικά με τις γνωστικές δυνατότητες των ασθενών είναι συχνά πιο ακριβείς από τις ίδιες τις αυτοαναφορές των ασθενών (Benedict κ.ά., 2003 · 2004). Η ακρίβεια της υποκειμενικής εκτίμησης επιβαρύνεται περαιτέρω από παράγοντες όπως η κατάθλιψη και η κόπωση, με την πρώτη να συνδέεται ιδιαίτερα με την τάση για υπερεκτίμηση γνωστικών δυσκολιών (Julian κ.ά., 2007 · Benedict κ.ά., 2004 · Carone κ.ά., 2005).

4.3.1. Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS)

Η BICAMS αποτελεί μια σύντομη και αξιόπιστη εκδοχή της ευρύτερης γνωστικής αξιολόγησης MACFIMS (Langdon κ.ά., 2012), ειδικά σχεδιασμένη για την ταχεία εκτίμηση των γνωστικών λειτουργιών σε άτομα με ΠΣ. Περιλαμβάνει τρεις βασικές

δοκιμασίες:

- το τεστ λεκτικής εκμάθησης της Καλιφόρνια (California Verbal Learning Test – CVLT-II),
- τη δοκιμασία αντιστοίχισης συμβόλων με αριθμούς (Symbol Digit Modalities Test – SDMT),
- και την αναθεωρημένη έκδοση του σύντομου τεστ οπτικοχωρικής μνήμης (Brief Visuospatial Memory Test – Revised, BVM-T-R).

Ο χρόνος χορήγησης είναι σχετικά σύντομος, μικρότερος από 1,5 ώρα, ενώ η δοκιμασία έχει αναγνωριστεί για την υψηλή της ευαισθησία (94%) και ειδικότητα (84%) ως προς την ανίχνευση γνωστικής δυσλειτουργίας σε ασθενείς με ΠΣ (Benedict κ.ά., 2012).

Η BICAMS προσφέρει μια ισορροπημένη και κλινικά εφαρμόσιμη λύση για την ταχεία αξιολόγηση βασικών γνωστικών τομέων, καθιστώντας την ένα από τα πλέον συνιστώμενα εργαλεία για ρουτίνα παρακολούθησης και πρόωπη παρέμβαση.

4.4 Γνωστικά ελλείμματα: Θεραπευτικές παρεμβάσεις

Η διαχείριση των γνωστικών ελλειμμάτων στην Πολλαπλή Σκλήρυνση αποτελεί έναν κρίσιμο αλλά συχνά παραγνωρισμένο άξονα της θεραπευτικής προσέγγισης. Παρότι η φαρμακευτική αγωγή επιβραδύνει τη γενικότερη εξέλιξη της νόσου, οι γνωστικές διαταραχές επιμένουν, ακόμη και σε περιπτώσεις κλινικής σταθερότητας, καθιστώντας αναγκαία την εφαρμογή εξειδικευμένων παρεμβάσεων (Chiaravalloti & DeLuca, 2008).

Οι παρεμβάσεις διακρίνονται σε φαρμακολογικές και μη φαρμακολογικές. Η φαρμακευτική θεραπεία με ανοσοτροποποιητικά φάρμακα (π.χ. ιντερφερόνη βήτα, γλατιραμέρη, ναταλιζουμάμπη) φαίνεται να συμβάλλει στη συγκράτηση της γνωστικής έκπτωσης, ιδίως όταν χορηγείται σε πρώιμα στάδια της νόσου (Amato κ.ά., 2013). Παρόλα αυτά, τα αποτελέσματα ως προς τη γνωστική ενίσχυση είναι γενικά μέτρια και μη στοχευμένα.

Αντίθετα, οι μη φαρμακολογικές παρεμβάσεις, όπως η γνωστική αποκατάσταση, οι νευροπροσαρμοστικές τεχνικές και η αξιοποίηση της νευροπλαστικότητας, έχουν δείξει πιο ελπιδοφόρα και στοχευμένα αποτελέσματα. Τα προγράμματα γνωστικής αποκατάστασης περιλαμβάνουν στρατηγικές εξάσκησης της μνήμης, της προσοχής, της

ταχύτητας επεξεργασίας και των εκτελεστικών λειτουργιών, προσαρμοσμένες στο λειτουργικό προφίλ του κάθε ασθενούς (Patti κ.ά., 2012). Ειδικά στις ήπιες και μέτριες γνωστικές δυσκολίες, έχει τεκμηριωθεί σημαντική βελτίωση μετά από συστηματική συμμετοχή σε τέτοιες παρεμβάσεις (Das Nair & Lincoln, 2007).

Τεχνολογικά υποβοηθούμενες παρεμβάσεις, όπως πλατφόρμες mHealth, εφαρμογές κινητών για νοητική εξάσκηση, αλλά και μη επεμβατικές μέθοδοι εγκεφαλικής διέγερσης (π.χ. tDCS, TMS), έχουν αρχίσει να εφαρμόζονται πειραματικά με θετικά αποτελέσματα, αν και τα ερευνητικά δεδομένα παραμένουν περιορισμένα (Chalah & Ayache, 2017).

Τέλος, η ψυχοεκπαίδευση και η υποστήριξη της λειτουργικής προσαρμογής μέσω περιβαλλοντικών τροποποιήσεων, η ενίσχυση στρατηγικών αντιστάθμισης (π.χ. ημερολόγια, εξωτερικά βοηθήματα μνήμης) και η εκπαίδευση φροντιστών αποτελούν απαραίτητα συμπληρώματα μιας ολιστικής θεραπευτικής προσέγγισης.

Η αποτελεσματικότητα των παρεμβάσεων μεγιστοποιείται όταν αυτές εφαρμόζονται πρώιμα, είναι συστηματικές και διαμορφώνονται βάσει των ατομικών γνωστικών και ψυχοκοινωνικών αναγκών του ασθενούς.

Κεφάλαιο 5^ο Θεραπευτικές παρεμβάσεις: φαρμακολογικές

Παρότι δεν υπάρχει φάρμακο που να θεραπεύει τη νόσο, εφαρμόζονται θεραπείες τροποποίησης της ΠΣ με σκοπό την επιβράδυνση της εξέλιξής της και τη μείωση των υποτροπών (Filippi, Riccitelli & Mattioli, 2012 · Hummel & Cohen, 2006). Η γνωστική έκπτωση συνήθως εξελίσσεται βραδέως, με τα πρώτα πέντε έτη από την έναρξη της νόσου να θεωρούνται κρίσιμα για την πρόγνωση. Καθίσταται, επομένως, αναγκαία η έγκαιρη χορήγηση τροποποιητικών θεραπειών (Amato κ.ά., 2001).

Οι θεραπείες τροποποίησης της νόσου (DMTs), όπως η ιντερφερόνη, η γλατιραμέρη και τα μονοκλωνικά αντισώματα, στοχεύουν κυρίως στη φλεγμονώδη παθοφυσιολογία της ΠΣ και μπορούν να επιβραδύνουν τη δημιουργία βλαβών που εμπλέκονται στη γνωστική έκπτωση. Ωστόσο, δεν εστιάζουν άμεσα στην ενίσχυση της γνωστικής λειτουργίας (Birnbbaum, 2010 · Lopez-Diego & Weiner, 2008 · Lovera et al., 2010).

5.1 Θεραπευτικές παρεμβάσεις: μη-φαρμακολογικές

Πρόσφατα, μη επεμβατικές τεχνικές διακρανιακής ηλεκτρικής διέγερσης (transcranial Electrical Stimulation – tES) έχουν μελετηθεί ως εναλλακτικές θεραπευτικές παρεμβάσεις για νευρολογικές και ψυχιατρικές διαταραχές, περιλαμβανομένης της ΠΣ (Elyamany κ.ά., 2021 · Fregni κ.ά., 2021 · Lefaucheur κ.ά., 2014, 2016). Οι δύο κυριότερες μορφές είναι η διακρανιακή διέγερση συνεχούς ρεύματος (tDCS) και η διακρανιακή διέγερση εναλλασσόμενου ρεύματος (tACS).

Η θεωρητική βάση αυτών των τεχνικών είναι ότι, με την αποκατάσταση της διαταραγμένης εγκεφαλικής δραστηριότητας και φυσιολογίας, μπορεί να βελτιωθεί η συνολική λειτουργικότητα του ασθενούς. Το tDCS, συγκεκριμένα, έχει φανεί ότι προκαλεί προσαρμοστικές νευροπλαστικές αλλαγές και ενίσχυση της συνδεσιμότητας του εγκεφάλου (Chalah κ.ά., 2015), οι οποίες συσχετίζονται με κλινική βελτίωση παρόμοια με εκείνη που παρατηρείται σε υγιείς πληθυσμούς (Zeller κ.ά., 2010).

5.2. Θεραπευτικές παρεμβάσεις: tDCS

5.2.1. Τι είναι η tDCS

Η διακρανιακή διέγερση συνεχούς ρεύματος (tDCS) είναι μια μη επεμβατική μέθοδος εγκεφαλικής διέγερσης που εφαρμόζει ασθενές ηλεκτρικό ρεύμα μέσω επιφανειακών ηλεκτροδίων. Μελέτες σε άτομα με ΠΣ δείχνουν ότι η tDCS μπορεί να έχει θετικά αποτελέσματα στη γνωστική λειτουργία (Mattioli κ.ά., 2016), στην κόπωση (Ferrucci κ.ά., 2014 · Hanken κ.ά., 2016), στον χρόνιο πόνο (Ayache κ.ά., 2016) και σε αισθητηριακά ελλείμματα (Mori κ.ά., 2013).

Η ηλεκτροφυσιολογία προσφέρει ένα ενδιάμεσο εργαλείο μεταξύ των λειτουργικών εγκεφαλικών αλλαγών και της εφαρμογής εξατομικευμένων θεραπευτικών παρεμβάσεων (Tecchio κ.ά., 2013). Οι σύγχρονες εφαρμογές της tDCS περιλαμβάνουν στοχευμένη ενίσχυση ή αναστολή της εγκεφαλικής δραστηριότητας σε συγκεκριμένες περιοχές, με στόχο την αποκατάσταση της λειτουργικής ισορροπίας και την ενίσχυση της νευρωνικής πλαστικότητας.

5.2.2 Μηχανισμός Δράσης

Όπως αναφέρθηκε, η διακρανιακή διέγερση συνεχούς ρεύματος (tDCS) είναι μια μη επεμβατική τεχνική νευροδιέγερσης (NIBS), που βασίζεται στη διοχέτευση ασθενούς σταθερού ηλεκτρικού ρεύματος (1–2 mA), για σύντομο χρονικό διάστημα (20–30 λεπτά ανά συνεδρία), μέσω δύο ηλεκτροδίων σφουγγαριού εμποτισμένων με αλατούχο διάλυμα — της ανόδου και της καθόδου — τα οποία τοποθετούνται στο τριχωτό της κεφαλής και συνδέονται με φορητή συσκευή με μπαταρία (Lefaucheur κ.ά., 2017). Η θέση και η πολικότητα των ηλεκτροδίων επιλέγονται με βάση τα επιδιωκόμενα θεραπευτικά αποτελέσματα.

Ο βασικός μηχανισμός δράσης της tDCS περιλαμβάνει την υποκατωφλιακή ρύθμιση των δυναμικών ηρεμίας των νευρωνικών μεμβρανών, γεγονός που προκαλεί τόσο άμεσες όσο και παρατεταμένες νευροπλαστικές μεταβολές στη φλοιώδη διεγερσιμότητα. Η επίδραση αυτή εξαρτάται από τη φορά του ηλεκτρικού ρεύματος και τον στόχο της διέγερσης (Yavari κ.ά., 2018). Συγκεκριμένα, η ανοδική tDCS (με την άνοδο πάνω από την περιοχή στόχο) αυξάνει τη διεγερσιμότητα του φλοιού, ενώ η καθοδική την μειώνει. Και οι δύο μορφές

διέγερσης μπορούν να επιφέρουν μακροχρόνιες τροποποιήσεις στη δραστηριότητα εγκεφαλικών κυκλωμάτων (Di Lazzaro κ.ά., 2012 · Krause κ.ά., 2013).

Πέρα από τις τοπικές επιδράσεις, η tDCS μπορεί να τροποποιήσει τη λειτουργική συνδεσιμότητα και τη συγχρονισμένη δραστηριότητα μεταξύ φλοιωδών και υποφλοιωδών περιοχών. Τέτοιες αλλαγές έχουν καταγραφεί, για παράδειγμα, κατά τη διέγερση του κινητικού ή του προμετωπιαίου φλοιού (Chalah κ.ά., 2015 · Lefaucheur κ.ά., 2017).

Σε μοριακό επίπεδο, η tDCS δρα σε συναπτικά κυκλώματα, ενισχύοντας τη συναπτική πλαστικότητα, ενώ παράλληλα φαίνεται να επηρεάζει και μη συναπτικούς μηχανισμούς μέσω της τροποποίησης των δυναμικών των αξονικών μεμβρανών, ενισχύοντας έτσι μακροχρόνιες νευρωνικές αλλαγές.

Αξίζει να σημειωθεί ότι, κατά τη μελέτη ή εφαρμογή της tDCS σε ασθενείς με ΠΣ, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη το φαρμακολογικό προφίλ των συμμετεχόντων. Ορισμένες φαρμακευτικές αγωγές —είτε τροποποιητικές της νόσου είτε συμπτωματικές— ενδέχεται να επηρεάζουν τη φλοιώδη διεγερσιμότητα και να δρουν ως συγχυτικοί παράγοντες στην εκτίμηση της επίδρασης της tDCS (Ayache & Chalah, 2017).

5.2.3 Εφαρμογές

Η ικανότητα της tDCS να τροποποιεί νευρωνική δραστηριότητα έχει οδηγήσει στην εφαρμογή της σε ένα ευρύ φάσμα κλινικών πεδίων, συμπεριλαμβανομένων των γνωστικών δυσλειτουργιών και των διαταραχών της διάθεσης, όπως η κατάθλιψη (Polman, Reingold & Edan, 2005 · Serino κ.ά., 2006 · Stern, 2012). Η τεχνική έχει αξιοποιηθεί για την ενίσχυση της κινητικής και γλωσσικής αποκατάστασης μετά από αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, τη βελτίωση της μνήμης εργασίας σε ασθενείς με νόσο του Πάρκινσον, καθώς και για την αντιμετώπιση νευροπαθητικού πόνου και συναισθηματικών διαταραχών (Yahia κ.ά., 2018).

Η εφαρμογή της tDCS σε ασθενείς με ΠΣ βρίσκεται στο επίκεντρο αυξανόμενου επιστημονικού ενδιαφέροντος, ιδιαίτερα στο πλαίσιο της γνωστικής κόπωσης (Ayache κ.ά., 2022). Ερευνητικά δεδομένα υποστηρίζουν τη χρήση της για τη βελτίωση της κινητικότητας (Cuypers κ.ά., 2013 · Meesen κ.ά., 2014), της σπαστικότητας (Iodice κ.ά., 2015), του χρόνιου πόνου (Ayache κ.ά., 2016), των αισθητηριακών ελλειμμάτων (Mori κ.ά., 2013), της κόπωσης (Ferrucci κ.ά., 2014 · Saiote κ.ά., 2014 · Tecchio κ.ά., 2015 ·

Hanken κ.ά., 2016) και των γνωστικών λειτουργιών (Mattioli κ.ά., 2016).

Παρόλα αυτά, σύμφωνα με τις πιο πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες που βασίζονται σε αποδεικτικά δεδομένα (Lefaucheur κ.ά., 2014 · 2016), δεν υπάρχουν ακόμη επίσημες συστάσεις για τη χρήση της tDCS ή της επαναλαμβανόμενης μαγνητικής διέγερσης (rTMS) σε ασθενείς με ΠΣ. Τα ευρήματα παραμένουν πολλά υποσχόμενα, αλλά ετερογενή, όσον αφορά τη θεραπεία αισθητηριακών και κινητικών συμπτωμάτων (π.χ. πόνος, κόπωση, σπαστικότητα), καθώς και ψυχιατρικών και γνωστικών διαταραχών.

Η εφαρμογή της tDCS για την κόπωση έχει εν μέρει εδραιωθεί μέσω ευρημάτων νευροαπεικόνισης που υποδεικνύουν την ύπαρξη ενός «φλοιώδους-στριαδιακού-θαλαμικού-φλοιώδους» κυκλώματος πίσω από τη γένεση του συμπτώματος (Langdon, 2011 · Ayache & Chalah, 2017). Η δράση της tDCS φαίνεται να συνδέεται με μηχανισμούς νευροπλαστικότητας, όπως η μακροπρόθεσμη ενίσχυση (LTP) ή καταστολή (LTD) της συναπτικής μετάδοσης, καθώς και με τοπικές και δικτυακές αλλαγές στον εγκέφαλο. Οι επιδράσεις αυτές μπορούν να καταγραφούν μέσω τεχνικών όπως η λειτουργική μαγνητική τομογραφία (fMRI) και το ηλεκτροεγκεφαλογράφημα (EEG) (Mattioli κ.ά., 2013 · Parisi κ.ά., 2014).

5.2.4 Πλεονεκτήματα

Η διακρανιακή διέγερση συνεχούς ρεύματος (tDCS) και άλλες μη επεμβατικές τεχνικές νευροδιέγερσης, όπως η επαναλαμβανόμενη μαγνητική διέγερση (rTMS), αποτελούν υποσχόμενα θεραπευτικά εργαλεία για τη διαχείριση των συμπτωμάτων της ΠΣ, καθώς συνοδεύονται από ελάχιστες ανεπιθύμητες ενέργειες και δεν παρουσιάζουν σημαντικές αλληλεπιδράσεις με τις φαρμακευτικές αγωγές, συμπεριλαμβανομένων των τροποποιητικών φαρμάκων της νόσου (Iodice κ.ά., 2017).

Η εφαρμογή του ενεργού tDCS έχει χαρακτηριστεί ως εξαιρετικά ασφαλής, με σποραδικές αναφορές ήπιων παρενεργειών, όπως αίσθημα καύσου στο τριχωτό της κεφαλής, παροδικοί πονοκέφαλοι ή ελαφρά δερματικά ερεθίσματα στο σημείο εφαρμογής των ηλεκτροδίων (Cuypers κ.ά., 2013 · Meesen κ.ά., 2014). Αυτές οι αντιδράσεις θεωρούνται ήπιες και παροδικές, χωρίς να απαιτούν διακοπή της θεραπείας.

Ένα από τα σημαντικότερα πλεονεκτήματα της tDCS είναι η δυνατότητα κατ' οίκον εφαρμογής, ειδικά για άτομα με περιορισμένη κινητικότητα. Η φορητότητα της συσκευής

και η απλότητα της διαδικασίας καθιστούν δυνατή την εξ αποστάσεως εποπτευόμενη θεραπεία, προσφέροντας μια ελκυστική λύση για τη χρόνια διαχείριση της κόπωσης και των γνωστικών δυσλειτουργιών (Charvet κ.ά., 2018 · Chalah & Ayache, 2019). Μελέτες έδειξαν ότι η κατ' οίκον χρήση της tDCS, όταν συνδυάζεται με ηλεκτρονικά προγράμματα γνωστικής κατάρτισης (computer-based cognitive training), μπορεί να ενισχύσει τη συμμόρφωση, να μειώσει τις επισκέψεις σε ιατρικές δομές και να βελτιώσει τα επίπεδα διάθεσης και νοητικής απόδοσης (Charvet κ.ά., 2018 · Clayton κ.ά., 2018).

Η τεχνική πλεονεκτεί επίσης ως προς το χαμηλό κόστος, την ευκολία στη χρήση, την απουσία σοβαρών αντενδείξεων και την ευρεία προσβασιμότητα, καθιστώντας την μια ελκυστική λύση τόσο για ερευνητικά πρωτόκολλα όσο και για κλινική εφαρμογή (Lefaucheur κ.ά., 2017 · Hsu κ.ά., 2021 · Yahia κ.ά., 2018).

5.3 Προκλήσεις για το μέλλον

Πρόσφατα, διάφορες μορφές μη επεμβατικής διακρανιακής ηλεκτρικής διέγερσης (transcranial Electrical Stimulation – tES) έχουν μελετηθεί ως πιθανές μη φαρμακολογικές παρεμβάσεις για τη θεραπεία νευρολογικών και ψυχιατρικών διαταραχών (Elyamany et al., 2021 · Fregni et al., 2021). Οι δύο κύριες μορφές tES είναι η διακρανιακή διέγερση συνεχούς ρεύματος (tDCS) και η διακρανιακή διέγερση εναλλασσόμενου ρεύματος (tACS).

Παρά τα ενθαρρυντικά αποτελέσματα που έχουν αναδειχθεί για την tDCS, παραμένουν σημαντικές προκλήσεις που θα πρέπει να αντιμετωπιστούν ώστε η τεχνική να ενσωματωθεί αποτελεσματικά στην καθημερινή κλινική πράξη. Πρώτιστο ζήτημα είναι η ανάγκη για τυποποίηση των θεραπευτικών πρωτοκόλλων, αναφορικά με την ακριβή τοποθέτηση των ηλεκτροδίων, την ένταση του ρεύματος, τη διάρκεια και τη συχνότητα των συνεδριών, την πολικότητα και το μοτίβο εφαρμογής. Αυτά τα παραμέτρους πρέπει να προσαρμόζονται στις ιδιαίτερες ανάγκες και το νευροψυχολογικό προφίλ κάθε ασθενούς.

Παράλληλα, απαιτείται διερεύνηση ως προς το αν η tDCS είναι αποτελεσματικότερη όταν εφαρμόζεται ως μονοθεραπεία ή αν τα κλινικά οφέλη ενισχύονται μέσω συνδυασμένων πρωτοκόλλων, για παράδειγμα με συνεδρίες γνωστικής εκπαίδευσης ή ψυχοθεραπείας. Εντούτοις, θα πρέπει να σημειωθεί ότι η συνδυαστική θεραπεία δεν συνεπάγεται

απαραίτητα καλύτερα αποτελέσματα. Αντιθέτως, υπάρχουν ενδείξεις ότι ορισμένες φαρμακευτικές θεραπείες ενδέχεται να μειώσουν την αποτελεσματικότητα της tDCS ή της rTMS, προκαλώντας μικρότερη κλινική ανταπόκριση σε σύγκριση με μη φαρμακευτικά τροποποιημένους ασθενείς (Brunoni et al., 2013).

Η ανάπτυξη εξατομικευμένων θεραπευτικών μοντέλων, η βελτιστοποίηση των παραμέτρων διέγερσης και η κατανόηση των νευροβιολογικών μηχανισμών που διέπουν τις αποκρίσεις σε tDCS αποτελούν βασικές προκλήσεις για το επόμενο βήμα στην αξιοποίηση της τεχνικής ως έγκυρης και συμπληρωματικής θεραπείας στην Πολλαπλή Σκλήρυνση.

Παρουσίαση Έρευνας

1 Μεθοδολογία

Η έρευνα, της οποίας μία συμμετέχουσα παρουσιάζεται στη συνέχεια, πραγματοποιήθηκε από δύο διδακτορικές φοιτήτριες, την ΤΛ και την ΝΔ, υπό την επίβλεψη του νευρολόγου – καθηγητή Γρηγορίου Νάσιου και της καθηγήτριας Franca Tecchio, το 2024, στα Ιωάννινα. Αυτή η μελέτη αποσκοπεί στην δημιουργία ενός εξατομικευμένου πρωτοκόλλου πολυτροπικής αποκατάστασης της γνωστικής λειτουργίας σε ανθρώπους με σχετιζόμενη με την ΠΣ κόπωση (ΣΠΣΚ). Η μελέτη ακολούθησε τον πειραματικό σχεδιασμό πολλαπλών baselines (mbSCED) για όλα τα υποκείμενα (Krasny-Pacini & Evans, 2018). Κύριος σκοπός της έρευνας αυτής λοιπόν, αποτέλεσε η αξιολόγηση της σκοπιμότητας του πρωτοκόλλου (feasibility), μαζί με τη συλλογή δεδομένων, την πραγματοποίηση της αποκατάστασης και τον διαμοιρασμό αυτών των δεδομένων μεταξύ μιας πολυκεντρικής ομάδας, με απώτερο σκοπό την εφαρμογή αυτού το πρωτοκόλλου στον πληθυσμό με ΣΠΣΚ διεθνώς. Η επιβεβαίωση της υπόθεσης εργασίας, αν δηλαδή οι ασθενείς με ΣΠΣΚ που λαμβάνουν αυτή την πολυτροπική θεραπεία μπορούν να σημειώνουν βελτιωμένες επιδόσεις στον νευροψυχολογικό έλεγχο μετά την παρέμβαση και να έχουν καλύτερη ποιότητα ζωής, αποτέλεσε τον δεύτερο στόχο αυτής της μελέτης.

1.1.Σχεδιασμός Έρευνας

Στην παρούσα έρευνα χρησιμοποιήθηκε ο πειραματικός σχεδιασμός πολλαπλών βάσεων Multiple Baseline Single-Case Experimental Design (mbSCED) (Krasny-Pacini & Evans, 2018). Σύμφωνα με αυτόν, η αποτελεσματικότητα μιας παρέμβασης υπολογίζεται χρησιμοποιώντας μικρό αριθμό ασθενών (από έναν έως τρεις), επαναλαμβανόμενες μετρήσεις της «μεταβλητής-στόχου», (τυχαιοποιημένη) εισαγωγή παρέμβασης στους ασθενείς και συγκεκριμένη ανάλυση των δεδομένων (Krasny-Pacini & Evans, 2018). Κατά αυτόν τον σχεδιασμό, οι ασθενείς ξεκινούν διαδοχικά την υπό διερεύνηση παρέμβαση μετά από μία πρώτη φάση (διάρκειας τουλάχιστον 2 εβδομάδων σε αυτή τη μελέτη) κατά την οποία δεν εφαρμόζεται καμία παρέμβαση (baseline), παρά μόνο μετράται επανειλημμένα η «μεταβλητή-στόχος», στην προκειμένη περίπτωση, η κόπωση. Η φάση αυτή τερματίζεται όταν ο πρώτος από τους συμμετέχοντες ξεκινήσει την παρέμβαση, ενώ οι υπόλοιποι εξακολουθούν να μην συμμετέχουν σε αυτήν. Παράλληλα, η κόπωση

(μεταβλητή-στόχος) όλων των ασθενών εξακολουθεί να αξιολογείται. Μετά από τουλάχιστον 2 εβδομάδες, ο πρώτος τυχαία επιλεγμένος ασθενής, ξεκινά τη **βασική νευροψυχολογική αξιολόγηση** σε ένα Κέντρο Νευροφροντίδας στα Ιωάννινα, αποτελούμενη από την BICAMS και άλλες δοκιμασίες αξιολόγησης που θα αναλυθούν παρακάτω. Την αμέσως επόμενη εβδομάδα της αξιολόγησης κάθε ασθενούς, αρχίζει η πολυτροπική αποκατάσταση (multimodal rehabilitation) διάρκειας 4 εβδομάδων. Ο όρος «πολυτροπική» αναφέρεται στα δύο σκέλη της αποκατάστασης: το πρώτο αφορά τη νευροδιαμόρφωση (neuromodulation) μέσω του διακρανιακού μαγνητικού ερεθισμού (tDCS) κατά την πρώτη εβδομάδα της αποκατάστασης, ενώ το δεύτερο στην γνωστική τηλε-αποκατάσταση μέσω του λογισμικού γνωστικής αποκατάστασης “Rehacom” για τις υπόλοιπες 3 εβδομάδες. Μετά το πέρας των 4 εβδομάδων παρέμβασης, επαναλαμβάνεται η ίδια νευροψυχολογική αξιολόγηση, καθώς και 3 εβδομάδες μετά το τέλος της αποκατάστασης, για να καταγραφεί τυχόν διατήρηση των αποτελεσμάτων της παρέμβασης. Δύο εξειδικευμένες διδακτορικές φοιτήτριες και μία προπτυχιακή εκπαιδευμένες στην ομοιόμορφη χορήγηση των νευροψυχολογικών δοκιμασιών, την χρήση του λογισμικού Rehacom και την αποκατάσταση με νευροτροποποίηση, υπό την επίβλεψη των δύο υπεύθυνων καθηγητών, ολοκλήρωσαν την νευροψυχολογική αξιολόγηση και την πολυτροπική αποκατάσταση με την χρήση tDCS και Rehacom σε περιβάλλον κατ’οίκον θεραπείας.

Κατά την πρώτη εβδομάδα, δηλαδή πριν από την έναρξη της γνωστικής αποκατάστασης με το Rehacom, πραγματοποιήθηκαν οι συνεδρίες νευροτροποποίησης με το tDCS με σκοπό την άμβλυνση των συμπτωμάτων της κόπωσης πριν την έναρξη της γνωστικής αποκατάστασης. Η νευροτροποποίηση εισήχθη μέσω ενός ασύρματου κράνους tDCS της εταιρείας Platowork, Platoscience με έδρα την Δανία (<https://www.platoscience.com/>). Η άνοδος τοποθετήθηκε στην ινιακή ζώνη, ενώ η κάθοδος στην κεντρική-παρεγκεφαλική ζώνη με τα προγράμματα “Calm” και “Rethink”, που παρέχονται από την εφαρμογή που ενεργοποιεί τη συσκευή, να εναλλάσσονται καθημερινά. Βασισμένο σε προηγούμενες έρευνες (Cancelli κ.ά., 2018· Tecchio κ.ά., 2014· Tecchio κ.ά., 2022), το πρωτόκολλο διέγερσης ολοκληρώθηκε σε 5 ημέρες, με διάρκεια 15 λεπτά ανά συνεδρία. Αυτές οι συνεδρίες, έλαβαν χώρα σε ένα φωτεινό, ήσυχο χώρο, παρουσία θεραπειών για 5 ημέρες την εβδομάδα (πλην Σαββατοκύριακου), την ίδια ώρα κάθε μέρα, πάντα με διάρκεια 15

λεπτών.

Τις επόμενες 3 εβδομάδες της αποκατάστασης (**γνωστική αποκατάσταση**), οι συμμετέχοντες ολοκλήρωναν ένα πρόγραμμα 3 προεπιλεγμένων ασκήσεων του λογισμικού γνωστικής αποκατάστασης Rehacom® (<https://www.rehacom.co.uk>), οι οποίες αναλύονται παρακάτω, με συχνότητα 3 φορές την εβδομάδα και διάρκεια 45 λεπτά την φορά (3 ασκήσεις/ συνεδρία * 15'/άσκηση). Κάθε ασθενής ολοκλήρωνε τις ασκήσεις που τού είχαν ανατεθεί κάθε φορά, ανεξάρτητα, στο σπίτι του, μέσω Η/Υ (τηλεαποκατάσταση). Η κόπωση συνέχισε να παρακολουθείται με την εβδομαδιαία συμπλήρωση του mFIS και τις 4 εβδομάδες της αποκατάστασης. Την εβδομάδα μετά το τέλος της πολυτροπικής αποκατάστασης (follow-up 1) καθώς και 3 εβδομάδες αργότερα (follow-up 2), ο πρώτος συμμετέχων υποβλήθηκε σε νευροψυχολογική αξιολόγηση στο Κέντρο Νευροφροντίδας, καθόλα όμοια με την εκείνη που εφαρμόστηκε πριν την έναρξη της παρέμβασης. Η ίδια διαδικασία ξεκινά για τον δεύτερο PwMS με καθυστέρηση μιας εβδομάδας, δηλαδή με 3 εβδομάδες baseline, και τέλος για τον τρίτο ασθενή την επόμενη εβδομάδα, με 4 εβδομάδες φάσης baseline.

1.2. Νευροψυχολογική Αξιολόγηση

Συνολικά, σε αυτή την έρευνα πραγματοποιήθηκαν τρεις νευροψυχολογικές αξιολογήσεις για κάθε συμμετέχοντα (πριν την παρέμβαση, στο follow-up 1 και στο follow-up 2) στην κλινική νευροφροντίδας. Αυτές εξετάζαν ποικίλους τομείς όπως: τον κινητικό και τον γνωστικό, καθώς αυτούς της κόπωσης, της διάθεσης, της ποιότητας ζωής και της εμπειρίας του χρήστη με τη μέθοδο των ερωτηματολογίων αυτοαξιολόγησης.

1.3. Υλικά

Η αξιολόγηση του κινητικού τομέα έγινε με τη δοκιμασία Nine Hole Peg test (9HPT) (Kellor κ.ά., 1971), το οποίο θεωρείται ο χρυσός κανόνας στην μέτρηση της χειροκινητικής επιδεξιότητας (Feys κ.ά., 2017). Αντίθετα, η γνωστική αξιολόγηση έγινε με τη Γνωστική Εκτίμηση του Μόντρεαλ (MOCA) (Konstantopoulos & Vogazianos, 2021) και την Brief International Cognitive Assessment Battery in MS (BICAMS) η οποία περιλαμβάνει το Symbol Digit Modalities Test (SDMT) (Messinis κ.ά., 2021), την Ελληνική Δοκιμασία

Λεκτικής Μάθησης (GVLT-II) (Vlahou et al., 2013) και τη Σύντομη Δοκιμασία Αναθεωρημένης Οπτικοχωρικής Μνήμης (BVMT-R) (Benedict κ.ά., 1996). Τέλος, τα ερωτηματολόγια αυτοαξιολόγησης αποτελούνταν από: το ερωτηματολόγιο του Beck για την κατάθλιψη (BDI-II), το ερωτηματολόγιο για την ποιότητα ζωής στην ΠΣ (MSQoL-54), και το ερωτηματολόγιο εμπειρίας του χρήστη (UEQ), ως μέτρα έκβασης που ανέφερε ο ασθενής (PROMs).

Ειδικότερα για τα εργαλεία που χρησιμοποιήθηκαν στην αξιολόγηση, η MoCA είναι μία δοκιμασία 30 ερωτήσεων, μέσω των οποίων αξιολογούνται οκτώ γνωστικοί τομείς: οπτικοχωρική/εκτελεστική ικανότητα, κατονομασία, μνήμη, προσοχή, γλώσσα, αφαίρεση, καθυστερημένη ανάκληση και προσανατολισμός. Ο χρόνος χορήγησής της είναι περίπου ίσος με 20 λεπτά (Dawes κ.ά., 2023). Η BICAMS είναι ένα 15λεπτο εργαλείο διαλογής για τον εντοπισμό της γνωστικής εξασθένησης σε ασθενείς με ΠΣ (Campbell κ.ά., 2016), αφού είναι σύντομη, ιδανική για μικρά, ολιγομελή κέντρα, χωρίς κατάρτιση στη νευροψυχολογική εκπαίδευση (Langdon κ.ά., 2012). Η BICAMS (Benedict et al., 2012 · Langdon et al., 2012) περιλαμβάνει τρεις υποδοκιμασίες σχεδιασμένες για την αξιολόγηση των τομέων που πλήττονται πιο συχνά στους ασθενείς με ΠΣ, οι οποίοι είναι: η ταχύτητα επεξεργασίας και η μνήμη (Chiaravalloti and DeLuca, 2008·Grzegorski and Losy, 2017). Για την αξιολόγηση της ταχύτητας επεξεργασίας χορηγείται το Symbols Digit Modalities Test (SDMT) (Benedict et al., 2017), ενώ για την λεκτική μνήμη εργασίας, οι αρχικές δοκιμασίες εκμάθησης λέξεων από το California Verbal Learning Test και όσο για την οπτικοχωρική μνήμη εργασίας, το Brief Visuospatial Memory Test Revised (BVMT-R) (Benedict, 1997).

Η δοκιμασία SDMT (Smith, 1982) περιλαμβάνει μια σειρά από εννέα σύμβολα, καθένα από τα οποία αντιστοιχεί σε ένα μόνο ψηφίο σε υπόμνημα στο πάνω μέρος του φύλλου. Οι ασθενείς καλούνται να συμπληρώσουν όσο πιο πολλά διαδοχικά ψηφία μπορούν κάτω από κάθε σύμβολο μέσα σε 90 δευτερόλεπτα. Υπάρχει ένα μόνο μέγεθος μέτρησης αποτελέσματος, δηλαδή ο αριθμός των σωστών αριθμών κατά τη διάρκεια των 90 δευτερολέπτων (Langdon κ.ά., 2012). Σύμφωνα με τους Strober κ.ά. το 2009, καθώς και τους Deloire κ.ά. το 2006, η δοκιμασία SDMT έχει υψηλή ευαισθησία στην γνωστική εξασθένηση (ακόμη και στα πρώτα στάδια) που σχετίζεται με την ΠΣ εν συγκρίσει με τις άλλες νευροψυχολογικές δοκιμασίες: όπως η Minimal Assessment of Cognitive Function

(MACFIMS). Η SDMT έχει κριθεί ιδιαίτερα κατάλληλη και για μακροχρόνιες αξιολογήσεις της γνωστικής κατάστασης ασθενών με υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα ΠΣ (Amato κ.ά., 2010). Τέλος, η SDMT διαθέτει και εξωτερική κλινική εγκυρότητα (external clinical validity) για την πρόβλεψη της επιδείνωσης της επαγγελματικής κατάστασης (Morrow κ.ά., 2010).

Βασιζόμενοι στη Δοκιμασία Λεκτικής Μάθησης της Καλιφόρνιας (CVLT), οι Vlachou κ.ά. (2012) ανέπτυξαν ένα πολυμορφικό τεστ εκμάθησης λίστας λέξεων, προσαρμοσμένο στον ελληνικό πληθυσμό για την μέτρηση της λεκτικής μάθησης και μνήμης. Το GVLT αποτελείται από 3 μορφές (Α, Β και Γ) κάθε μία αποτελεί μία «λίστα για ψώνια» (λίστα της Δευτέρας) και μία λίστα παρεμβολής (λίστα της Τρίτης). Κάθε λίστα αποτελείται από 16 λέξεις τεσσάρων σημασιολογικών κατηγοριών (4 λέξεις ανά κατηγορία). Οι 16 λέξεις της λίστας παρεμβολής ανήκουν επίσης σε 4 κατηγορίες (οι 2 από τις 4 είναι κοινές και στις δύο λίστες) και οι άλλες 2 είναι διαφορετικές. Στην εν λόγω έρευνα χρησιμοποιήθηκε η Α μορφή. Τέλος, για την δοκιμασία αναγνώρισης, επιλέχθηκαν 44 λέξεις. Ο εξεταστής καλείται να καταγράψει τις λέξεις που ανακλήθηκαν από τον ασθενή με τη σειρά που ανακλήθηκαν. Η διαγνωστική αξία του τεστ αποτυπώνεται μέσω μιας χαρακτηριστικής καμπύλης δέκτη-χειριστή για τον υπολογισμό της ευαισθησίας και της ειδικότητας (Vlachou κ.ά., 2017).

Η οπτική/χωρική μνήμη αξιολογείται στο BICAMS με τη χρήση της σύντομης, αναθεωρημένης δοκιμασίας οπτικοχωρικής μνήμης BVMTR (Benedict κ.ά., 1996). Σε αυτή τη δοκιμασία, παρουσιάζονται στον εξεταζόμενο έξι αφηρημένα σχέδια για 10 δευτερόλεπτα. Στη συνέχεια, τα σχέδια απομακρύνονται και οι ασθενείς καλούνται να τα αποτυπώσουν ζωγραφίζοντάς τα με μολύβι σε χαρτί στην θέση που τα είδαν. Κάθε σχέδιο βαθμολογείται από 0 έως 2 βαθμούς που αξιολογούν την ακρίβεια (σχήμα) και τη θέση του σχεδίου. Έτσι, η συνολική βαθμολογία κυμαίνεται από 0 έως 12. Η διαδικασία αυτή επαναλαμβάνεται τρεις φορές και το κύριο μέτρο έκβασης είναι ο συνολικός αριθμός των βαθμών που κερδίζονται κατά τη διάρκεια των τριών δοκιμασιών εκμάθησης (Benedict κ.ά., 2012).

Εν συνεχεία, ακολούθησε η γνωστική αποκατάσταση, η οποία διήρκεσε τρεις εβδομάδες, τρεις ημέρες την εβδομάδα, για 45 λεπτά την ημέρα με τη χρήση του λογισμικού Rehacom® (<https://www.rehacom.co.uk>). Οι γνωστικοί τομείς που εξασκήθηκαν με το

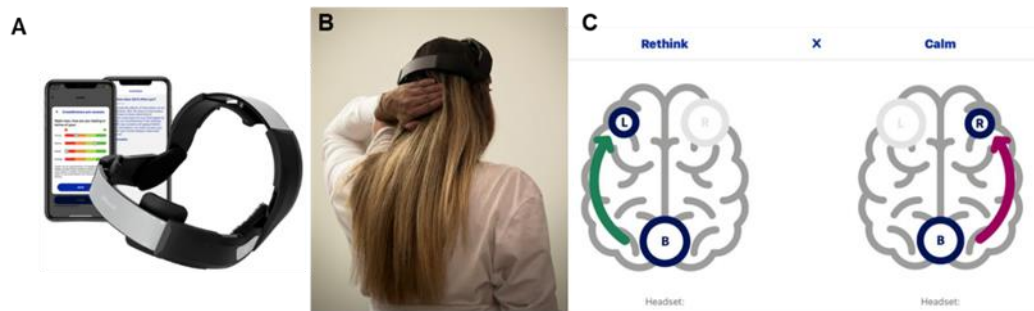
Rehacom ήταν: η προσοχή, η μνήμη και οι εκτελεστικές λειτουργίες. Σε κάθε συνεδρία, οι PwMS εκτελούσαν 3 διαφορετικές ασκήσεις (15 λεπτά ανά άσκηση) που διεγείρουν συγκεκριμένες διεργασίες των γνωστικών τομέων. Η σειρά των ασκήσεων τυχαιοποιήθηκε με λογισμικό (randomizer.org) μεταξύ των συμμετεχόντων. Όλοι οι συμμετέχοντες ξεκίνησαν από το απλούστερο επίπεδο (1) που σε διάστημα 3 εβδομάδων καθορίστηκε προοδευτικά από το λογισμικό με βάση τη μέση απόδοση του συμμετέχοντα στη συγκεκριμένη άσκηση. Η ακεραιότητα της διαδικασίας διατηρήθηκε μέσω της συνεχούς επαφής με τους θεραπευτές, της εβδομαδιαίας συμπλήρωσης του mFIS και των αποτελεσμάτων των συνεδριών Rehacom. Η τήρηση του πρωτοκόλλου νευροδιαμόρφωσης διασφαλίστηκε μέσω της εποπτείας από ομότιμους και της παρακολούθησης των παραμέτρων διέγερσης μέσω εφαρμογής.

1η-2η εβδ.	3η εβδ.	4η εβδ.	5η-7η εβδ.	8η εβδ.	11η εβδ.
• Επανειλημμένες μετρήσεις κόπωσης με mFIS	• Νευροψυχολογική αξιολόγηση	• tDCS • (5 ημέρες * 15 min)	• Rehacom • (3 φορές/εβδ * 45min την φορά)	• Follow-up 1	• Follow-up 2

Χρονοδιάγραμμα μελέτης 1

1.4. Συμμετέχοντες

Οι τρεις συμμετέχοντες σε αυτή την έρευνα επιλέχθηκαν τυχαία μέσω του λογισμικού (randomizer.org) ανάμεσα από 15 ανθρώπους με υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα ΠΣ που εντόπισε ο ιατρός σύμφωνα με τα κριτήρια του McDonald (2001), με τους 10 από αυτούς να αναφέρουν συμπτώματα κόπωσης και γνωστικής δυσλειτουργίας.



Πιο συγκεκριμένα, τα κριτήρια που έπρεπε να πληρούν οι συμμετέχοντες περιλάμβαναν τα ακόλουθα: Πρώτον, η ηλικία τους να κυμαίνεται μεταξύ 21 με 60 ετών, δεύτερον, να

έχουν ολοκληρώσει τουλάχιστον 6 έτη εκπαίδευσης (απόφοιτοι Δημοτικού Σχολείου), τρίτον, η Βαθμολογία στην Διευρυμένη Κλίμακα Κατάστασης Αναπηρίας (EDSS) να βρίσκεται μεταξύ του 0 και του 7, τέταρτον, να έχουν συμπτώματα κόπωσης και αυτό να αντανακλάται στην βαθμολογία της τροποποιημένης κλίμακας του αντίκτυπου της κόπωσης (mFIS), βαθμολογία στο mFIS > 35, δύο φορές σε απόσταση μίας εβδομάδας, πέμπτον, να υπολείπονται γνωστικά σε τουλάχιστον μία υποδοκιμασία της BICAMS (βαθμολογία <40) (Polychroniadou κ.ά., 2016), έκτον, να είναι φυσικοί ομιλητές της ελληνικής, έβδομον, η ακοή και η όρασή τους να είναι φυσιολογικές ή να τείνουν προς τον μέσο όρο, και τέλος, να έχουν συγκατατεθεί γραπτώς για την εθελοντική συμμετοχή τους στη μελέτη.

Αντιθέτως από τη μελέτη αποκλείστηκαν όσοι ασθενείς: α) είχαν υποτροπιάσει κατά τους τελευταίους 3 μήνες, β) έλαβαν θεραπεία με γνωστική αποκατάσταση ή με ειδικές παρεμβάσεις κατά της κόπωσης κατά τους τελευταίους 3 μήνες, γ) είχαν ψυχιατρικές διαταραχές, δ) ή έκαναν κατάχρηση ναρκωτικών ή αλκοόλ, ε) είχαν εγκυμοσύνη ή τεκμαιρόμενη εγκυμοσύνη στ) παρουσίαζαν συνυπάρχουσα νευρολογική διαταραχή ή ιστορικό τέτοιας (π.χ. άνοια, εγκεφαλικό επεισόδιο, επιληψία και τραυματική εγκεφαλική βλάβη) και ζ) ενδοκρανιακά μεταλλικά εμφυτεύματα.

Το ερευνητικό πρωτόκολλο εγκρίθηκε από την επιτροπή δεοντολογίας του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων (7047/29022024) και διεξήχθη σύμφωνα με τις αρχές της Διακήρυξης του Ελσίνκι (WMA, 2013). Όλοι οι συμμετέχοντες σε αυτή μελέτη ήταν εθελοντές, χωρίς αμοιβή.

1.5. Πρωτόκολλο Rehacom

Είναι γνωστό ότι η γνωστική δυσλειτουργία που σχετίζεται με την ΠΣ έχει επιπτώσεις σε πολλαπλούς τομείς, όπως η μνήμη, η ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών/ προσοχή, η επιτελική λειτουργία (Chiaravalloti & DeLuca, 2008). Συνεπώς, η γνωστική αποκατάσταση συνίστατο στην ισορροπημένη ενασχόληση και με τους τρεις αυτούς τομείς για τις 3 εβδομάδες της γνωστικής αποκατάστασης, αφιερώνοντας 15 λεπτά σε κάθε άσκηση. Υπενθυμίζεται ότι η ακολουθία των ασκήσεων κάθε γνωστικού τομέα ήταν προϊόν τυχαιοποίησης για τον κάθε ασθενή.

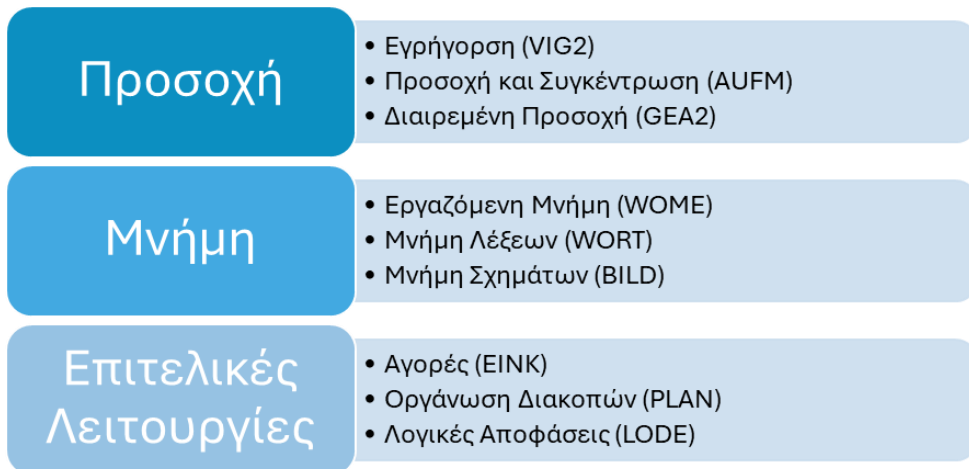
Όσον αφορά την εκπαίδευση της προσοχής, χρησιμοποιήθηκαν τρεις ασκήσεις. Η πρώτη

ονομάζεται Εγρήγορση (VIG2) και εξασκεί την εγρήγορση και την διατηρούμενη προσοχή, δηλαδή την ικανότητα διατήρησης της προσοχής για μεγάλα χρονικά διαστήματα. Το ζητούμενο σε αυτή την άσκηση είναι ο ασθενής να παρατηρεί μία κινούμενη κορδέλα με αντικείμενα και να εντοπίζει ποια διαφέρουν από το αντικείμενο στόχο που εμφανίζεται κάτω δεξιά στην οθόνη. Η δεύτερη άσκηση, η λεγόμενη Προσοχή και Συγκέντρωση (AUFM) εστιάζει στην επιλεκτική προσοχή. Οι ασθενείς καλούνται να εντοπίσουν εν μέσω ενός συνόλου εικόνων την εικόνα που είναι πανομοιότυπη με την εικόνα-στόχο που παρουσιάζεται ξεχωριστά. Έτσι, καλλιεργείται η ικανότητα του διαχωρισμού και συγκέντρωσης στον ίδιο χρόνο. Η τρίτη και τελευταία άσκηση ήταν η Διαιρεμένη Προσοχή 2 (GEA2), όπου σε μία προσομοίωση οδήγησης, ο ασθενής πρέπει να παρατηρεί και να συμμορφώνεται σε εξωτερικά ερεθίσματα (πινακίδες στον δρόμο, ακουστικές πληροφορίες) διατηρώντας παράλληλα τον έλεγχο του οχήματος.

Στον τομέα της μνήμης, οι ασκήσεις που χρησιμοποιήθηκαν ήταν: πρώτον, η Εργαζόμενη Μνήμη (WOME) εστιάζοντας στην ικανότητα αποθήκευσης και διαχείρισης πληροφοριών που δεν υπάρχουν στο εξωτερικό περιβάλλον του ασθενούς. Μέσα από ένα παιχνίδι με κάρτες τράπουλας, στο οποίο ο ασθενής πρέπει να απομνημονεύσει ορισμένες από τις κάρτες που του παρουσιάζονται, καλλιεργείται η επιλεκτική προσοχή και η αναστολή/καταστολή των παρεμβολών. Δεύτερον, η Μνήμη Λέξεων (WORT) για την ανάπτυξη της σημασιολογικής μνήμης, όπου μετά από την απομνημόνευση μιας λίστας μεμονωμένων λέξεων, πρέπει ο συμμετέχων να αναγνωρίσει αυτές τις λέξεις ανάμεσα σε άλλες που παρουσιάζονται με τη μορφή κινούμενης ταινίας. Τρίτον, η Μνήμη Σχημάτων (BILD) αφορά την μη λεκτική και λεκτική μακροπρόθεσμη μνήμη. Οι ασθενείς απομνημονεύουν εικόνες διαφόρων αντικειμένων και ύστερα τα αναγνωρίζουν μεταξύ

άλλων σε μία κινούμενη ταινία.

Για τις επιτελικές λειτουργίες επιστρατεύτηκαν οι ασκήσεις: 1. Αγορές (EINK), όπου στο περιβάλλον ενός εικονικού παντοπωλείου, οι ασθενείς καλούνται να εντοπίσουν τα προϊόντα που έχουν απομνημονεύσει μία την λίστα αγορών, ψάχνοντας στα κατάλληλα



Εικόνα 1 Ασκήσεις Rehacom ανά γνωστικό τομέα

ράφια και αναγνωρίζοντας την εικόνα του εκάστοτε αντικειμένου. Σε μεγαλύτερα επίπεδα δυσκολίας, ενσωματώνονται και αριθμητικές ικανότητες. 2. Οργάνωση Διακοπών (PLAN), μέσω αυτής της άσκησης αναπτύσσονται οι οργανωτικές δεξιότητες με την μορφή καθημερινών σεναρίων. Όσο αυξάνεται το επίπεδο δυσκολίας, τόσο αυξάνονται και οι απαιτήσεις για λογικές αποφάσεις και αφηρημένη σκέψη. 3. Ακόμη, η Συλλογιστική (LODE) απαιτούσε την αναγνώριση μιας λογικής αλληλουχίας και την συνέχισή της κατά τον ίδιο τρόπο. Έτσι, επιτυγχάνεται η εκπαίδευση των ικανοτήτων επίλυσης προβλημάτων σε μορφή γραφημάτων. Το πρωτόκολλο αυτό είχε ως κύριο άξονα την ενίσχυση της γνωστικής λειτουργικότητας και η βελτίωση της ποιότητας ζωής των ανθρώπων με ΠΣ.

1.6. Πρωτόκολλο tDCS

1.6.1. Βασικές αρχές λειτουργίας του tDCS

Η διακρανιακή διέγερση συνεχούς ρεύματος (tDCS) είναι ένα ελπιδοφόρο εργαλείο στις προσπάθειες νοητικής ενδυνάμωσης και νευροαποκατάστασης σε κλινικές διαταραχές, αλλά και σε γνωστικούς και κλινικούς τομείς (Krause κ.ά., 2013). Ο διακρανιακός μαγνητικός ερεθισμός (tDCS) είναι ένα νέο υποσχόμενο εργαλείο διαμόρφωσης των γνωστικών και κινητικών ικανοτήτων (Nitsche & Paulus, 2000). Το tDCS εκπέμπει

αδύναμο ηλεκτρικό ρεύμα μέσω δύο ηλεκτροδίων που εφαρμόζονται στο κρανίο του ασθενούς. Παραδοσιακά, στη μη ημισφαιρική διάταξη (unhemispheric set up) το ένα ηλεκτρόδιο είναι το ηλεκτρόδιο-στόχος και το άλλο το ηλεκτρόδιο αναφοράς. Κάποιες φορές, τα ηλεκτρόδια μπορεί να τοποθετηθούν και στα δύο ημισφαίρια οπότε και εκπέμπεται διπλός ερεθισμός σε δύο παράλληλους φλοιούς (Benwell κ.ά., 2015). Αυτό αναφέρεται στη σκόπιμη ρύθμιση μιας περιοχής του εγκεφάλου προς τα πάνω, ενώ η ρύθμιση μιας άλλης προς τα κάτω (Lindenberg κ.ά., 2010). Κατά την διέγερση, το ρεύμα ρέει μεταξύ των ηλεκτροδίων, ενώ περνάει μέσω του εγκεφάλου σε όλο το κύκλωμα. Γενικά, θεωρείται ότι το θετικό ανοδικό ρεύμα διευκολύνει προσωρινά συμπεριφορές που σχετίζονται με την περιοχή του φλοιού κάτω από το ηλεκτρόδιο-στόχο, ενώ το αρνητικό καθοδικό ρεύμα παρεμποδίζει συμπεριφορές (Nitsche κ.ά., 2008). Η διεύθυνση ροής του ρεύματος είναι που διαχωρίζει την ανοδική από την καθοδική διέγερση, διαμορφώνοντας το δυναμικό των νευρώνων που διεγείρονται (Nitsche & Paulus, 2000). Η ανοδική διέγερση αποπολώνει τους νευρώνες αυξάνοντας την πιθανότητα εμφάνισης των δυναμικών ενεργείας (action potential), ενώ η καθοδική διέγερση υπερπολώνει τους νευρώνες μειώνοντας έτσι την πιθανότητα εμφάνισης των δυναμικών ενεργείας (Nitsche κ.ά., 2008).

Το tDCS μπορεί είτε να αυξήσει (ανοδικό) ή να μειώσει (καθοδικό) την διεγερσιμότητα του φλοιού (Nitsche & Paulus, 2001·Nitsche κ.ά., 2003) καθορίζοντας έτσι τα επίπεδα ενεργοποίησης στον φλοιό. Σε κυτταρικό επίπεδο, το εφαρμοζόμενο εξωτερικό ηλεκτρικό πεδίο τροποποιεί τις διαφορές διαμεμβρανικού δυναμικού μετατοπίζοντας τα ενδοκυτταρικά ιόντα, τα οποία καταργούν το παραγόμενο πεδίο εντός του κυττάρου και έτσι τροποποιούν την πιθανότητα πυροδότησης των ακίδων (spikes) (Bikson κ.ά., 2004·Ruffini κ.ά., 2013).

Η tDCS έχει επιφέρει θετικά αποτελέσματα σε σωρεία κλινικών καταστάσεων όπως: η νόσος του Parkinson, οι εμβοές, ο χρόνιος πόνος, το AEE (Krause, 2012). Τα τελικά αποτελέσματα του tDCS εξαρτώνται από την ατομική νευρική μορφολογία (Radman et al., 2009), τον προσανατολισμό των σωματο-δενδριτικών αξόνων και τις νευρικές οδούς σε σχέση με το ηλεκτρικό πεδίο (Bikson κ.ά., 2004·Kabakov κ.ά., 2012).

Η λειτουργία του tDCS επηρεάζει την συμπεριφορά των νευροδιαβιβαστών. Για παράδειγμα, το ανοδικό tDCS μειώνει τις τοπικές συγκεντρώσεις του κατασταλτικού

νευροδιαβιβαστή GABA (Γ-αμινοβουτυρικό οξύ), ενώ το καθοδικό tDCS μειώνει τα επίπεδα διεγερτικής γλουταμάτης (Stagg κ.ά., 2009·Clark κ.ά., 2011). Η σημασία αυτών των νευροδιαβιβαστών έγκειται στον ρόλο που αυτοί διαδραματίζουν στην ζωτική διαδικασία της μάθησης. Για παράδειγμα, οι Floyer-Lea κ.ά. το 2006, υποστήριξαν ότι οι τοπικές μειώσεις της GABA συμβαίνουν παράλληλα με την μάθηση και την βελτίωση στην απόδοση, ενώ επίσης η τάξη των τοπικών GABAμινεργικών αλλαγών κατά το ανοδικό tDCS αντανakλά τον βαθμό της μάθησης (Stagg κ.ά., 2011).

1.6.2 Η σημασία της ισορροπίας μεταξύ διέγερσης και καταστολής

Ο ομοιοστατικός έλεγχος της φλοιώδους διεγερσιμότητας και η επαγωγή της πλαστικότητας είναι ζωτικής σημασίας για την αποτελεσματική μεταφορά πληροφοριών στον εγκέφαλο (Turrigiano & Nelson, 2000). Αυτό σημαίνει ότι ενώ συμβαίνουν πλαστικές αλλαγές, το δίκτυο πρέπει να διατηρεί ένα ορισμένο βαθμό σταθερότητας προκειμένου να επιφέρει ουσιαστική παραγωγή (Krauser, 2013). Η απορρύθμιση της φλοιώδους διεγερσιμότητας μπορεί έτσι να οδηγήσει σε συμπτώματα που παρατηρούνται σε διάφορες διαταραχές του κεντρικού νευρικού συστήματος (Eichler, 2008), ανάλογα με την περιοχή ή τις περιοχές στις οποίες εμφανίζεται η ανισορροπία.

Οι Krauser κ.ά. (2013) υποστηρίζουν ότι η περιφερειακή ισορροπία διέγερσης/αναστολής (E/I) του φλοιού, η οποία μετράται με τις αναλογίες γλουταμικού/ GABA, μπορεί να παρέχει πιο ουσιαστικές ερμηνείες των ατομικών γνωστικών επιδόσεων και ελλειμμάτων από ό,τι μόνο το γλουταμικό ή το GABA. Το GABA και το γλουταμικό συμβάλλουν με συμπληρωματικό τρόπο στην υψηλού επιπέδου προμετωπιαία γνωστική απόδοση σε υγιείς ενήλικες (Jocham et al., 2012). Επιπλέον, τα άτομα με αυτισμό ή σχιζοφρένεια παρουσιάζουν υψηλότερες αναλογίες E/I σε σύγκριση με τους υγιείς (Rubenstein and Merzenich, 2003), και αυτό έχει προταθεί ότι σχετίζεται με συμπεριφορικά και γνωστικά ελλείμματα (Yizhar et al., 2011).

Η κατεύθυνση της ανισορροπίας E/I μπορεί να καθορίζει τη συμπεριφορική έκβαση ανάλογα με τη συγκεκριμένη περιοχή του εγκεφάλου και φαίνεται να είναι διαφορετική σε διαφορετικούς κλινικούς πληθυσμούς. Ως εκ τούτου, μια θεμελιώδης κατανόηση των ατομικών διαφορών στην αναλογία E/I θα επέτρεπε τη βελτιστοποίηση της επιλογής των παραμέτρων tDCS για κάθε άτομο όσον αφορά την πολικότητα, την ένταση, τη διάρκεια

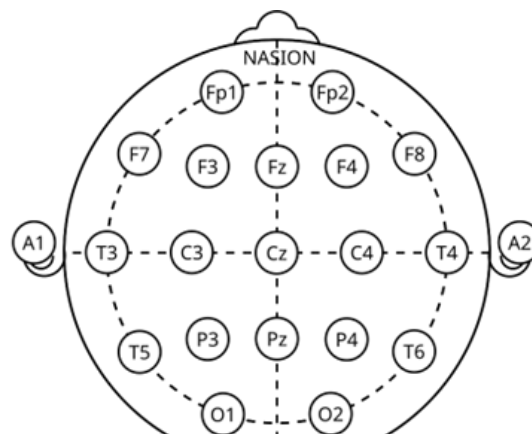
κ.λπ. (Krause, 2013). Σύμφωνα με τα τρέχοντα στοιχεία, το tDCS είναι πιθανό να αποκαταστήσει μια ισορροπία E/I που επιτρέπει τη βέλτιστη ομοιοστατική πλαστικότητα στη μάθηση και τη νόηση, αν εφαρμοστεί επαρκώς στις προδιαθέσεις του κάθε ατόμου (Krause, 2013).

1.6.3. Πλεονεκτήματα tDCS

Το tDCS είναι μία απλή, φθηνή, φορητή, μη επεμβατική τεχνική που μπορεί να προκαλέσει αλλαγές στην διεγερσιμότητα σχετικά περιορισμένων περιοχών του ανθρώπινου εγκεφάλου (Nitsche & Paulus, 2000·Priori, 2003). Μπορεί λοιπόν να αποδειχθεί ένα σημαντικό εργαλείο στην εγκατάσταση σχέσεων εγκεφάλου-συμπεριφοράς κατά μήκος γνωστικών, κινητικών, κοινωνικών και συναισθηματικών τομέων (Filmer κ.ά., 2014). Μάλιστα, στο μέλλον μπορεί να ενισχύσει ή ακόμη και να αντικαταστήσει φαρμακολογικές θεραπείες για την επιτάχυνση της ανάρρωσης και την βελτίωση της κινητικής και γνωστικής απόδοσης (Brunoni κ.ά., 2012).

1.6.3.1 Τρόπος χρήσης

Πολλές μέθοδοι χρησιμοποιούνται για την τοποθέτηση των ηλεκτροδίων, με πιο κοινό το σύστημα 10:20 EEG (Klem κ.ά., 1999) ή εναλλακτικά με ένα λογισμικό νευροπλοήγησης, όπως το COMETS, από την MatLab (Jung κ.ά., 2013). Η ακριβής τοποθέτηση των ηλεκτροδίων είναι σημαντική, καθώς όπως έχουν αποδείξει μελέτες μοντελοποίησης (Miranda κ.ά., 2006·Miranda κ.ά., 2009) η ανατομία του ατόμου έχει σημασία στην έγχυση



Εικόνα 2 Σύστημα 10:20 EEG

και τη ροή του ρεύματος στο κρανίο. Δεδομένου όμως ότι στην παρούσα μελέτη χρησιμοποιήθηκε το κράνος της PlatoWork όπου οι θέσεις των ηλεκτροδίων είναι προκαθορισμένες, δεν απαιτείται κάποια χειροκίνητη μέθοδος τοποθέτησης ηλεκτρονίων. Μάλιστα, ο σχεδιασμός του κράνους είναι τέτοιος που να ανταποκρίνεται στο διεθνές σύστημα 10:20 EEG (Koutsomitros κ.ά., 2023) και με βάση αυτό καθορίστηκαν και οι σταθερές θέσεις των ηλεκτροδίων που προγραμματίζονται από μακριά μέσω μιας εφαρμογής σε κινητό τηλέφωνο. Οι σταθερές θέσεις του κράνους αντιστοιχούν στις περιοχές F3 (frontal αριστερά), F4 (frontal δεξιά) και Pz (βρεγματικός) στο κρανίο (Koutsomitros κ.ά., 2023). Το μέγεθος του κράνους προσαρμόζεται στο μέγεθος κάθε κρανίου, με την σχέση θέσεως των ηλεκτροδίων να παραμένει η ίδια.

Για την αγωγιμότητα και την επαφή των ηλεκτροδίων με το κρανίο, χρησιμοποιείται συνήθως αλατόνερο. Η καλή επαφή με το κρανίο είναι πολύ σημαντική για να διατηρηθεί η αγωγιμότητα εντός του κυκλώματος (Thair, 2017). Στην παρούσα μελέτη ακολουθήθηκαν οι οδηγίες παρασκευής διαλύματος του αλατόνερου από την εφαρμογή που συνοδεύει το κράνος, δηλαδή ¼ του κουταλιού του γλυκού αλάτι σε 100ml νερού.

1.6.4. Στόχευση με το tDCS

Η περιοχή στόχος θα πρέπει να είναι στην επιφάνεια του φλοιού, αφού τα ηλεκτρόδια του κρανίου δεν εισέρχονται σε εν τω βάθει εγκεφαλικές περιοχές. Οι αντίστοιχες δραστηριότητες θα πρέπει να κινητοποιούν νευρώνες της διεγερμένης περιοχής, έτσι ώστε να παρατηρηθούν οι σχετικές με την διέγερση αλλαγές στην συμπεριφορά. Επιπλέον, μπορούν να χρησιμοποιηθούν αμφιμισφαιρικές τοποθετήσεις (επίσης γνωστές ως «διπλή» διέγερση), όπου η τοποθέτηση και των δύο ηλεκτροδίων-στόχων είναι σημαντική για την καθοδική ρύθμιση μιας περιοχής (καθοδικό ρεύμα) και την ανοδική ρύθμιση (ανοδικό ρεύμα) της παράλληλης περιοχής στο αντίθετο ημισφαίριο (Thair, 2017).

Μελέτες μοντέλων έχουν δείξει ότι η κατανομή του ρεύματος μπορεί να διαφέρει μεταξύ των συμμετεχόντων, ακόμα και όταν η τοποθέτηση των ηλεκτροδίων είναι ίδια, λόγω ανατομικών χαρακτηριστικών όπως η σκληρότητα και σύνθεση του κρανίου (Opitz κ.ά., 2015). Επίσης, η διεύθυνση του ρεύματος μπορεί να επηρεάζεται από βλάβες που μπορεί να είναι κοινές σε δείγματα κλινικών πληθυσμών (Datta κ.ά., 2011).

Μεγάλο μέρος της σχετιζόμενης με την ΠΣ κόπωσης προέρχεται από το ΚΝΣ και ειδικά με την εμπλοκή των σωματοαισθητικών δικτύων (Yusuf & Koski, 2013). Η συνεχώς

αναφερόμενη εμπλοκή των περιοχών του εγκεφάλου που εξειδικεύονται στον κινητικό σχεδιασμό με αποτυχία των ανασταλτικών μηχανισμών στον μετωπιαίο και πρωτογενή κινητικό φλοιό (M1) (Leocani κ.ά., 2001), μειωμένη ενδοφλοιϊκή αναστολή (ICI) εντός του M1 είτε πριν είτε μετά την κοπιαστική άσκηση (Liepert κ.ά., 2005·Perretti κ.ά., 2004) και αύξηση της διεγερσιμότητας του M1 (Nielsen & Nørgaard, 2002·Thickbroom κ.ά., 2006) σε ασθενείς με συμπτώματα κόπωσης. Δεδομένα από ηλεκτροεγκεφαλογραφήματα (EEG) και μαγνητοεγκεφαλογραφήματα (MEG) έδειξαν διακοπή του πρωταρχικού σωματοαισθητηριακού δικτύου στην ΠΣ (Dell’Acqua κ.ά., 2010·Tecchio κ.ά., 2008), ως πιθανό υπόστρωμα της κεντρικής κόπωσης (Tomasevic κ.ά., 2013).

Η νευροτροποποίηση σε αυτή την έρευνα εισήχθη μέσω ενός ασύρματου κράνους tDCS της εταιρείας Platoscience, (<https://www.platoscience.com/>) με τοποθέτηση της ανόδου στην ινιακή ζώνη και της καθόδου στην κεντρική-παρεγκεφαλικά ζώνη (τα προγράμματα Calm και Rethink εναλλάσσονταν καθημερινά). Βασισμένο σε προηγούμενες έρευνες (Cancelli κ.ά., 2018· Tecchio κ.ά., 2014· Tecchio κ.ά., 2022), το πρωτόκολλο διέγερσης διήρκεσε 5 ημέρες, 15 λεπτά την ημέρα. Πιο συγκεκριμένα, οι Cancelli κ.ά. (2018) απέδειξαν ότι η tDCS που στόχευε στον πρωταρχικό σωματοαισθητικών περιοχών (S1) του φλοιού όλου του σώματος αμφοτερόπλευρα (Tecchio κ.ά., 2014) είναι αποτελεσματικός στην μείωση των συμπτωμάτων της κόπωσης. Ο S1 στοχεύεται για την αντιμετώπιση της κόπωσης που σχετίζεται με την ΠΣ, καθώς φαίνεται να εμπλέκεται στα αισθητικοκινητικά δίκτυα, με τις κύριες κινητικές περιοχές (M1), οι οποίες είναι υπερβολικά διεγερσιμες (Yusuf & Koski, 2013), ενώ οι S1 και οι πρωτογενείς (Tecchio κ.ά., 2008· Dell’Acqua κ.ά., 2010· Vecchio κ.ά., 2017) και μετα-παρεγκεφαλικοί κόμβοι (Engström κ.ά., 2013· Sepulcre κ.ά., 2009) του σωματοαισθητικού δικτύου είναι λιγότερο ευερέθιστοι από το φυσιολογικό. Επίσης, η συνδεσιμότητα μεταξύ των S1 και M1 φαίνεται διαταραγμένη, δηλαδή είναι ευαίσθητη σε απειροελάχιστες μεταβολές της νευρωνικής δικτύωσης, στους ασθενείς με ΠΣ που υποφέρουν από κόπωση, σε σχέση με αυτούς που δεν την παρουσιάζουν (Tomasevic κ.ά., 2013). Επομένως, το tDCS μπορεί και καλείται να ενισχύσει την βρεγματο-μετωπική συνδεσιμότητα (Polanía κ.ά., 2011). Αυτή η παρέμβαση ονομάστηκε FaReMuS (Fatigue Relief in Multiple Sclerosis) (Tecchio κ.ά., 2014). Μάλιστα, είναι γνωστό ότι τα οφέλη της μη επεμβατικής εγκεφαλικής διέγερσης δεν περιορίζονται στην άμεσα διεγειρόμενη περιοχή, αλλά διαχέονται δια-συναπτικά ακόμα και σε μακρινές φλοιώδεις και

υποφλοιώδεις δομές μέσω των δικτύων (Baudewig κ.ά., 2001·Lang κ.ά., 2005). Συγκεκριμένα, σύμφωνα με τους Tecchio κ.ά. το 2014, βάσει προηγούμενων δεδομένων συνάγεται ότι η ανακούφιση από την κόπωση είναι μεγαλύτερη όταν η παρέμβαση εστιάζει στην S1. Φαίνεται ακόμη ότι όταν η tDCS εφαρμόζεται για πολλές διαδοχικές ημέρες (Fregni κ.ά., 2006) τα αποτελέσματα είναι αθροιστικά και διαρκούν από 24 ώρες έως και 2 μήνες μετά την νευροδιέγερση (Tecchio κ.ά., 2014).

Η λογική της παρέμβασης έγκειται στην επιλεκτική ενίσχυση της διεγερσιμότητας της S1, η οποία μπορεί να βελτιώσει την λειτουργική συνδεσιμότητα μεταξύ βρεγματικών και μετωπιαίων δικτύων (parieto-frontal). Αυτά τα δίκτυα είναι ήδη γνωστό ότι μπορούν να ενισχυθούν από tCS σε σχέση με την SM1, χωρίς να ενισχύεται ακόμη περισσότερο η διεγερσιμότητα της M1 (Polanía κ.ά., 2011), που είναι ήδη αυξημένη στους ασθενείς με ΠΣ και κόπωση σε σχέση με αυτούς που δεν βιώνουν κόπωση (Nielsen & Nørgaard, 2002· Thickbroom κ.ά., 2006). Τέλος, η επικοινωνία μεταξύ των S1 και M1 φαίνεται να είναι διαταραγμένη σε αυτούς τους ασθενείς (Dell'Acqua κ.ά., 2010· Tomasevic κ.ά., 2013).

1.6.5. Ηλεκτρόδια

Τα πιο συχνά χρησιμοποιούμενα ηλεκτρόδια έχουν μέγεθος μεταξύ 5*5cm και 5*7cm (Utz κ.ά., 2010). Στην παρούσα μελέτη, τα ηλεκτρόδια είχαν διαστάσεις 3*3cm για να εφάπτονται στο κράνος που χρησιμοποιήθηκε.

Η διάρκεια των περισσότερων συνεδριών νευροδιέγερσης κυμαίνεται μεταξύ 5-30 λεπτών και την ένταση του ρεύματος μεταξύ 1 και 2 mA (Bikson κ.ά., 2009), ορίζοντας σαν κατώφλι ασφαλείας τα 2mA στους ανθρώπους (Iyer κ.ά., 2005). Στην παρούσα μελέτη η ένταση του ρεύματος ήταν ίση με 1,5 mA. Είναι ωστόσο ουσιαστικό να σημειωθεί ότι τα αποτελέσματα της διάρκειας της διέγερσης και έντασης δεν είναι πάντα γραμμικά. Για παράδειγμα, η διάρκεια της διέγερσης έχει φανεί ότι διαμορφώνει το χρονικό διάστημα έως ότου τα επίπεδα διεγερσιμότητας του φλοιού επιστρέψουν στα επίπεδα baseline μετά το πέρας της συνεδρίας (Nitsche & Paulus, 2001). Επιπλέον, η διάρκεια της διέγερσης έχει επίσης αποδειχθεί ότι μεταβάλλει την επίδραση της πολικότητας, επιφέροντας αντίθετα αποτελέσματα (Monte-Silva κ.ά., 2013· Batsikadze κ.ά., 2013).

1.7 Παρουσίαση Περιστατικού

Στην παρούσα μελέτη συμμετείχαν τρεις ασθενείς, ωστόσο θα αναλυθεί η εξέλιξη ενός από αυτούς. Η ΜΖ (PwMS1) είναι γυναίκα 60 ετών με 16 έτη εκπαίδευσης, η οποία δεν εργάζεται και ζει μόνη. Έχει διαγνωστεί με ΠΣ πριν από 31 έτη, έχει σκορ ίσο με 4 στην κλίμακα EDSS, relapsing rate =0, ενώ ακολουθεί θεραπεία με Copaxone.

1.8. Στατιστική Ανάλυση

Η οπτική επισκόπηση του επιπέδου, της τάσης, της μεταβλητότητας, της μη επικάλυψης μεταξύ των φάσεων και της αμεσότητας του αποτελέσματος ήταν το πρώτο βήμα της ανάλυσης (Kratochwill κ.ά., 2012). Ύστερα, τα αποτελέσματα εξετάστηκαν ως προς τα εξής: την υλοποιεσιμότητα/σκοπιμότητα (feasibility), την αποτελεσματικότητα (efficacy) και την αποδοχή (acceptance). Η ανάλυση πραγματοποιήθηκε με την αρωγή του λογισμικού <https://manolov.shinyapps.io> όπως και του προγράμματος Excel (2016) της Microsoft.

Όσον αφορά την αξιολόγηση της σκοπιμότητας, αυτή ήταν ποιοτική, αφού στηρίχθηκε στην ανάλυση της ανατροφοδότησης που έδωσαν οι συμμετέχοντες στο τέλος του πρωτοκόλλου και από την απουσία ή όχι εγκαταλείψεων του πρωτοκόλλου από τους ασθενείς.

Αντίθετα, η εκτίμηση της αποτελεσματικότητας όλων των δοκιμασιών βασίστηκε στην Ελάχιστη Κλινικά Σημαντική Διαφορά, δηλαδή την ελάχιστη μεταβολή της βαθμολογίας που αναγνωρίζει τα άτομα με ΠΣ ως ανταποκρινόμενα στην παρέμβαση (Mishra κ.ά., 2023). Οι συμμετέχοντες θεωρούνταν ότι ανταποκρίνονταν στον tDCS αν παρουσίαζαν αλλαγή >20% σε σχέση με την αρχική (baseline) μέτρηση της κόπωσης. Για τις υπόλοιπες δοκιμασίες, οι συμμετέχοντες θεωρούνταν ότι ανταποκρίνονταν στην θεραπεία αν σημείωναν αλλαγή >20% στο 9HPT (Feys κ.ά., 2017), βελτίωση 2.9-5 βαθμών στην BICAMS (Benedict κ.ά., 2012), στη MoCA (Nasreddine κ.ά., 2005), στην BDI (Kendall κ.ά., 1987) και 10 βαθμούς στο ερωτηματολόγιο MSQoL-54 (Vickrey κ.ά., 1995).

Οι επιδράσεις της παρέμβασης στην κόπωση αξιολογήθηκαν με βάση την ποσοστιαία μεταβολή του mFIS, δηλαδή τη διαφορά μεταξύ πριν και μετά την παρέμβαση, κανονικοποιημένη ως προς την αρχική τιμή, σύμφωνα με τη σημασία του προσδιορισμού των ανταποκρινόμενων στην παρέμβαση tDCS ως εκείνων που αλλάζουν περισσότερο από

20% μετά σε σύγκριση με πριν (μετά-πριν/πριν*100) (Ferrucci et al., 2014·Lopez-Alonso et al., 2015). Η ανάλυση δέλτα της κόπωσης για τη βασική γραμμή (baseline) περιλαμβάνει το μέσο όρο των τιμών που συλλέγονται στην αξιολόγηση πριν από την έναρξη και πριν από την παρέμβαση. Για να αξιολογηθεί η απόδοση στις 3 υποκλίμακες του mFIS, τα δεδομένα κανονικοποιήθηκαν ως προς τη μέγιστη τιμή της υποκλίμακας (τιμή N/μέγιστη βαθμολογία της υποκλίμακας). **Τέλος, για τη νευροψυχοκινητική αξιολόγηση, αναλύθηκαν τα δεδομένα Pre vs Follow Up μετά από 1 εβδομάδα vs Follow Up μετά από 3 εβδομάδες.** Συγκεκριμένα, με βάση τη βιβλιογραφία, ο συμμετέχων θεωρείται ανταποκρινόμενος εάν έχει μεταβολή >20% στην 9HPT, 2,9-5 μονάδες στην BICAMS, BDI και MOCA, και περίπου 10 μονάδες στο MSQoL-54 (post-pre).

Αποδοχή Χρηστών

Για μια ποιοτική ανάλυση κατά τη διάρκεια των 5 ημερών της νευροδιαμόρφωσης και μία φορά την εβδομάδα κατά τη διάρκεια της τηλεαποκατάστασης, οι συμμετέχοντες απαντούσαν σε ορισμένες ερωτήσεις σε σχέση με την παρέμβαση όπως: «Νιώσατε ενόχληση/ επιβάρυνση;», «Ήταν δύσκολο να χειριστείτε το Rehacom αυτή την εβδομάδα; Ποιες δυσκολίες αντιμετωπίσατε;» βαθμολογώντας από το 1 έως το 10 (1=Όχι, καθόλου, 10=Ναι, καθόλου). Τα δεδομένα που προκύπτουν από το UEQ αναλύθηκαν τόσο για τους PwMS όσο και για τον κάθε θεραπευτή για τις κλασικές πτυχές της ευχρηστίας (αποτελεσματικότητα, διαύγεια, αξιοπιστία) και πτυχές της εμπειρίας του χρήστη (πρωτοτυπία, διέγερση).

2. Αποτελέσματα

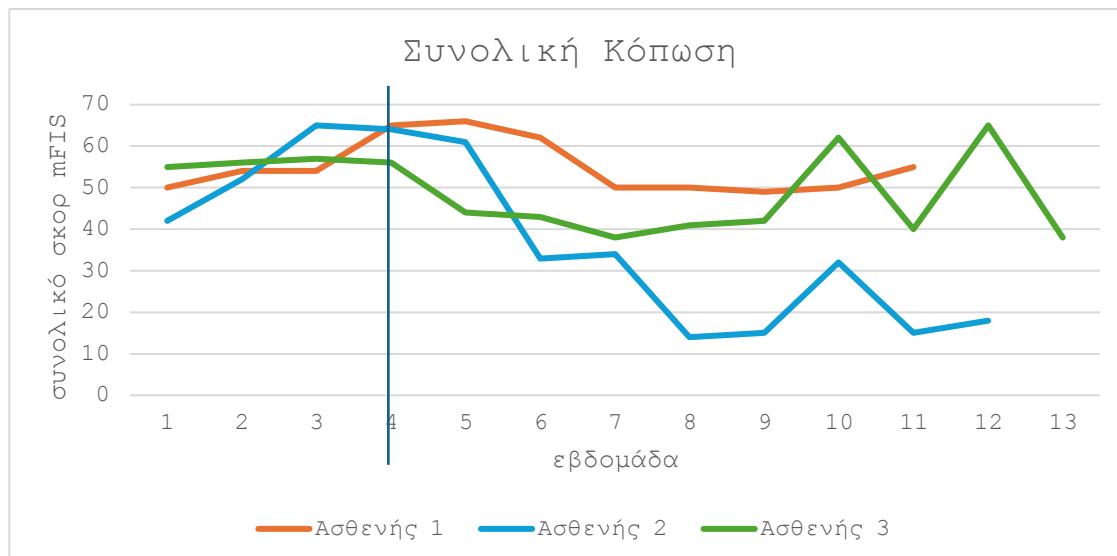
2.1. Σκοπιμότητα Μελέτης

Και οι τρεις ασθενείς ολοκλήρωσαν την πολυτροπική παρέμβαση χωρίς καμία εγκατάλειψη, επιβεβαιώνοντας την σκοπιμότητά της. Οι ερευνητές ΤΛ και ΝΦ βρίσκονταν σε διαρκή επικοινωνία με τους συμμετέχοντες μέσω ηλεκτρονικού ταχυδρομείου ή τηλεφώνου καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης, καλλιεργώντας μια σχέση εμπιστοσύνης. Όταν οι ασθενείς ρωτήθηκαν στο τέλος της μελέτης, σχετικά με το ποιο περιβάλλον αποκατάστασης θα προτιμούσαν, όλοι επέλεξαν την τηλεαποκατάσταση, ενώ δύο στους τρεις επέλεξαν επίσης "οικιακό περιβάλλον με κλινικό ιατρό που έρχεται στο σπίτι τους". Κανένας από αυτούς δεν προτίμησε το περιβάλλον της κλινικής.

2.2 Αποτελεσματικότητα

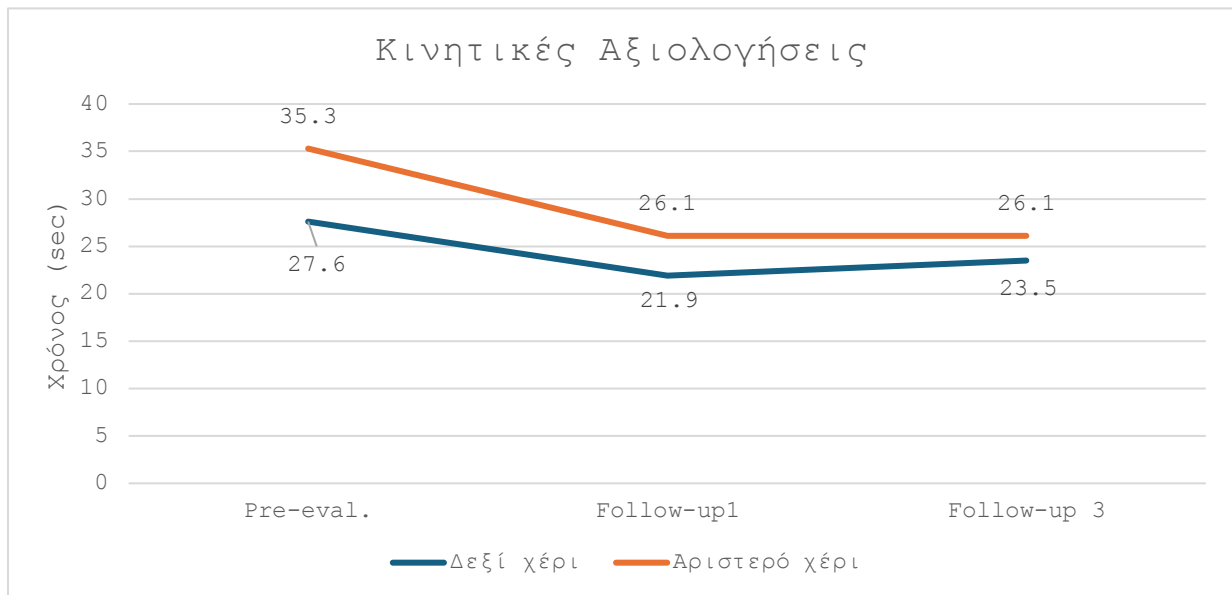
2.2.1 Κόπωση PwMS1

Η κόπωση, η οποία καταγραφόταν καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης, επιδεινώθηκε, κατά 23% στο τέλος της πρώτης εβδομάδας, δηλαδή την εβδομάδα μετά την παρέμβαση με tDCS, ενώ βελτιώθηκε (-23%) στο τέλος της γνωστικής αποκατάστασης με το λογισμικό Rehacom. Ωστόσο, η βελτίωση αυτή δεν διατηρήθηκε ούτε στο follow-up1 (μία εβδομάδα μετά το πέρας της παρέμβασης) ούτε στο follow-up 3 (3 εβδομάδες μετά το πέρας της παρέμβασης). Εξετάζοντας τη συμπεριφορά των συμπτωμάτων κόπωσης για τους τρεις

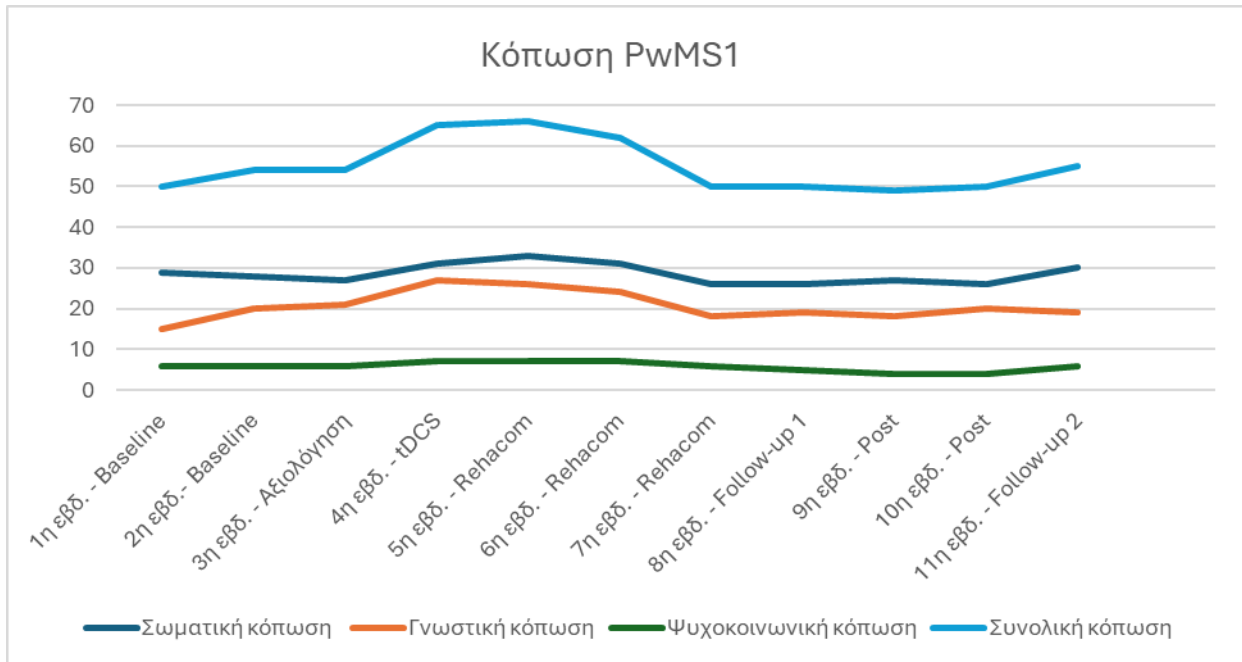


συμμετέχοντες αντίστοιχα, παρατηρήσαμε αρκετά παρόμοιες συμπεριφορές όσον αφορά τις ψυχοκοινωνικές, σωματικές και γνωστικές υποκλίμακες.

Ο PwMS 1 βρήκε την συμπλήρωση του διαδικτυακού ερωτηματολογίου mFIS σε εβδομαδιαία βάση εύκολη και χρήσιμη. Μάλιστα, παραδέχθηκε, μετά από ερώτηση, ότι η συμπλήρωση αυτή την έκανε να νιώθει πιο κατανοητή από τους άλλους.



2.2.2. Νευροψυχοκινητική αξιολόγηση



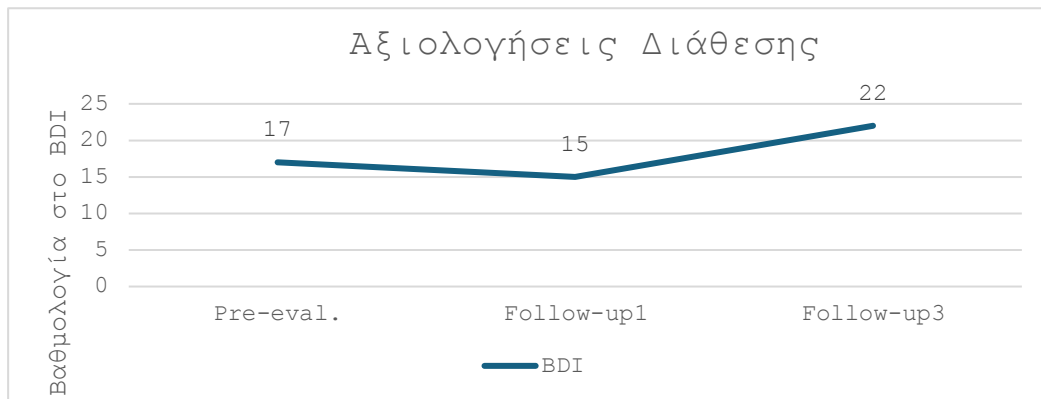
Αρκετές είναι οι αξιοσημείωτες μεταβολές που παρατηρούνται μεταξύ των αξιολογήσεων (πριν την παρέμβαση, follow-up1, follow-up 3). Η απόδοση στο 9HPT έδειξε βελτίωση και στα δύο χέρια στη φάση μετά την αποκατάσταση, με μια διακύμανση -20% για το κυρίαρχο και -26% για το μη κυρίαρχο χέρι αντίστοιχα, αν και υπάρχει μια μικρή επιδείνωση κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης με το κυρίαρχο χέρι, ενώ η απόδοση με το μη κυρίαρχο χέρι είναι η ίδια με τη φάση μετά την αποκατάσταση.

Οι γνωστικές επιδόσεις επίσης παρουσίασαν αξιοσημείωτη βελτίωση και στις δύο δοκιμασίες. Η βαθμολογία στην MOCA αυξήθηκε σημαντικά, κατά 5 μονάδες, στο follow-up 1 σε σχέση με πριν την αποκατάσταση, αλλά μειώθηκε κατά 3 μονάδες στο follow-up 2. Στις υποκλίμακες BICAMS, η δοκιμασία SDMT παρουσίασε μη σημαντική τάση βελτίωσης ακολουθώντας το συνολικό πρότυπο της εξέτασης, και η επίδοση στην CVLT-II παρέμεινε σταθερή με μια μικρή, ελάχιστα σημαντική βελτίωση στο follow-up 2 σε σύγκριση με τις άλλες φάσεις.

Το BVMT-R χαρακτηρίστηκε από προοδευτική βελτίωση κατά τη διάρκεια των τριών φάσεων αξιολόγησης με διαφορά 8 και 9 μονάδων στο follow-up 1 και στο follow-up 2 αντίστοιχα. Όσον αφορά τις PROMs, η ποιότητα ζωής σύμφωνα με το MSQoL-54 έδειξε μια τάση βελτίωσης της σωματικής σύνθετης βαθμολογίας (PCS) στο follow-up 1 σε σχέση με πριν την παρέμβαση, η οποία χάνεται σχεδόν εξ ολοκλήρου κατά την

παρακολούθηση, και μια σημαντική βελτίωση της ψυχικής σύνθετης βαθμολογίας (MCS) από πριν έως μετά κατά 12 μονάδες και από πριν έως μετά κατά 14 μονάδες από πριν έως μετά.

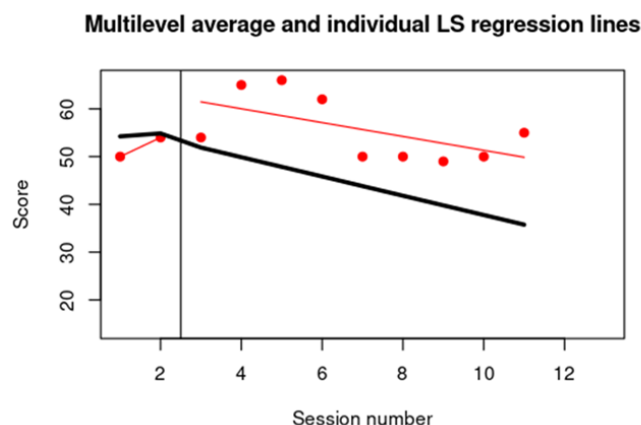
Η βαθμολογία BDI-II, που αντανακλά τα καταθλιπτικά συμπτώματα, βελτιώνεται σαν τάση στο follow-up 1 (-2), αλλά επιδεινώνεται σημαντικά κατά το follow-up 2, με τιμές που υπερβαίνουν τα αρχικά επίπεδα.



2.2.3. Αποδοχή (Εμπειρία Χρήστη)

Σε σχέση με τις ερωτήσεις που τέθηκαν κατά τη διάρκεια των εβδομάδων παρέμβασης για τη νευροδιαμόρφωση, η PwMS1 ανέφερε πάντα 1/10 και στις δύο ερωτήσεις, εκτός από την ημέρα 4, όταν αντιλήφθηκε κάποια δυσφορία κατά τη διάρκεια της διέγερσης (2/10). Για τη γνωστική τηλεαποκατάσταση, η PwMS1 δήλωσε 6, 5 και 5 αντίστοιχα κατά τις 3 εβδομάδες αναφέροντας προβλήματα συγκέντρωσης, προσοχής και σωματικής κόπωσης. Το ερωτηματολόγιο εμπειρίας του χρήστη

Σχήμα 3 Α. Τάση Η τάση του επιπέδου κόπωσης ανά εβδομάδα κατά τη διάρκεια της

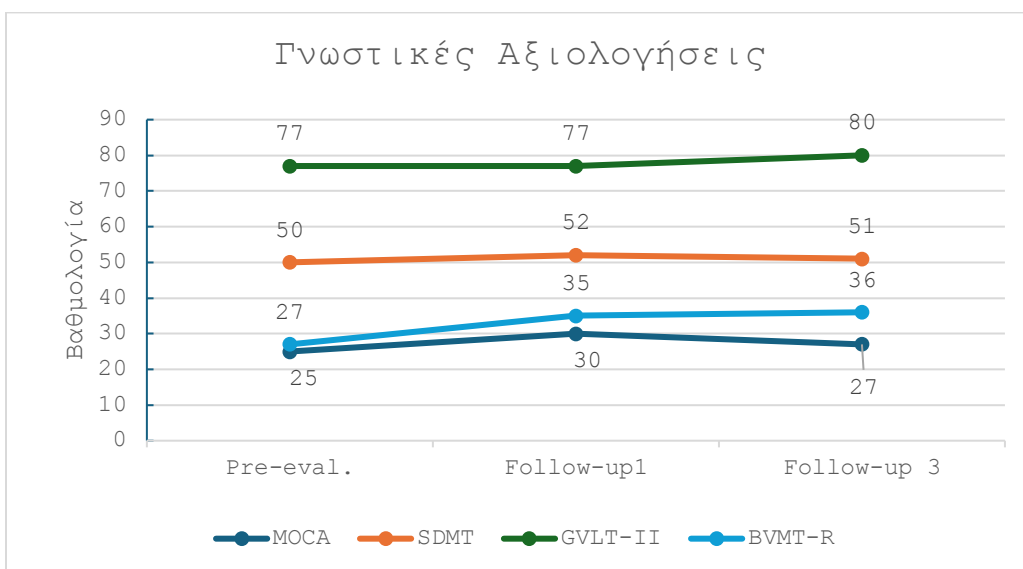
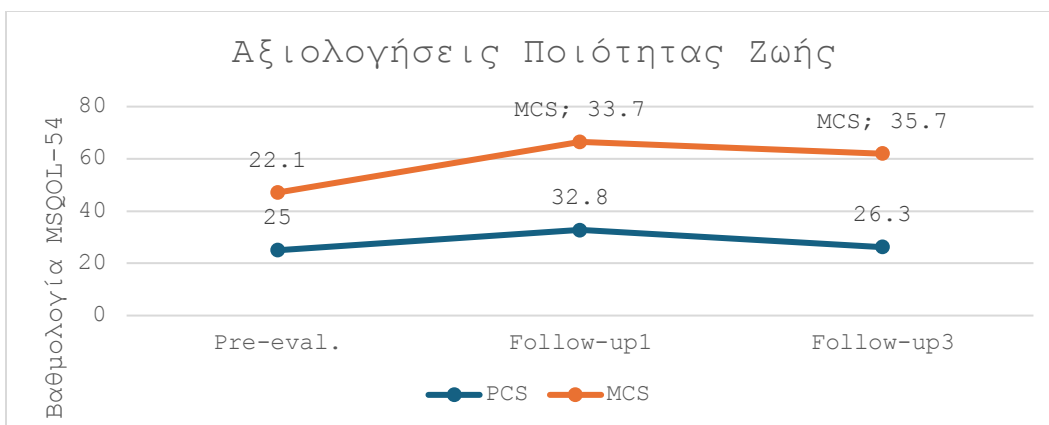


αρχικής φάσης έναντι της φάσης παρέμβασης για τους PwMS1- B. Επίπεδο σωματικής, γνωστικής, ψυχοκοινωνικής και συνολικής κόπωσης ανά εβδομάδα. Για την αξιολόγηση της απόδοσης των τριών υποκλιμάκων mFIS, τα δεδομένα κανονικοποιήθηκαν στη μέγιστη τιμή της υποκλίμακας [(τιμή N/μέγιστη βαθμολογία της υποκλίμακας)]. Τα βέλη δείχνουν τις αξιολογήσεις, τα κάθετες γραμμές δείχνουν την αρχή και το τέλος της φάσης παρέμβασης.

3. Συζήτηση

3.1. Υπόθεση εργασίας και ερμηνεία

Η έρευνα αυτή είχε ως στόχο τη διερεύνηση του συνδυασμού νευροδιαμόρφωσης και γνωστικής αποκατάστασης στην θεραπεία ασθενών με ΠΣ. Γενικότερα, η μελέτη αυτή αποσκοπεί στην κατανόηση των πιθανών οφελών, των προκλήσεων και των μελλοντικών κατευθύνσεων αυτής της ολοκληρωμένης προσέγγισης, συμβάλλοντας τελικά στην εξέλιξη αποτελεσματικότερων και προσαρμοσμένων θεραπευτικών στρατηγικών για τα άτομα με ΠΣ. Η μελέτη κρίθηκε εφικτή και αποδεκτή από τους PwMS και τους θεραπευτές. Παρόλο που οι επιδόσεις ήταν μεταβλητές μεταξύ των τριών συμμετεχόντων, το γεγονός ότι δεν υπήρξαν εγκαταλείψεις είναι ιδιαίτερα ελπιδοφόρο, καθώς πρωτόκολλα πολυτροπικών και πολλαπλών ρυθμίσεων όπως αυτό, εμπεριέχουν τον παράγοντα "ευελιξία" που συχνά αποδεικνύεται απαραίτητος για την φροντίδα νέων ενηλίκων με διαφορετικές ανάγκες και υποχρεώσεις. Παρόλο που η κόπωση ακολούθησε ακανόνιστη και ετερογενή πορεία στους συμμετέχοντες, οι 2 στους 3 βρέθηκαν να ανταποκρίνονται κατά τη σύγκριση της αρχικής κατάστασης και του τέλους του προγράμματος. Αυτό που είναι εμφανές και στους τρεις είναι ότι οι διάφορες συνιστώσες της κόπωσης: η σωματική, η γνωστική και η ψυχοκοινωνική κινούνται σε αρμονία. Η βελτίωση των γνωστικών επιδόσεων των συμμετεχόντων αν συγκριθεί η επίδοση πριν και η επίδοση μετά την πολυτροπική παρέμβαση ενδεχομένως να οφείλεται στον συνδυασμό των δύο τύπων αποκατάστασης. Όπως ήταν αναμενόμενο, η νευροδιέγερση δεν επιδρά με συγκεκριμένο τρόπο στην κόπωση, ωστόσο ενισχύει την αποτελεσματικότητα της γνωστικής αποκατάστασης. Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία, χρειάζονται πολύ περισσότερες από 3 εβδομάδες για να έχουμε ικανοποιητικά και μόνιμα αποτελέσματα στη γνωστική αποκατάσταση με τη χρήση του λογισμικού RehaCom. Μπορούμε να υποθέσουμε ότι χάρη στη νευροδιαμόρφωση ήταν δυνατή υπέρβαση αυτού του ορίου καθιστώντας δυνατή τη σημαντική βελτίωση της απόδοσης που διατηρείται στις 3 εβδομάδες, αν και με μικρή απώλεια. Το πρωτόκολλο πολυτροπικής παρέμβασης ήταν επίσης απροσδόκητα αποτελεσματικό όσον αφορά τη σημαντική αλλαγή στις κινητικές επιδόσεις.



3.2 Περιορισμοί Έρευνας

Οι κύριοι περιορισμοί της παρούσας μελέτης αφορούσαν τον πειραματικό σχεδιασμό, την χρήση μιας εμπορικής συσκευής tDCS και την ενσωμάτωση κλιμάκων αυτοαναφοράς. Ο πειραματικός σχεδιασμός SCED έχει πλεονεκτήματα, αλλά και περιορισμούς που εμποδίζουν τη γενίκευση των αποτελεσμάτων, όπως το μικρό μέγεθος δείγματος και η ενδο- και δια- μεταβλητότητα. Επιπλέον, η χρήση της συσκευής tDCS της Platonwork δεν επέτρεψε την ακριβή εφαρμογή του Faremus με στόχο την αμφοτερόπλευρη διέγερση του S1 (Tecchio κ.ά., 2022). Τέλος, οι αυτοαναφερόμενες κλίμακες που χρησιμοποιήθηκαν επέτρεψαν την τροποποίηση των αποκρίσεων με βάση την κοινωνική επιθυμία, άλλους εξωτερικούς ή και απροσδιόριστους παράγοντες (Basch κ.ά., 2018).

4.Προτάσεις για μελλοντική έρευνα

Όσον αφορά την νευροτροποποίηση και την χρήση του tDCS, ενδεχομένως να ήταν θεμιτή η χρήση εξατομικευμένων τεχνικών τοποθέτησης ηλεκτροδίων στο κρανίο ή και η εφαρμογή διαφορετικών τύπων διέγερσης.

Όπως σημειώθηκε παραπάνω, η ακριβής τοποθέτηση των ηλεκτροδίων είναι καίριας σημασίας, καθώς όπως έχουν αποδείξει μελέτες μοντελοποίησης (Miranda κ.ά., 2006· Miranda κ.ά., 2009), η ανατομία του ατόμου έχει σημασία στην έγχυση και τη ροή του ρεύματος στο κρανίο. Έτσι, ενδέχεται στο μέλλον τα αποτελέσματα να είναι πιο ενθαρρυντικά ή και αρκετά διαφορετικά αν γίνει χρήση ενός άλλου τρόπου τοποθέτησης των ηλεκτροδίων, όπως για παράδειγμα με τη βοήθεια ενός λογισμικού νευροπλοήγησης, όπως το COMETS της MatLab (Jung κ.ά., 2013).

Εξαιρετικά σημαντική είναι η εξασφάλιση της σταθερής θέσης των ηλεκτροδίων κατά τη διάρκεια της διέγερσης. Τα ηλεκτρόδια μπορούν να στερεωθούν στο τριχωτό της κεφαλής χρησιμοποιώντας λαστιχένιες ταινίες, ελαστικό σωληνωτό δίχτυ ή σκουφάκια από νεοπρένιο, αν και προτείνονται τα τελευταία με ένα βέλκρο στο πιγούνι (Thair, 2017). Πρέπει να σημειωθεί ότι μία μελέτη υποστήριξε ότι ακόμη και μία κίνηση της τάξεως του 5% μπορεί να αλλάξει την ακρίβεια και την ένταση του ρεύματος που διοχετεύεται στον φλοιό (Woods κ.ά., 2015). Επομένως, μια πιο σχολαστική τοποθέτηση και στερέωση των ηλεκτροδίων μπορεί να επηρεάσει τα αποτελέσματα του tDCS.

Ένα ακόμη κύριο ερώτημα, αφορά την ιδανική διάρκεια μιας τέτοιας συνεδρίας, αφού γνωρίζουμε ότι αυτή μπορεί ακόμη και να επιδράσει στην πολικότητα, επιφέροντας αντίθετα αποτελέσματα Monte-Silva κ.ά., 2013· Batsikadze κ.ά., 2013). Έτσι, μια μελέτη νευροδιέγερσης που θα εμπεριέχει το ίδιο πρωτόκολλο διέγερσης, αλλά με διαφορετική διάρκεια (για παράδειγμα, 15 και 30 λεπτά), ενδεχομένως να έδινε χρήσιμες πληροφορίες. Ακόμη, αν ληφθεί υπόψη ότι η διεγερσιμότητα έχει νόημα μέχρι να επιστρέψουν τα επίπεδα διεγερσιμότητας στα φυσιολογικά (Nitsche & Paulus, 2001), ίσως θα ήταν χρήσιμη η παρακολούθησή τους κατά τη διάρκεια της διέγερσης.

Τέλος, σχετικά με την εμπειρία του χρήστη, θα ήταν ωφέλιμο να χορηγείται και ένα ερωτηματολόγιο που να αφορά τις αρνητικές εμπειρίες του χρήστη. Σε αυτό, ο ασθενής μπορεί να προσδιορίσει τις πρακτικές παραμέτρους που δυσκόλεψαν την εμπειρία του, τις πιθανές παρενέργειες που μπορεί να βίωσαν (πχ πονοκέφαλος) ή ακόμη και το άγχος που

μπορεί να τους προξένησε η χρήση μίας τέτοιας, καινούργιας, μεθόδου.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Achiron, A., & Barak, Y. (2003). Cognitive impairment in probable multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 74(4), 443–446. <https://doi.org/10.1136/jnnp.74.4.443>
- Achiron, A., Polliack, M., Rao, S. M., Barak, Y., Lavie, M., Appelboim, N., & Harel, Y. (2005). Cognitive patterns and progression in multiple sclerosis: Construction and validation of percentile curves. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 76(5), 744–749. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2004.045518>
- Adler, G., & Lembach, Y. (2015). Memory and selective attention in multiple sclerosis: Cross-sectional computer-based assessment in a large outpatient sample. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 265(5), 439–443. <https://doi.org/10.1007/s00406-015-0574-4>
- Alpua, M., Turkel, Y., Hn, G., Oguzturk, O., Dag, E., & Yoldas, T. K. (2017). Attention Deficit/Hyperactivity Disorder in Adults with Multiple Sclerosis. *International Journal of Mental Health & Psychiatry*, 03(03). <https://doi.org/10.4172/2471-4372.1000147>
- Amato, M. P., Langdon, D., Montalban, X., Benedict, R. H. B., DeLuca, J., Krupp, L. B., Thompson, A. J., & Comi, G. (2013). Treatment of cognitive impairment in multiple sclerosis: Position paper. *Journal of Neurology*, 260(6), 1452–1468. <https://doi.org/10.1007/s00415-012-6678-0>
- Amato, M. P., Ponziani, G., Rossi, F., Liedl, C. L., Stefanile, C., & Rossi, L. (2001). Quality of life in multiple sclerosis: The impact of depression, fatigue and disability. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 7(5), 340–344. <https://doi.org/10.1177/135245850100700511>
- Amato, M. P., Portaccio, E., Goretti, B., Zipoli, V., Iudice, A., Della Pina, D., Malentacchi, G., Sabatini, S., Annunziata, P., Falcini, M., Mazzoni, M., Mortilla, M., Fonda, C., De Stefano, N., & TuSCIMS Study Group. (2010). Relevance of cognitive deterioration in early relapsing-remitting MS: A 3-year follow-up study. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 16(12), 1474–1482. <https://doi.org/10.1177/1352458510380089>
- Amato, M. P., Zipoli, V., & Portaccio, E. (2006). Multiple sclerosis-related cognitive changes: A review of cross-sectional and longitudinal studies. *Journal of the Neurological Sciences*, 245(1–2), 41–46. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2005.08.019>
- Arnett, P. A., & Strober, L. B. (2011). Cognitive and neurobehavioral features in multiple sclerosis. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 11(3), 411–424. <https://doi.org/10.1586/ern.11.12>
- Arnett, P. A., Barwick, F. H., & Beeney, J. E. (2008). Depression in multiple sclerosis: Review and theoretical proposal. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 14(5), 691–724. <https://doi.org/10.1017/S1355617708081174>

- Arnett, P. A., Higginson, C. I., & Randolph, J. J. (2001). Depression in multiple sclerosis: Relationship to planning ability. *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS*, 7(6), 665–674. <https://doi.org/10.1017/s1355617701766027>
- Ayache, S. S., & Chalah, M. A. (2017). Fatigue in multiple sclerosis – Insights into evaluation and management. *Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology*, 47(2), 139–171. <https://doi.org/10.1016/j.neucli.2017.02.004>
- Ayache, S. S., & Chalah, M. A. (2019). Fatigue and Affective Manifestations in Multiple Sclerosis—A Cluster Approach. *Brain Sciences*, 10(1), 10. <https://doi.org/10.3390/brainsci10010010>
- Ayache, S. S., Palm, U., Chalah, M. A., Al-Ani, T., Brignol, A., Abdellaoui, M., Dimitri, D., Sorel, M., Créange, A., & Lefaucheur, J.-P. (2016). Prefrontal tDCS Decreases Pain in Patients with Multiple Sclerosis. *Frontiers in Neuroscience*, 10. <https://doi.org/10.3389/fnins.2016.00147>
- Ayache, S. S., Serratrice, N., Abi Lahoud, G. N., & Chalah, M. A. (2022). Fatigue in Multiple Sclerosis: A Review of the Exploratory and Therapeutic Potential of Non-Invasive Brain Stimulation. *Frontiers in Neurology*, 13, 813965. <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.813965>
- Bagert, B., Camplair, P., & Bourdette, D. (2002). Cognitive Dysfunction in Multiple Sclerosis: Natural History, Pathophysiology and Management. *CNS Drugs*, 16(7), 445–455. <https://doi.org/10.2165/00023210-200216070-00002>
- Barkhof, F. (2002). The clinico-radiological paradox in multiple sclerosis revisited. *Current Opinion in Neurology*, 15(3), 239–245. <https://doi.org/10.1097/00019052-200206000-00003>
- Basch, E., Barbera, L., Kerrigan, C. L., & Velikova, G. (2018). Implementation of Patient-Reported Outcomes in Routine Medical Care. *American Society of Clinical Oncology Educational Book*, 38, 122–134. https://doi.org/10.1200/EDBK_200383
- Batsikadze, G., Moliadze, V., Paulus, W., Kuo, M.-F., & Nitsche, M. A. (2013). Partially non-linear stimulation intensity-dependent effects of direct current stimulation on motor cortex excitability in humans. *The Journal of Physiology*, 591(7), 1987–2000. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2012.249730>
- Baudewig, J., Nitsche, M. A., Paulus, W., & Frahm, J. (2001). Regional modulation of BOLD MRI responses to human sensorimotor activation by transcranial direct current stimulation. *Magnetic Resonance in Medicine*, 45(2), 196–201. [https://doi.org/10.1002/1522-2594\(200102\)45:2<196::AID-MRM1026>3.0.CO;2-1](https://doi.org/10.1002/1522-2594(200102)45:2<196::AID-MRM1026>3.0.CO;2-1)
- Benedict, R. H. B., Amato, M. P., DeLuca, J., & Geurts, J. J. G. (2020). Cognitive impairment in multiple sclerosis: Clinical management, MRI, and therapeutic avenues. *The Lancet. Neurology*, 19(10), 860–871. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30277-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30277-5)

- Benedict, R. H. B., Cookfair, D., Gavett, R., Gunther, M., Munschauer, F., Garg, N., & Weinstock-Guttman, B. (2006). Validity of the minimal assessment of cognitive function in multiple sclerosis (MACFIMS). *Journal of the International Neuropsychological Society*, 12(04). <https://doi.org/10.1017/S1355617706060723>
- Benedict, R. H. B., DeLuca, J., Enzinger, C., Geurts, J. J. G., Krupp, L. B., & Rao, S. M. (2017). Neuropsychology of Multiple Sclerosis: Looking Back and Moving Forward. *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS*, 23(9–10), 832–842. <https://doi.org/10.1017/S1355617717000959>
- Benedict, R. H. B., Schretlen, D., Groninger, L., Dobraski, M., & Shpritz, B. (1996). Revision of the Brief Visuospatial Memory Test: Studies of normal performance, reliability, and validity. *Psychological Assessment*, 8(2), 145–153. <https://doi.org/10.1037/1040-3590.8.2.145>
- Benedict, R. H. B., Weinstock-Guttman, B., Fishman, I., Sharma, J., Tjoa, C. W., & Bakshi, R. (2004). Prediction of Neuropsychological Impairment in Multiple Sclerosis: Comparison of Conventional Magnetic Resonance Imaging Measures of Atrophy and Lesion Burden. *Archives of Neurology*, 61(2), 226. <https://doi.org/10.1001/archneur.61.2.226>
- Benedict, R. H., Amato, M. P., Boringa, J., Brochet, B., Foley, F., Fredrikson, S., Hamalainen, P., Hartung, H., Krupp, L., Penner, I., Reder, A. T., & Langdon, D. (2012). Brief International Cognitive Assessment for MS (BICAMS): International standards for validation. *BMC Neurology*, 12(1), 55. <https://doi.org/10.1186/1471-2377-12-55>
- Benedict, R. H., Morrow, S., Rodgers, J., Hojnacki, D., Bucello, M. A., Zivadinov, R., & Weinstock-Guttman, B. (2014). Characterizing cognitive function during relapse in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 20(13), 1745–1752. <https://doi.org/10.1177/1352458514533229>
- Benedict, R. H., Munschauer, F., Linn, R., Miller, C., Murphy, E., Foley, F., & Jacobs, L. (2003). Screening for multiple sclerosis cognitive impairment using a self-administered 15-item questionnaire. *Multiple Sclerosis Journal*, 9(1), 95–101. <https://doi.org/10.1191/1352458503ms861oa>
- Benwell, C. S. Y., Learmonth, G., Miniussi, C., Harvey, M., & Thut, G. (2015). Non-linear effects of transcranial direct current stimulation as a function of individual baseline performance: Evidence from biparietal tDCS influence on lateralized attention bias. *Cortex*, 69, 152–165. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2015.05.007>
- Bergendal, G., Fredrikson, S., & Almkvist, O. (2007). Selective decline in information processing in subgroups of multiple sclerosis: An 8-year longitudinal study. *European Neurology*, 57(4), 193–202. <https://doi.org/10.1159/000099158>

- Berrigan, L. I., Fisk, J. D., Patten, S. B., Tremlett, H., Wolfson, C., Warren, S., Fiest, K. M., McKay, K. A., Marrie, R. A., For the CIHR Team in the Epidemiology and Impact of Comorbidity on Multiple Sclerosis (ECoMS), CIHR Team in the Epidemiology and Impact of Comorbidity on Multiple Sclerosis (ECoMS), Marrie, R. A., Fisk, J. D., Warren, S., Wolfson, C., Tremlett, H., Blanchard, J., Elliott, L., Yu, B. N., ... Jette, N. (2016). Health-related quality of life in multiple sclerosis: Direct and indirect effects of comorbidity. *Neurology*, 86(15), 1417–1424. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002564>
- Bikson, M., Datta, A., & Elwassif, M. (2009). Establishing safety limits for transcranial direct current stimulation. *Clinical Neurophysiology*, 120(6), 1033–1034. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2009.03.018>
- Bikson, M., Inoue, M., Akiyama, H., Deans, J. K., Fox, J. E., Miyakawa, H., & Jefferys, J. G. R. (2004). Effects of uniform extracellular DC electric fields on excitability in rat hippocampal slices *in vitro*. *The Journal of Physiology*, 557(1), 175–190. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2003.055772>
- Birnbaum, G. (2010). Current and future treatments for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Current Opinion in Drug Discovery & Development*, 13(2), 214–225.
- Bobholz, J. A., & Rao, S. M. (2003). Cognitive dysfunction in multiple sclerosis: A review of recent developments. *Current Opinion in Neurology*, 16(3), 283–288. <https://doi.org/10.1097/01.wco.0000073928.19076.84>
- Bonnet, M. C., Allard, M., Dilharreguy, B., Deloire, M., Petry, K. G., & Brochet, B. (2010). Cognitive compensation failure in multiple sclerosis. *Neurology*, 75(14), 1241–1248. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181f612e3>
- Bora, E., Özakbaş, S., Velakoulis, D., & Walterfang, M. (2016). Social Cognition in Multiple Sclerosis: A Meta-Analysis. *Neuropsychology Review*, 26(2), 160–172. <https://doi.org/10.1007/s11065-016-9320-6>
- Braley, T. J., & Chervin, R. D. (2010). Fatigue in multiple sclerosis: Mechanisms, evaluation, and treatment. *Sleep*, 33(8), 1061–1067. <https://doi.org/10.1093/sleep/33.8.1061>
- Brenner, P., & Piehl, F. (2016). Fatigue and depression in multiple sclerosis: Pharmacological and non-pharmacological interventions. *Acta Neurologica Scandinavica*, 134, 47–54. <https://doi.org/10.1111/ane.12648>
- Broch, L., Flemmen, H. Ø., Simonsen, C. S., Berg-Hansen, P., Ormstad, H., Brunborg, C., & Celius, E. G. (2022). Fatigue in multiple sclerosis is associated with socioeconomic factors. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 64, 103955. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2022.103955>
- Brochet, B., & Ruet, A. (2019). Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis With Regards to Disease Duration and Clinical Phenotypes. *Frontiers in Neurology*, 10, 261.

<https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00261>

Brownlee, W. J., Hardy, T. A., Fazekas, F., & Miller, D. H. (2017). Diagnosis of multiple sclerosis: Progress and challenges. *Lancet (London, England)*, 389(10076), 1336–1346.

[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30959-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30959-X)

Bruce, J. M., Hancock, L. M., Arnett, P., & Lynch, S. (2010). Treatment adherence in multiple sclerosis: Association with emotional status, personality, and cognition. *Journal of Behavioral Medicine*, 33(3), 219–227. <https://doi.org/10.1007/s10865-010-9247-y>

Brunoni, A. R., Ferrucci, R., Bortolomasi, M., Scelzo, E., Boggio, P. S., Fregni, F., Dell’Osso, B., Giacopuzzi, M., Altamura, A. C., & Priori, A. (2013). Interactions between transcranial direct current stimulation (tDCS) and pharmacological interventions in the Major Depressive Episode: Findings from a naturalistic study. *European Psychiatry*, 28(6), 356–361.

<https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2012.09.001>

Brunoni, A. R., Nitsche, M. A., Bolognini, N., Bikson, M., Wagner, T., Merabet, L., Edwards, D. J., Valero-Cabre, A., Rotenberg, A., Pascual-Leone, A., Ferrucci, R., Priori, A., Boggio, P. S., & Fregni, F. (2012). Clinical research with transcranial direct current stimulation (tDCS): Challenges and future directions. *Brain Stimulation*, 5(3), 175–195. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2011.03.002>

Calabrese, M., Rinaldi, F., Grossi, P., Mattisi, I., Bernardi, V., Favaretto, A., Perini, P., & Gallo, P. (2010). Basal ganglia and frontal/parietal cortical atrophy is associated with fatigue in relapsing—Remitting multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, 16(10), 1220–1228.

<https://doi.org/10.1177/1352458510376405>

Calabrese, P. (2006). Neuropsychology of multiple sclerosis: An overview. *Journal of Neurology*, 253(S1), i10–i15. <https://doi.org/10.1007/s00415-006-1103-1>

Calabrese, P., & Penner, I. K. (2007). Cognitive dysfunctions in multiple sclerosis—A ‘multiple disconnection syndrome’? *Journal of Neurology*, 254 Suppl 2, II18–21.

<https://doi.org/10.1007/s00415-007-2006-5>

Cancelli, A., Cottone, C., Giordani, A., Migliore, S., Lupoi, D., Porcaro, C., Mirabella, M., Rossini, P. M., Filippi, M. M., & Tecchio, F. (2018). Personalized, bilateral whole-body somatosensory cortex stimulation to relieve fatigue in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, 24(10), 1366–1374. <https://doi.org/10.1177/1352458517720528>

Carone, D. A., Benedict, R. H. B., Munschauer, F. E., Fishman, I., & Weinstock-Guttman, B. (2005). Interpreting patient/informant discrepancies of reported cognitive symptoms in MS. *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS*, 11(5), 574–583.

<https://doi.org/10.1017/S135561770505068X>

Cerezo García, M., Martín Plasencia, P., & Aladro Benito, Y. (2015). Alteration profile of executive

- functions in multiple sclerosis. *Acta Neurologica Scandinavica*, 131(5), 313–320. <https://doi.org/10.1111/ane.12345>
- Chalah, M. A., & Ayache, S. S. (2018). Is there a link between inflammation and fatigue in multiple sclerosis? *Journal of Inflammation Research*, Volume 11, 253–264. <https://doi.org/10.2147/JIR.S167199>
- Chalah, M. A., Lefaucheur, J.-P., & Ayache, S. S. (2017). Long-term effects of tDCS on fatigue, mood and cognition in multiple sclerosis. *Clinical Neurophysiology*, 128(11), 2179–2180. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2017.08.004>
- Chalah, M. A., Riachi, N., Ahdab, R., Créange, A., Lefaucheur, J.-P., & Ayache, S. S. (2015). Fatigue in Multiple Sclerosis: Neural Correlates and the Role of Non-Invasive Brain Stimulation. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 9, 460. <https://doi.org/10.3389/fncel.2015.00460>
- Chalah, M., & Ayache, S. (2019). Noninvasive Brain Stimulation and Psychotherapy in Anxiety and Depressive Disorders: A Viewpoint. *Brain Sciences*, 9(4), 82. <https://doi.org/10.3390/brainsci9040082>
- Charcot, JM (1877). Lectures on the Diseases of the Nervous System. London: New Sydenham Society
- Charvet, L. E., Dobbs, B., Shaw, M. T., Bikson, M., Datta, A., & Krupp, L. B. (2018). Remotely supervised transcranial direct current stimulation for the treatment of fatigue in multiple sclerosis: Results from a randomized, sham-controlled trial. *Multiple Sclerosis Journal*, 24(13), 1760–1769. <https://doi.org/10.1177/1352458517732842>
- Charvet, L., Shaw, M., Dobbs, B., Frontario, A., Sherman, K., Bikson, M., Datta, A., Krupp, L., Zeinapour, E., & Kasschau, M. (2018). Remotely Supervised Transcranial Direct Current Stimulation Increases the Benefit of At-Home Cognitive Training in Multiple Sclerosis. *Neuromodulation: Technology at the Neural Interface*, 21(4), 383–389. <https://doi.org/10.1111/ner.12583>
- Chaudhuri, A., & Behan, P. O. (2000). Fatigue and basal ganglia. *Journal of the Neurological Sciences*, 179(S 1-2), 34–42. [https://doi.org/10.1016/s0022-510x\(00\)00411-1](https://doi.org/10.1016/s0022-510x(00)00411-1)
- Chaudhuri, A., & Behan, P. O. (2004). Fatigue in neurological disorders. *Lancet (London, England)*, 363(9413), 978–988. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)15794-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)15794-2)
- Chiaravalloti, N. D., & DeLuca, J. (2008). Cognitive impairment in multiple sclerosis. *The Lancet Neurology*, 7(12), 1139–1151. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(08\)70259-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(08)70259-X)
- Clark, V. P., Coffman, B. A., Trumbo, M. C., & Gasparovic, C. (2011). Transcranial direct current stimulation (tDCS) produces localized and specific alterations in neurochemistry: A 1H magnetic resonance spectroscopy study. *Neuroscience Letters*, 500(1), 67–71.

<https://doi.org/10.1016/j.neulet.2011.05.244>

Clayton, A. M., Howard, J., Dobbs, B., Shaw, M. T., & Charvet, L. E. (2018). Remotely Supervised Transcranial Direct Current Stimulation After ECT Improves Mood and Cognition in a Patient With Multiple Sclerosis: A Case Study. *The Journal of ECT*, 34(1), e15–e15.

<https://doi.org/10.1097/YCT.0000000000000474>

Cohen, J. A., Fischer, J. S., Bolibrush, D. M., Jak, A. J., Kniker, J. E., Mertz, L. A., Skaramagas, T. T., & Cutter, G. R. (2000). Intrarater and interrater reliability of the MS functional composite outcome measure. *Neurology*, 54(4), 802–806. <https://doi.org/10.1212/WNL.54.4.802>

Colosimo, C., Millefiorini, E., Grasso, M. G., Vinci, F., Fiorelli, M., Koudriavtseva, T., & Pozzilli, C. (2009). Fatigue in MS is associated with specific clinical features. *Acta Neurologica Scandinavica*, 92(5), 353–355. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.1995.tb00145.x>

Compston, A., & Coles, A. (2008). Multiple sclerosis. *The Lancet*, 372(9648), 1502–1517. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)61620-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61620-7)

Confavreux, C., & Vukusic, S. (2006). Natural history of multiple sclerosis: A unifying concept. *Brain*, 129(3), 606–616. <https://doi.org/10.1093/brain/awl007>

Confavreux, C., Vukusic, S., Moreau, T., & Adeleine, P. (2000). Relapses and progression of disability in multiple sclerosis. *The New England Journal of Medicine*, 343(20), 1430–1438. <https://doi.org/10.1056/NEJM200011163432001>

Cook, K. F., Bamer, A. M., Roddey, T. S., Kraft, G. H., Kim, J., & Amtmann, D. (2013). Multiple Sclerosis and Fatigue. *Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of North America*, 24(4), 653–661. <https://doi.org/10.1016/j.pmr.2013.06.006>

Costa, B. K. da, & Sato, D. K. (2016). Time to target brain atrophy and neurodegeneration in multiple sclerosis. *Arquivos De Neuro-Psiquiatria*, 74(3), 181–182. <https://doi.org/10.1590/0004-282X20160028>

Costa, S. L., Genova, H. M., DeLuca, J., & Chiaravalloti, N. D. (2017). Information processing speed in multiple sclerosis: Past, present, and future. *Multiple Sclerosis Journal*, 23(6), 772–789. <https://doi.org/10.1177/1352458516645869>

Cotter, J., Firth, J., Enzinger, C., Kontopantelis, E., Yung, A. R., Elliott, R., & Drake, R. J. (2016). Social cognition in multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Neurology*, 87(16), 1727–1736. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003236>

Courtney, A. M., Castro-Borrero, W., Davis, S. L., Frohman, T. C., & Frohman, E. M. (2011). Functional treatments in multiple sclerosis. *Current Opinion in Neurology*, 24(3), 250–254. <https://doi.org/10.1097/WCO.0b013e328346055a>

Cuypers, K., Leenus, D. J. F., Van Wijmeersch, B., Thijs, H., Levin, O., Swinnen, S. P., & Meesen,

- R. L. J. (2013). Anodal tDCS increases corticospinal output and projection strength in multiple sclerosis. *Neuroscience Letters*, 554, 151–155. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2013.09.004>
- D’Amico, E., Leone, C., Hayretin, T., & Patti, F. (2016). Can we define a rehabilitation strategy for cognitive impairment in progressive multiple sclerosis? A critical appraisal. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 22(5), 581–589. <https://doi.org/10.1177/1352458516632066>
- Daams, M., Steenwijk, M. D., Schoonheim, M. M., Wattjes, M. P., Balk, L. J., Tewarie, P. K., Killestein, J., Uitdehaag, B. M. J., Geurts, J. J. G., & Barkhof, F. (2016). Multi-parametric structural magnetic resonance imaging in relation to cognitive dysfunction in long-standing multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 22(5), 608–619. <https://doi.org/10.1177/1352458515596598>
- Dagenais, E., Rouleau, I., Tremblay, A., Demers, M., Roger, É., Jobin, C., & Duquette, P. (2016). Role of executive functions in prospective memory in multiple sclerosis: Impact of the strength of cue-action association. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 38(1), 127–140. <https://doi.org/10.1080/13803395.2015.1091063>
- Dantzer, R., Heijnen, C. J., Kavelaars, A., Laye, S., & Capuron, L. (2014). The neuroimmune basis of fatigue. *Trends in Neurosciences*, 37(1), 39–46. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2013.10.003>
- Datta, A., Baker, J. M., Bikson, M., & Fridriksson, J. (2011). Individualized model predicts brain current flow during transcranial direct-current stimulation treatment in responsive stroke patient. *Brain Stimulation*, 4(3), 169–174. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2010.11.001>
- Dawes, P., Reeves, D., Yeung, W. K., Holland, F., Charalambous, A. P., Côté, M., David, R., Helmer, C., Laforce, R., Martins, R. N., Politis, A., Pye, A., Russell, G., Sheikh, S., Sirois, M., Sohrabi, H. R., Thodi, C., Gallant, K., Nasreddine, Z., & Leroi, I. (2023). Development and validation of the Montreal cognitive assessment for people with hearing impairment (MoCA-H). *Journal of the American Geriatrics Society*, jgs.18241. <https://doi.org/10.1111/jgs.18241>
- De Sonneville, L. M. J., Boringa, J. B., Reuling, I. E. W., Lazeron, R. H. C., Adèr, H. J., & Polman, C. H. (2002). Information processing characteristics in subtypes of multiple sclerosis. *Neuropsychologia*, 40(11), 1751–1765. [https://doi.org/10.1016/s0028-3932\(02\)00041-6](https://doi.org/10.1016/s0028-3932(02)00041-6)
- De Stefano, N., Airas, L., Grigoriadis, N., Mattle, H. P., O’Riordan, J., Oreja-Guevara, C., Sellebjerg, F., Stankoff, B., Walczak, A., Wiendl, H., & Kieseier, B. C. (2014). Clinical Relevance of Brain Volume Measures in Multiple Sclerosis. *CNS Drugs*, 28(2), 147–156. <https://doi.org/10.1007/s40263-014-0140-z>
- Dell’Acqua, M. L., Landi, D., Zito, G., Zappasodi, F., Lupoi, D., Rossini, P. M., Filippi, M. M., & Tecchio, F. (2010). Thalamocortical sensorimotor circuit in multiple sclerosis: An integrated structural and electrophysiological assessment. *Human Brain Mapping*, 31(10), 1588–1600.

<https://doi.org/10.1002/hbm.20961>

DeLuca, G. C., Yates, R. L., Beale, H., & Morrow, S. A. (2015). Cognitive impairment in multiple sclerosis: Clinical, radiologic and pathologic insights. *Brain Pathology (Zurich, Switzerland)*, 25(1), 79–98. <https://doi.org/10.1111/bpa.12220>

DeLuca, J., & Nocentini, U. (2011). Neuropsychological, medical and rehabilitative management of persons with multiple sclerosis. *NeuroRehabilitation*, 29(3), 197–219. <https://doi.org/10.3233/NRE-2011-0695>

DeLuca, J., Chelune, G. J., Tulskey, D. S., Lengenfelder, J., & Chiaravalloti, N. D. (2004). Is Speed of Processing or Working Memory the Primary Information Processing Deficit in Multiple Sclerosis? *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 26(4), 550–562. <https://doi.org/10.1080/13803390490496641>

DeLuca, J., Chelune, G. J., Tulskey, D. S., Lengenfelder, J., & Chiaravalloti, N. D. (2004). Is Speed of Processing or Working Memory the Primary Information Processing Deficit in Multiple Sclerosis? *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 26(4), 550–562. <https://doi.org/10.1080/13803390490496641>

DeLuca, J., Genova, H. M., Hillary, F. G., & Wylie, G. (2008). Neural correlates of cognitive fatigue in multiple sclerosis using functional MRI. *Journal of the Neurological Sciences*, 270(1–2), 28–39. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2008.01.018>

Dendrou, C. A., Fugger, L., & Friese, M. A. (2015). Immunopathology of multiple sclerosis. *Nature Reviews Immunology*, 15(9), 545–558. <https://doi.org/10.1038/nri3871>

Denney, D. R., Lynch, S. G., Parmenter, B. A., & Horne, N. (2004). Cognitive impairment in relapsing and primary progressive multiple sclerosis: Mostly a matter of speed. *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS*, 10(7), 948–956. <https://doi.org/10.1017/s1355617704107030>

Denney, D. R., Sworowski, L. A., & Lynch, S. G. (2005). Cognitive impairment in three subtypes of multiple sclerosis. *Archives of Clinical Neuropsychology: The Official Journal of the National Academy of Neuropsychologists*, 20(8), 967–981. <https://doi.org/10.1016/j.acn.2005.04.012>

Devonshire, V., Lapierre, Y., Macdonell, R., Ramo-Tello, C., Patti, F., Fontoura, P., Suchet, L., Hyde, R., Balla, I., Frohman, E. M., Kieseier, B. C., & GAP Study Group. (2011). The Global Adherence Project (GAP): A multicenter observational study on adherence to disease-modifying therapies in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *European Journal of Neurology*, 18(1), 69–77. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2010.03110.x>

Di Lazzaro, V., Manganelli, F., Dileone, M., Notturmo, F., Esposito, M., Capasso, M., Dubbioso, R., Pace, M., Ranieri, F., Minicuci, G., Santoro, L., & Uncini, A. (2012). The effects of prolonged

cathodal direct current stimulation on the excitatory and inhibitory circuits of the ipsilateral and contralateral motor cortex. *Journal of Neural Transmission*, 119(12), 1499–1506. <https://doi.org/10.1007/s00702-012-0845-4>

Dineen, R. A., Vilisaar, J., Hlinka, J., Bradshaw, C. M., Morgan, P. S., Constantinescu, C. S., & Auer, D. P. (2009). Disconnection as a mechanism for cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Brain: A Journal of Neurology*, 132(Pt 1), 239–249. <https://doi.org/10.1093/brain/awn275>

Disanto, G., M. Morahan, J., & V. Ramagopalan, S. (2012). Multiple Sclerosis: Risk Factors and their Interactions. *CNS & Neurological Disorders - Drug Targets*, 11(5), 545–555. <https://doi.org/10.2174/187152712801661266>

Drew, M., Tippet, L. J., Starkey, N. J., & Isler, R. B. (2008). Executive dysfunction and cognitive impairment in a large community-based sample with Multiple Sclerosis from New Zealand: A descriptive study. *Archives of Clinical Neuropsychology: The Official Journal of the National Academy of Neuropsychologists*, 23(1), 1–19. <https://doi.org/10.1016/j.acn.2007.09.005>

Drieskens, S., Van Oyen, H., Demarest, S., Van Der Heyden, J., Gisle, L., & Tafforeau, J. (2010). Multiple risk behaviour: Increasing socio-economic gap over time? *The European Journal of Public Health*, 20(6), 634–639. <https://doi.org/10.1093/eurpub/ckp185>

Dulau, C., Deloire, M., Diaz, H., Saubusse, A., Charre-Morin, J., Prouteau, A., & Brochet, B. (2017). Social cognition according to cognitive impairment in different clinical phenotypes of multiple sclerosis. *Journal of Neurology*, 264(4), 740–748. <https://doi.org/10.1007/s00415-017-8417-z>

Dutta, R., & Trapp, B. D. (2011). Mechanisms of neuronal dysfunction and degeneration in multiple sclerosis. *Progress in Neurobiology*, 93(1), 1–12. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2010.09.005>

Eichler, S. A. (2008). E-I balance and human diseases – from molecules to networking. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 1. <https://doi.org/10.3389/neuro.02.002.2008>

Elyamany, O., Leicht, G., Herrmann, C. S., & Mulert, C. (2021). Transcranial alternating current stimulation (tACS): From basic mechanisms towards first applications in psychiatry. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 271(1), 135–156. <https://doi.org/10.1007/s00406-020-01209-9>

Engström, M., Flensner, G., Landtblom, A.-M., Ek, A.-C., & Karlsson, T. (2013). Thalamo-striato-cortical determinants to fatigue in multiple sclerosis. *Brain and Behavior*, 3(6), 715–728. <https://doi.org/10.1002/brb3.181>

Esfandiari, F., Ghazaiean, M., Darvishi-Khezri, H., & Baghbanian, S. M. (2023). Relationship between medical history and multiple sclerosis: A-case-control study. *Medicine*, 102(23), e33906. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000033906>

Ferrucci, R., Vergari, M., Cogiamanian, F., Bocci, T., Ciocca, M., Tomasini, E., De Riz, M., Scarpini, E., & Priori, A. (2014). Transcranial direct current stimulation (tDCS) for fatigue in multiple sclerosis. *NeuroRehabilitation*, 34(1), 121–127. <https://doi.org/10.3233/NRE-131019>

Feuillet, L., Reuter, F., Audoin, B., Malikova, I., Barrau, K., Cherif, A. A., & Pelletier, J. (2007). Early cognitive impairment in patients with clinically isolated syndrome suggestive of multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, 13(1), 124–127. <https://doi.org/10.1177/1352458506071196>

Feys, P., Lamers, I., Francis, G., Benedict, R., Phillips, G., LaRocca, N., Hudson, L. D., Rudick, R., & Multiple Sclerosis Outcome Assessments Consortium. (2017). The Nine-Hole Peg Test as a manual dexterity performance measure for multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 23(5), 711–720. <https://doi.org/10.1177/1352458517690824>

Filippi, M., Riccitelli, G., Mattioli, F., Capra, R., Stampatori, C., Pagani, E., Valsasina, P., Copetti, M., Falini, A., Comi, G., & Rocca, M. A. (2012). Multiple Sclerosis: Effects of Cognitive Rehabilitation on Structural and Functional MR Imaging Measures—An Explorative Study. *Radiology*, 262(3), 932–940. <https://doi.org/10.1148/radiol.11111299>

Filmer, H. L., Dux, P. E., & Mattingley, J. B. (2014). Applications of transcranial direct current stimulation for understanding brain function. *Trends in Neurosciences*, 37(12), 742–753. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2014.08.003>

Fischer, J. S. (2001). Cognitive impairments in multiple sclerosis. In *Handbook of multiple sclerosis* (pp. 250-273). CRC Press.

Flachenecker, P., Kümpfel, T., Kallmann, B., Gottschalk, M., Grauer, O., Rieckmann, P., Trenkwalder, C., & Toyka, K. V. (2002). Fatigue in multiple sclerosis: A comparison of different rating scales and correlation to clinical parameters. *Multiple Sclerosis Journal*, 8(6), 523–526. <https://doi.org/10.1191/1352458502ms839oa>

Fleming, S. M., Dolan, R. J., & Frith, C. D. (2012). Metacognition: Computation, biology and function. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 367(1594), 1280–1286. <https://doi.org/10.1098/rstb.2012.0021>

Floyer-Lea, A., Wylezinska, M., Kincses, T., & Matthews, P. M. (2006). Rapid modulation of GABA concentration in human sensorimotor cortex during motor learning. *Journal of Neurophysiology*, 95(3), 1639–1644. <https://doi.org/10.1152/jn.00346.2005>

Fraser, C., & Stark, S. (2003). Cognitive symptoms and correlates of physical disability in individuals with multiple sclerosis. *The Journal of Neuroscience Nursing: Journal of the American Association of Neuroscience Nurses*, 35(6), 314–320. <https://doi.org/10.1097/01376517-200312000-00005>

Fregni, F., Boggio, P. S., Lima, M. C., Ferreira, M. J. L., Wagner, T., Rigonatti, S. P., Castro, A. W.,

- Souza, D. R., Riberto, M., Freedman, S. D., Nitsche, M. A., & Pascual-Leone, A. (2006). A sham-controlled, phase II trial of transcranial direct current stimulation for the treatment of central pain in traumatic spinal cord injury. *Pain*, 122(1–2), 197–209. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2006.02.023>
- Fregni, F., El-Hagrassy, M. M., Pacheco-Barrios, K., Carvalho, S., Leite, J., Simis, M., Brunelin, J., Nakamura-Palacios, E. M., Marangolo, P., Venkatasubramanian, G., San-Juan, D., Caumo, W., Bikson, M., Brunoni, A. R., & Neuromodulation Center Working Group. (2021). Evidence-Based Guidelines and Secondary Meta-Analysis for the Use of Transcranial Direct Current Stimulation in Neurological and Psychiatric Disorders. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, 24(4), 256–313. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyaa051>
- Frith, C. D., & Frith, U. (2012). Mechanisms of social cognition. *Annual Review of Psychology*, 63, 287–313. <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-120710-100449>
- Frith, C., & Frith, U. (2005). Theory of mind. *Current Biology: CB*, 15(17), R644–646. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2005.08.041>
- Fymat A. L., Multiple sclerosis: I. Symptomatology and etiology, *Journal of Neurology and Psychology Research* 4(2):1-46 (20 May 2023)
- Gandevia, S. C. (2001). Spinal and supraspinal factors in human muscle fatigue. *Physiological Reviews*, 81(4), 1725–1789. <https://doi.org/10.1152/physrev.2001.81.4.1725>
- Gaudino, E. A., Chiaravalloti, N. D., DeLuca, J., & Diamond, B. J. (2001). A comparison of memory performance in relapsing-remitting, primary progressive and secondary progressive, multiple sclerosis. *Neuropsychiatry, Neuropsychology, and Behavioral Neurology*, 14(1), 32–44.
- Gelfand, J. M. (2014). Multiple sclerosis. Στο *Handbook of Clinical Neurology* (τ. 122, σσ. 269–290). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-52001-2.00011-X>
- Genova, H. M., Rajagopalan, V., DeLuca, J., Das, A., Binder, A., Arjunan, A., Chiaravalloti, N., & Wylie, G. (2013). Examination of Cognitive Fatigue in Multiple Sclerosis using Functional Magnetic Resonance Imaging and Diffusion Tensor Imaging. *PLoS ONE*, 8(11), e78811. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0078811>
- Ghasemi, N., Razavi, S., & Nikzad, E. (2017). Multiple Sclerosis: Pathogenesis, Symptoms, Diagnoses and Cell-Based Therapy. *Cell Journal*, 19(1), 1–10. <https://doi.org/10.22074/cellj.2016.4867>
- Gil-González, I., Martín-Rodríguez, A., Conrad, R., & Pérez-San-Gregorio, M. Á. (2020). Quality of life in adults with multiple sclerosis: A systematic review. *BMJ Open*, 10(11), e041249. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-041249>
- Glanz, B. I., Healy, B. C., Rintell, D. J., Jaffin, S. K., Bakshi, R., & Weiner, H. L. (2010). The

association between cognitive impairment and quality of life in patients with early multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences*, 290(1–2), 75–79. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2009.11.004>

Glanz, B., Holland, C., Gauthier, S., Amunwa, E., Liptak, Z., Houtchens, M., Sperling, R., Khoury, S., Guttmann, C., & Weiner, H. (2007). Cognitive dysfunction in patients with clinically isolated syndromes or newly diagnosed multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, 13(8), 1004–1010. <https://doi.org/10.1177/1352458507077943>

Göksel Karatepe, A., Kaya, T., Günaydn, R., Demirhan, A., Ce, P., & Gedizlioğlu, M. (2011). Quality of life in patients with multiple sclerosis: The impact of depression, fatigue, and disability. *International Journal of Rehabilitation Research. Internationale Zeitschrift Fur Rehabilitationsforschung. Revue Internationale De Recherches De Readaptation*, 34(4), 290–298. <https://doi.org/10.1097/MRR.0b013e32834ad479>

González Torre, J. A., Cruz-Gómez, Á. J., Belenguer, A., Sanchis-Segura, C., Ávila, C., & Forn, C. (2017). Hippocampal dysfunction is associated with memory impairment in multiple sclerosis: A volumetric and functional connectivity study. *Multiple Sclerosis Journal*, 23(14), 1854–1863. <https://doi.org/10.1177/1352458516688349>

Goodwin, S. J. (2016). Multiple sclerosis: Integration of modeling with biology, clinical and imaging measures to provide better monitoring of disease progression and prediction of outcome. *Neural Regeneration Research*, 11(12), 1900–1903. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.195274>

Goverover, Y., & DeLuca, J. (2015). Actual reality: Using the Internet to assess everyday functioning after traumatic brain injury. *Brain Injury*, 29(6), 715–721. <https://doi.org/10.3109/02699052.2015.1004744>

Grzegorski, T., & Losy, J. (2017). Cognitive impairment in multiple sclerosis – a review of current knowledge and recent research. *Reviews in the Neurosciences*, 28(8), 845–860. <https://doi.org/10.1515/revneuro-2017-0011>

Gunn, H. J., Newell, P., Haas, B., Marsden, J. F., & Freeman, J. A. (2013). Identification of Risk Factors for Falls in Multiple Sclerosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Physical Therapy*, 93(4), 504–513. <https://doi.org/10.2522/ptj.20120231>

Haki, M., AL-Biati, H. A., Al-Tameemi, Z. S., Ali, I. S., & Al-hussaniy, H. A. (2024). Review of multiple sclerosis: Epidemiology, etiology, pathophysiology, and treatment. *Medicine*, 103(8), e37297. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000037297>

Hanken, K., Bosse, M., Möhrke, K., Eling, P., Kastrup, A., Antal, A., & Hildebrandt, H. (2016). Counteracting Fatigue in Multiple Sclerosis with Right Parietal Anodal Transcranial Direct Current Stimulation. *Frontiers in Neurology*, 7. <https://doi.org/10.3389/fneur.2016.00154>

- Harbo, H. F., Gold, R., & Tintoré, M. (2013). Sex and gender issues in multiple sclerosis. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*, 6(4), 237–248. <https://doi.org/10.1177/1756285613488434>
- Harel, Y., Appleboim, N., Lavie, M., & Achiron, A. (2009). Single dose of methylphenidate improves cognitive performance in multiple sclerosis patients with impaired attention process. *Journal of the Neurological Sciences*, 276(1–2), 38–40. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2008.08.025>
- Harrison, D. M., Roy, S., Oh, J., Izbudak, I., Pham, D., Courtney, S., Caffo, B., Jones, C. K., van Zijl, P., & Calabresi, P. A. (2015). Association of Cortical Lesion Burden on 7-T Magnetic Resonance Imaging With Cognition and Disability in Multiple Sclerosis. *JAMA Neurology*, 72(9), 1004–1012. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2015.1241>
- Hatch, M. N., Schaumburg, C. S., Lane, T. E., & Keirstead, H. S. (2009). Endogenous remyelination is induced by transplant rejection in a viral model of multiple sclerosis. *Journal of Neuroimmunology*, 212(1–2), 74–81. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2009.05.002>
- Heldner, M. R., Kaufmann-Ezra, S., Gutbrod, K., Bernasconi, C., Bigi, S., Blatter, V., Mattle, H. P., Müri, R. M., Verma, R. K., & Kamm, C. P. (2017). Behavioral Changes in Patients with Multiple Sclerosis. *Frontiers in Neurology*, 8, 437. <https://doi.org/10.3389/fneur.2017.00437>
- Henry, J. D., & Beatty, W. W. (2006). Verbal fluency deficits in multiple sclerosis. *Neuropsychologia*, 44(7), 1166–1174. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2005.10.006>
- Holtzer, R., Shuman, M., Mahoney, J. R., Lipton, R., & Verghese, J. (2010). Cognitive Fatigue Defined in the Context of Attention Networks. *Aging, Neuropsychology, and Cognition*, 18(1), 108–128. <https://doi.org/10.1080/13825585.2010.517826>
- Hsu, W.-Y., Cheng, C.-H., Zanto, T. P., Gazzaley, A., & Bove, R. M. (2021). Effects of Transcranial Direct Current Stimulation on Cognition, Mood, Pain, and Fatigue in Multiple Sclerosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Neurology*, 12, 626113. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.626113>
- Hsu, W.-Y., Zanto, T., Park, J. E., Gazzaley, A., & Bove, R. M. (2023). Effects of transcranial alternating current stimulation on cognitive function in people with multiple sclerosis: A randomized controlled trial. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 80, 105090. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2023.105090>
- Hummel, F. C., & Cohen, L. G. (2006). Non-invasive brain stimulation: A new strategy to improve neurorehabilitation after stroke? *The Lancet Neurology*, 5(8), 708–712. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(06\)70525-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(06)70525-7)
- Induruwa, I., Constantinescu, C. S., & Gran, B. (2012). Fatigue in multiple sclerosis—A brief review. *Journal of the Neurological Sciences*, 323(1–2), 9–15.

<https://doi.org/10.1016/j.jns.2012.08.007>

Inshasi, J., & Thakre, M. (2011). Prevalence of multiple sclerosis in Dubai, United Arab Emirates. *The International Journal of Neuroscience*, 121(7), 393–398.

<https://doi.org/10.3109/00207454.2011.565893>

Iodice, R., Dubbioso, R., Ruggiero, L., Santoro, L., & Manganeli, F. (2015). Anodal transcranial direct current stimulation of motor cortex does not ameliorate spasticity in multiple sclerosis. *Restorative Neurology and Neuroscience*, 33(4), 487–492. <https://doi.org/10.3233/RNN-150495>

Iyer, M. B., Mattu, U., Grafman, J., Lomarev, M., Sato, S., & Wassermann, E. M. (2005). Safety and cognitive effect of frontal DC brain polarization in healthy individuals. *Neurology*, 64(5), 872–875. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000152986.07469.E9>

Janculjak, D., Mubrin, Z., Brinar, V., & Spilich, G. (2002). Changes of attention and memory in a group of patients with multiple sclerosis. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 104(3), 221–227. [https://doi.org/10.1016/s0303-8467\(02\)00042-2](https://doi.org/10.1016/s0303-8467(02)00042-2)

Janculjak, D., Mubrin, Z., Brinar, V., & Spilich, G. (2002). Changes of attention and memory in a group of patients with multiple sclerosis. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 104(3), 221–227. [https://doi.org/10.1016/s0303-8467\(02\)00042-2](https://doi.org/10.1016/s0303-8467(02)00042-2)

Jocham, G., Hunt, L. T., Near, J., & Behrens, T. E. J. (2012). A mechanism for value-guided choice based on the excitation-inhibition balance in prefrontal cortex. *Nature Neuroscience*, 15(7), 960–961. <https://doi.org/10.1038/nn.3140>

Johansson, K., Schalling, E., & Hartelius, L. (2021). Self-Reported Changes in Cognition, Communication and Swallowing in Multiple Sclerosis: Data from the Swedish Multiple Sclerosis Registry and from a National Survey. *Folia Phoniatrica et Logopaedica*, 73(1), 50–62. <https://doi.org/10.1159/000505063>

Jongen, P. J., Ter Horst, A. T., & Brands, A. M. (2012). Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Minerva Medica*, 103(2), 73–96.

Julian, L. J. (2011). Cognitive functioning in multiple sclerosis. *Neurologic Clinics*, 29(2), 507–525. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2010.12.003>

Julian, L., Merluzzi, N. M., & Mohr, D. C. (2007). The relationship among depression, subjective cognitive impairment, and neuropsychological performance in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, 13(1), 81–86. <https://doi.org/10.1177/1352458506070255>

Jung, Y.-J., Kim, J.-H., & Im, C.-H. (2013). COMETS: A MATLAB toolbox for simulating local electric fields generated by transcranial direct current stimulation (tDCS). *Biomedical Engineering Letters*, 3(1), 39–46. <https://doi.org/10.1007/s13534-013-0087-x>

Kabakov, A. Y., Muller, P. A., Pascual-Leone, A., Jensen, F. E., & Rotenberg, A. (2012).

Contribution of axonal orientation to pathway-dependent modulation of excitatory transmission by direct current stimulation in isolated rat hippocampus. *Journal of Neurophysiology*, 107(7), 1881–1889. <https://doi.org/10.1152/jn.00715.2011>

Kalb, R., Beier, M., Benedict, R. H., Charvet, L., Costello, K., Feinstein, A., Gingold, J., Goverover, Y., Halper, J., Harris, C., Kostich, L., Krupp, L., Lathi, E., LaRocca, N., Thrower, B., & DeLuca, J. (2018). Recommendations for cognitive screening and management in multiple sclerosis care. *Multiple Sclerosis Journal*, 24(13), 1665–1680. <https://doi.org/10.1177/1352458518803785>

Kalmar, J. H., Gaudino, E. A., Moore, N. B., Halper, J., & Deluca, J. (2008). The relationship between cognitive deficits and everyday functional activities in multiple sclerosis. *Neuropsychology*, 22(4), 442–449. <https://doi.org/10.1037/0894-4105.22.4.442>

Kamm, C. P., Uitdehaag, B. M., & Polman, C. H. (2014). Multiple sclerosis: Current knowledge and future outlook. *European Neurology*, 72(3–4), 132–141. <https://doi.org/10.1159/000360528>

Kapur, N. (2005). Neuropsychological Assessment, Fourth Edition: Muriel D. Lezak, Diane B. Howieson and David W. Loring (Eds.) Oxford University Press, New York, USA, 2004, 1029 pp. Hardback, ISBN: 0-19-511121-4. *Journal of Neurology*, 252(10), 1290–1291. <https://doi.org/10.1007/s00415-005-0003-0>

Kellor, M., Frost, J., Silberberg, N., Iversen, I., & Cummings, R. (1971). Hand strength and dexterity. *The American Journal of Occupational Therapy: Official Publication of the American Occupational Therapy Association*, 25(2), 77–83.

Kendall, P. C., Hollon, S. D., Beck, A. T., Hammen, C. L., & Ingram, R. E. (1987). Issues and recommendations regarding use of the Beck Depression Inventory. *Cognitive Therapy and Research*, 11(3), 289–299. <https://doi.org/10.1007/BF01186280>

Kesselring, J., & Beer, S. (2005). Symptomatic therapy and neurorehabilitation in multiple sclerosis. *The Lancet Neurology*, 4(10), 643–652. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(05\)70193-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(05)70193-9)

Kim, S., Zemon, V., Rath, J. F., Picone, M., Gromisch, E. S., Glubo, H., Smith-Wexler, L., & Foley, F. W. (2017). Screening Instruments for the Early Detection of Cognitive Impairment in Patients with Multiple Sclerosis. *International Journal of MS Care*, 19(1), 1–10. <https://doi.org/10.7224/1537-2073.2015-001a>

Kister, I., Bacon, T. E., Chamot, E., Salter, A. R., Cutter, G. R., Kalina, J. T., & Herbert, J. (2013). Natural history of multiple sclerosis symptoms. *International Journal of MS Care*, 15(3), 146–158. <https://doi.org/10.7224/1537-2073.2012-053>

Kivimäki, M., Batty, G. D., Pentti, J., Shipley, M. J., Sipilä, P. N., Nyberg, S. T., Suominen, S. B., Oksanen, T., Stenholm, S., Virtanen, M., Marmot, M. G., Singh-Manoux, A., Brunner, E. J., Lindbohm, J. V., Ferrie, J. E., & Vahtera, J. (2020). Association between socioeconomic status and

- the development of mental and physical health conditions in adulthood: A multi-cohort study. *The Lancet Public Health*, 5(3), e140–e149. [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(19\)30248-8](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(19)30248-8).
- Klem, G. H., Lüders, H. O., Jasper, H. H., & Elger, C. (1999). The ten-twenty electrode system of the International Federation. *The International Federation of Clinical Neurophysiology. Electroencephalography and Clinical Neurophysiology. Supplement*, 52, 3–6.
- Klineova, S., & Lublin, F. D. (2018). Clinical Course of Multiple Sclerosis. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 8(9), a028928. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a028928>
- Kluger, B. M., Krupp, L. B., & Enoka, R. M. (2013). Fatigue and fatigability in neurologic illnesses: Proposal for a unified taxonomy. *Neurology*, 80(4), 409–416. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31827f07be>
- Kobelt, G., Thompson, A., Berg, J., Gannedahl, M., Eriksson, J., the MSCOI Study Group, & the European Multiple Sclerosis Platform. (2017). New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe. *Multiple Sclerosis Journal*, 23(8), 1123–1136. <https://doi.org/10.1177/1352458517694432>
- Konstantopoulos, K., & Vogazianos, P. (2021). Montreal Cognitive Assessment in a Greek sample of patients with multiple sclerosis: A validation study. *Applied Neuropsychology: Adult*, 28(1), 48–52. <https://doi.org/10.1080/23279095.2019.1588123>
- Kos, D., Kerckhofs, E., Nagels, G., D’hooghe, M. B., & Ilsbrouckx, S. (2008). Origin of fatigue in multiple sclerosis: Review of the literature. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 22(1), 91–100. <https://doi.org/10.1177/1545968306298934>
- Koutsomitros, T., Schwarz, S. A., Van Der Zee, K. T., Schuhmann, T., & Sack, A. T. (2023). Home-administered transcranial direct current stimulation with asynchronous remote supervision in the treatment of depression: Feasibility, tolerability, and clinical effectiveness. *Frontiers in Psychiatry*, 14, 1206805. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2023.1206805>
- Krasny-Pacini, A., & Evans, J. (2018). Single-case experimental designs to assess intervention effectiveness in rehabilitation: A practical guide. *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine*, 61(3), 164–179. <https://doi.org/10.1016/j.rehab.2017.12.002>
- Kratochwill, T. R., Hitchcock, J. H., Horner, R. H., Levin, J. R., Odom, S. L., Rindskopf, D. M., & Shadish, W. R. (2013). Single-Case Intervention Research Design Standards. *Remedial and Special Education*, 34(1), 26–38. <https://doi.org/10.1177/0741932512452794>
- Krause, B., Márquez-Ruiz, J., & Kadosh, R. C. (2013). The effect of transcranial direct current stimulation: A role for cortical excitation/inhibition balance? *Frontiers in Human Neuroscience*, 7. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2013.00602>
- Kroencke, D. C., Lynch, S. G., & Denney, D. R. (2000). Fatigue in multiple sclerosis: Relationship

to depression, disability, and disease pattern. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 6(2), 131–136. <https://doi.org/10.1177/135245850000600213>

Krupp, L. B., & Elkins, L. E. (2000). Fatigue and declines in cognitive functioning in multiple sclerosis. *Neurology*, 55(7), 934–939. <https://doi.org/10.1212/WNL.55.7.934>

Krupp, L. B., Serafin, D. J., & Christodoulou, C. (2010). Multiple sclerosis-associated fatigue. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 10(9), 1437–1447. <https://doi.org/10.1586/ern.10.99>

Kundu, A. K. R. (2004). Charcot in medical eponyms. *The Journal of the Association of Physicians of India*, 52, 716–718.

Kuppuswamy, A. (2017). The fatigue conundrum. *Brain*, 140(8), 2240–2245. <https://doi.org/10.1093/brain/awx153>

Lafosse, J. M., Mitchell, S. M., Corboy, J. R., & Filley, C. M. (2013). The Nature of Verbal Memory Impairment in Multiple Sclerosis: A List-Learning and Meta-analytic Study. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 19(9), 995–1008. <https://doi.org/10.1017/S1355617713000957>

Lang, N., Siebner, H. R., Ward, N. S., Lee, L., Nitsche, M. A., Paulus, W., Rothwell, J. C., Lemon, R. N., & Frackowiak, R. S. (2005). How does transcranial DC stimulation of the primary motor cortex alter regional neuronal activity in the human brain? *European Journal of Neuroscience*, 22(2), 495–504. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2005.04233.x>

Langdon & Clinical Neuropsychologist, and Reader in Neuropsychology, Royal Holloway, University of London, 2010).

Langdon, D. W. (2011). Cognition in multiple sclerosis. *Current Opinion in Neurology*, 24(3), 244–249. <https://doi.org/10.1097/WCO.0b013e328346a43b>

Langdon, D., Amato, M., Boringa, J., Brochet, B., Foley, F., Fredrikson, S., Hämäläinen, P., Hartung, H.-P., Krupp, L., Penner, I., Reder, A., & Benedict, R. (2012). Recommendations for a Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS). *Multiple Sclerosis Journal*, 18(6), 891–898. <https://doi.org/10.1177/1352458511431076>

LaPointe, Leonard L PhD; Maitland, Charles G MD; Blanchard, Adrienne A MS; Kemker, Brett E PhD; Stierwalt, Julie A. G PhD; Heald, Gary R PhD. The Effects of Auditory Distraction on Visual Cognitive Performance in Multiple Sclerosis. *Journal of Neuro-Ophthalmology* 25(2):p 92-94, June 2005. DOI: 10.1097/01.WNO.00001611660.91272.18

Lazeron, R. H. C., Rombouts, S. A. R. B., Scheltens, P., Polman, C. H., & Barkhof, F. (2004). An fMRI study of planning-related brain activity in patients with moderately advanced multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 10(5), 549–555. <https://doi.org/10.1191/1352458504ms1072oa>

- Lefaucheur, J.-P., André-Obadia, N., Antal, A., Ayache, S. S., Baeken, C., Benninger, D. H., Cantello, R. M., Cincotta, M., De Carvalho, M., De Ridder, D., Devanne, H., Di Lazzaro, V., Filipović, S. R., Hummel, F. C., Jääskeläinen, S. K., Kimiskidis, V. K., Koch, G., Langguth, B., Nyffeler, T., ... Garcia-Larrea, L. (2014). Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Clinical Neurophysiology*, 125(11), 2150–2206. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2014.05.021>
- Lefaucheur, J.-P., Antal, A., Ayache, S. S., Benninger, D. H., Brunelin, J., Cogiamanian, F., Cotelli, M., De Ridder, D., Ferrucci, R., Langguth, B., Marangolo, P., Mylius, V., Nitsche, M. A., Padberg, F., Palm, U., Poulet, E., Priori, A., Rossi, S., Schecklmann, M., ... Paulus, W. (2017). Evidence-based guidelines on the therapeutic use of transcranial direct current stimulation (tDCS). *Clinical Neurophysiology*, 128(1), 56–92. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2016.10.087>
- Lengenfelder, J., Bryant, D., Diamond, B. J., Kalmar, J. H., Moore, N. B., & DeLuca, J. (2006). Processing speed interacts with working memory efficiency in multiple sclerosis. *Archives of Clinical Neuropsychology: The Official Journal of the National Academy of Neuropsychologists*, 21(3), 229–238. <https://doi.org/10.1016/j.acn.2005.12.001>
- Lengenfelder, J., Chiaravalloti, N. D., Ricker, J. H., & DeLuca, J. (2003). Deciphering Components of Impaired Working Memory in Multiple Sclerosis: *Cognitive and Behavioral Neurology*, 16(1), 28–39. <https://doi.org/10.1097/00146965-200303000-00004>
- Leocani, L., Colombo, B., Magnani, G., Martinelli-Boneschi, F., Cursi, M., Rossi, P., Martinelli, V., & Comi, G. (2001). Fatigue in multiple sclerosis is associated with abnormal cortical activation to voluntary movement—EEG evidence. *NeuroImage*, 13(6 Pt 1), 1186–1192. <https://doi.org/10.1006/nimg.2001.0759>
- Lerdal, A., Celius, E. G., & Moum, T. (2003). Fatigue and its association with sociodemographic variables among multiple sclerosis patients. *Multiple Sclerosis Journal*, 9(5), 509–514. <https://doi.org/10.1191/1352458503ms943oa>
- Lerdal, A., Gulowsen Celius, E., Krupp, L., & Dahl, A. A. (2007). A prospective study of patterns of fatigue in multiple sclerosis. *European Journal of Neurology*, 14(12), 1338–1343. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2007.01974.x>
- Liepert, J., Mingers, D., Heesen, C., Bäumer, T., & Weiller, C. (2005). Motor cortex excitability and fatigue in multiple sclerosis: A transcranial magnetic stimulation study. *Multiple Sclerosis* (Houndmills, Basingstoke, England), 11(3), 316–321. <https://doi.org/10.1191/1352458505ms1163oa>
- Lincoln, N. B., & Radford, K. A. (2008). Cognitive abilities as predictors of safety to drive in people with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, 14(1), 123–128.

<https://doi.org/10.1177/1352458507080467>

Lindenberg, R., Renga, V., Zhu, L. L., Nair, D., & Schlaug, G. (2010). Bihemispheric brain stimulation facilitates motor recovery in chronic stroke patients. *Neurology*, 75(24), 2176–2184.

<https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318202013a>

Lobentanz, I. S., Asenbaum, S., Vass, K., Sauter, C., Klosch, G., Kollegger, H., Kristoferitsch, W., & Zeitlhofer, J. (2004). Factors influencing quality of life in multiple sclerosis patients: Disability, depressive mood, fatigue and sleep quality. *Acta Neurologica Scandinavica*, 110(1), 6–13.

<https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.2004.00257.x>

Lode, K., Bru, E., Klevan, G., Myhr, K., Nyland, H., & Larsen, J. (2009). Depressive symptoms and coping in newly diagnosed patients with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, 15(5), 638–643. <https://doi.org/10.1177/1352458509102313>

Lopez-Diego, R. S., & Weiner, H. L. (2008). Novel therapeutic strategies for multiple sclerosis—A multifaceted adversary. *Nature Reviews Drug Discovery*, 7(11), 909–925. <https://doi.org/10.1038/nrd2358>

Lovera, J. F., Frohman, E., Brown, T. R., Bandari, D., Nguyen, L., Yadav, V., Stuve, O., Karman, J., Bogardus, K., Heimburger, G., Cua, L., Remington, G., Fowler, J., Monahan, T., Kilcup, S., Courtney, Y., McAleenan, J., Butler, K., Wild, K., ... Bourdette, D. (2010). Memantine for cognitive impairment in multiple sclerosis: A randomized placebo-controlled trial. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 16(6), 715–723.

<https://doi.org/10.1177/1352458510367662>

Lovera, J., Frohman, E., Brown, T., Bandari, D., Nguyen, L., Yadav, V., Stuve, O., Karman, J., Bogardus, K., Heimburger, G., Cua, L., Remington, G., Fowler, J., Monahan, T., Kilcup, S., Courtney, Y., McAleenan, J., Butler, K., Wild, K., ... Bourdette, D. (2010). Memantine for cognitive impairment in multiple sclerosis: A randomized placebo-controlled trial. *Multiple Sclerosis Journal*, 16(6), 715–723. <https://doi.org/10.1177/1352458510367662>

Lublin, F. D., Reingold, S. C., Cohen, J. A., Cutter, G. R., Sørensen, P. S., Thompson, A. J., Wolinsky, J. S., Balcer, L. J., Banwell, B., Barkhof, F., Bebo, B., Calabresi, P. A., Clanet, M., Comi, G., Fox, R. J., Freedman, M. S., Goodman, A. D., Inglese, M., Kappos, L., ... Polman, C. H. (2014). Defining the clinical course of multiple sclerosis: The 2013 revisions. *Neurology*, 83(3), 278–286.

<https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000560>

Lynch, S. G., Parmenter, B. A., & Denney, D. R. (2005). The association between cognitive impairment and physical disability in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, 11(4), 469–476. <https://doi.org/10.1191/1352458505ms1182oa>

Macniven, J. a. B., Davis, C., Ho, M.-Y., Bradshaw, C. M., Szabadi, E., & Constantinescu, C. S.

- (2008). Stroop performance in multiple sclerosis: Information processing, selective attention, or executive functioning? *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS*, 14(5), 805–814. <https://doi.org/10.1017/S1355617708080946>
- Mandolesi, G., Grasselli, G., Musumeci, G., & Centonze, D. (2010). Cognitive deficits in experimental autoimmune encephalomyelitis: Neuroinflammation and synaptic degeneration. *Neurological Sciences: Official Journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*, 31(Suppl 2), S255-259. <https://doi.org/10.1007/s10072-010-0369-3>
- Manjaly, Z.-M., Harrison, N. A., Critchley, H. D., Do, C. T., Stefanics, G., Wenderoth, N., Lutterotti, A., Müller, A., & Stephan, K. E. (2019). Pathophysiological and cognitive mechanisms of fatigue in multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 90(6), 642–651. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2018-320050>
- Maor, Y., Olmer, L., & Mozes, B. (2001). The relation between objective and subjective impairment in cognitive function among multiple sclerosis patients—The role of depression. *Multiple Sclerosis Journal*, 7(2), 131–135. <https://doi.org/10.1177/135245850100700209>
- Matias-Guiu, J. A., Cortés-Martínez, A., Valles-Salgado, M., Oreja-Guevara, C., Pytel, V., Montero, P., Moreno-Ramos, T., & Matias-Guiu, J. (2017). Functional Components of Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis: A Cross-Sectional Investigation. *Frontiers in Neurology*, 8, 643. <https://doi.org/10.3389/fneur.2017.00643>
- Mattioli, F., Bellomi, F., Stampatori, C., Capra, R., & Miniussi, C. (2016). Neuroenhancement through cognitive training and anodal tDCS in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 22(2), 222–230. <https://doi.org/10.1177/1352458515587597>
- Mattioli, F., Bellomi, F., Stampatori, C., Capra, R., & Miniussi, C. (2016). Neuroenhancement through cognitive training and anodal tDCS in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 22(2), 222–230. <https://doi.org/10.1177/1352458515587597>
- McCarthy, M., Beaumont, J. G., Thompson, R., & Peacock, S. (2005). Modality-specific aspects of sustained and divided attentional performance in multiple sclerosis. *Archives of Clinical Neuropsychology: The Official Journal of the National Academy of Neuropsychologists*, 20(6), 705–718. <https://doi.org/10.1016/j.acn.2005.04.007>
- McDonald, W. I., Compston, A., Edan, G., Goodkin, D., Hartung, H., Lublin, F. D., McFarland, H. F., Paty, D. W., Polman, C. H., Reingold, S. C., Sandberg-Wollheim, M., Sibley, W., Thompson, A., Van Den Noort, S., Weinshenker, B. Y., & Wolinsky, J. S. (2001). Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines from the international panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Annals of Neurology*, 50(1), 121–127. <https://doi.org/10.1002/ana.1032>

- Meesen, R. L. J., Thijs, H., Leenus, D. J. F., & Cuypers, K. (2014). A single session of 1 mA anodal tDCS-supported motor training does not improve motor performance in patients with multiple sclerosis. *Restorative Neurology and Neuroscience*, 32(2), 293–300. <https://doi.org/10.3233/RNN-130348>
- Messinis, L., Bakirtzis, C., Kosmidis, M. H., Economou, A., Nasios, G., Anyfantis, E., Konitsiotis, S., Ntoskou, A., Peristeri, E., Dardiotis, E., Grigoriadis, N., Gourzis, P., & Papathanasopoulos, P. (2021). Symbol Digit Modalities Test: Greek Normative Data for the Oral and Written Version and Discriminative Validity in Patients with Multiple Sclerosis. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 36(1), 117–125. <https://doi.org/10.1093/arclin/acia028>
- Middleton, L., Denney, D., Lynch, S., & Parmenter, B. (2006). The relationship between perceived and objective cognitive functioning in multiple sclerosis. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 21(5), 487–494. <https://doi.org/10.1016/j.acn.2006.06.008>
- Miller, E., Kostka, J., Włodarczyk, T., & Dugué, B. (2016). Whole-body cryostimulation (cryotherapy) provides benefits for fatigue and functional status in multiple sclerosis patients. A case-control study. *Acta Neurologica Scandinavica*, 134(6), 420–426. <https://doi.org/10.1111/ane.12557>
- Minden, S. L., Feinstein, A., Kalb, R. C., Miller, D., Mohr, D. C., Patten, S. B., Bever, C., Schiffer, R. B., Gronseth, G. S., Narayanaswami, P., & Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. (2014). Evidence-based guideline: Assessment and management of psychiatric disorders in individuals with MS: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 82(2), 174–181. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000013>
- Miranda, P. C., Faria, P., & Hallett, M. (2009). What does the ratio of injected current to electrode area tell us about current density in the brain during tDCS? *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 120(6), 1183–1187. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2009.03.023>
- Miranda, P. C., Lomarev, M., & Hallett, M. (2006). Modeling the current distribution during transcranial direct current stimulation. *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 117(7), 1623–1629. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2006.04.009>
- Mishra, B., Sudheer, P., Agarwal, A., Srivastava, M. V. P., Nilima, & Vishnu, V. Y. (2023). Minimal Clinically Important Difference (MCID) in Patient-Reported Outcome Measures for Neurological Conditions: Review of Concept and Methods. *Annals of Indian Academy of Neurology*, 26(4), 334–343. https://doi.org/10.4103/aian.aian_207_23

- Mohr, D. C., & Genain, C. (2004). Social support as a buffer in the relationship between treatment for depression and T-cell production of interferon gamma in patients with multiple sclerosis. *Journal of Psychosomatic Research*, 57(2), 155–158. [https://doi.org/10.1016/S0022-3999\(03\)00601-9](https://doi.org/10.1016/S0022-3999(03)00601-9)
- Monte-Silva, K., Kuo, M.-F., Hessenthaler, S., Fresnoza, S., Liebetanz, D., Paulus, W., & Nitsche, M. A. (2013). Induction of late LTP-like plasticity in the human motor cortex by repeated non-invasive brain stimulation. *Brain Stimulation*, 6(3), 424–432. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2012.04.011>
- Mori, F., Codecà, C., Kusayanagi, H., Monteleone, F., Buttari, F., Fiore, S., Bernardi, G., Koch, G., & Centonze, D. (2010). Effects of Anodal Transcranial Direct Current Stimulation on Chronic Neuropathic Pain in Patients With Multiple Sclerosis. *The Journal of Pain*, 11(5), 436–442. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2009.08.011>
- Mori, F., Nicoletti, C. G., Kusayanagi, H., Foti, C., Restivo, D. A., Marciani, M. G., & Centonze, D. (2013). Transcranial Direct Current Stimulation Ameliorates Tactile Sensory Deficit in Multiple Sclerosis. *Brain Stimulation*, 6(4), 654–659. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2012.10.003>
- Morkevičius, V., Norkus, Z., & Markevičiūtė, J. (2020). Risky health behaviours and socioeconomic inequalities in European countries: New insights from European Social Survey. *Central European Journal of Public Health*, 28(4), 251–259. <https://doi.org/10.21101/cejph.a6112>
- Morrow, S. A., Drake, A., Zivadinov, R., Munschauer, F., Weinstock-Guttman, B., & Benedict, R. H. B. (2010). Predicting loss of employment over three years in multiple sclerosis: Clinically meaningful cognitive decline. *The Clinical Neuropsychologist*, 24(7), 1131–1145. <https://doi.org/10.1080/13854046.2010.511272>
- Morrow, S. A., Rosehart, H., & Johnson, A. M. (2015). Diagnosis and Quantification of Cognitive Fatigue in Multiple Sclerosis. *Cognitive and Behavioral Neurology*, 28(1), 27–32. <https://doi.org/10.1097/WNN.0000000000000050>
- Mostert, S., & Kesselring, J. (2002). Effects of a short-term exercise training program on aerobic fitness, fatigue, health perception and activity level of subjects with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, 8(2), 161–168. <https://doi.org/10.1191/1352458502ms779oa>
- Muscatell, K. A., Brosso, S. N., & Humphreys, K. L. (2020). Socioeconomic status and inflammation: A meta-analysis. *Molecular Psychiatry*, 25(9), 2189–2199. <https://doi.org/10.1038/s41380-018-0259-2>
- Nagy, H., Bencsik, K., Rajda, C., Benedek, K., Beniczky, S., Kéri, S., & Vécsei, L. (2006). The effects of reward and punishment contingencies on decision-making in multiple sclerosis. *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS*, 12(4), 559–565.

<https://doi.org/10.1017/s1355617706060644>

Nasreddine, Z. S., Phillips, N. A., Bédirian, V., Charbonneau, S., Whitehead, V., Collin, I., Cummings, J. L., & Chertkow, H. (2005). The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A brief screening tool for mild cognitive impairment. *Journal of the American Geriatrics Society*, 53(4), 695–699. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x>

Nebel, K., Wiese, H., Seyfarth, J., Gizewski, E. R., Stude, P., Diener, H.-C., & Limmroth, V. (2007). Activity of attention related structures in multiple sclerosis patients. *Brain Research*, 1151, 150–160. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2007.03.007>

Nielsen, J. F., & Nørgaard, P. (2002). Increased post-exercise facilitation of motor evoked potentials in multiple sclerosis. *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 113(8), 1295–1300. [https://doi.org/10.1016/s1388-2457\(02\)00153-0](https://doi.org/10.1016/s1388-2457(02)00153-0)

Nitsche, M. A., & Paulus, W. (2000). Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *The Journal of Physiology*, 527 Pt 3(Pt 3), 633–639. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7793.2000.t01-1-00633.x>

Nitsche, M. A., & Paulus, W. (2001). Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans. *Neurology*, 57(10), 1899–1901. <https://doi.org/10.1212/WNL.57.10.1899>

Nitsche, M. A., Cohen, L. G., Wassermann, E. M., Priori, A., Lang, N., Antal, A., Paulus, W., Hummel, F., Boggio, P. S., Fregni, F., & Pascual-Leone, A. (2008). Transcranial direct current stimulation: State of the art 2008. *Brain Stimulation*, 1(3), 206–223. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2008.06.004>

Nocentini, U., Pasqualetti, P., Bonavita, S., Buccafusca, M., De Caro, M. F., Farina, D., Girlanda, P., Le Pira, F., Lugaresi, A., Quattrone, A., Reggio, A., Salemi, G., Savettieri, G., Tedeschi, G., Trojano, M., Valentino, P., & Caltagirone, C. (2006). Cognitive dysfunction in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 12(1), 77–87. <https://doi.org/10.1191/135248506ms1227oa>

Noseworthy, J. H., Lucchinetti, C., Rodriguez, M., & Weinshenker, B. G. (2000). Multiple Sclerosis. *New England Journal of Medicine*, 343(13), 938–952. <https://doi.org/10.1056/NEJM200009283431307>

Okuda, D. T., Mowry, E. M., Beheshtian, A., Waubant, E., Baranzini, S. E., Goodin, D. S., Hauser, S. L., & Pelletier, D. (2009). Incidental MRI anomalies suggestive of multiple sclerosis: The radiologically isolated syndrome. *Neurology*, 72(9), 800–805. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000335764.14513.1a>

Okuda, D. T., Siva, A., Kantarci, O., Inglese, M., Katz, I., Tutuncu, M., Keegan, B. M., Donlon, S.,

- Hua, L. H., Vidal-Jordana, A., Montalban, X., Rovira, A., Tintoré, M., Amato, M. P., Brochet, B., De Seze, J., Brassat, D., Vermersch, P., De Stefano, N., ... on behalf of the Radiologically Isolated Syndrome Consortium (RISC) and Club Francophone de la Sclérose en Plaques (CFSEP). (2014). Radiologically Isolated Syndrome: 5-Year Risk for an Initial Clinical Event. *PLoS ONE*, 9(3), e90509. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0090509>
- Opitz, A., Paulus, W., Will, S., Antunes, A., & Thielscher, A. (2015). Determinants of the electric field during transcranial direct current stimulation. *NeuroImage*, 109, 140–150. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.01.033>
- Oreja-Guevara, C., Ayuso Blanco, T., Brieva Ruiz, L., Hernández Pérez, M. Á., Meca-Lallana, V., & Ramió-Torrentà, L. (2019). Cognitive Dysfunctions and Assessments in Multiple Sclerosis. *Frontiers in Neurology*, 10, 581. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00581>
- Oreja-Guevara, C., Kobelt, G., Berg, J., Capsa, D., Eriksson, J., & The European Multiple Sclerosis Platform. (2017). New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe: Results for Spain. *Multiple Sclerosis Journal*, 23(2_suppl), 166–178. <https://doi.org/10.1177/1352458517708672>
- Palm, U., Ayache, S. S., Padberg, F., & Lefaucheur, J.-P. (2014). Non-invasive Brain Stimulation Therapy in Multiple Sclerosis: A Review of tDCS, rTMS and ECT Results. *Brain Stimulation*, 7(6), 849–854. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2014.09.014>
- Pardini, M., Uccelli, A., Grafman, J., Yaldizli, Ö., Mancardi, G., & Roccatagliata, L. (2014). Isolated cognitive relapses in multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 85(9), 1035–1037. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2013-307275>
- Parisi, L., Rocca, M. A., Valsasina, P., Panicari, L., Mattioli, F., & Filippi, M. (2014). Cognitive rehabilitation correlates with the functional connectivity of the anterior cingulate cortex in patients with multiple sclerosis. *Brain Imaging and Behavior*, 8(3), 387–393. <https://doi.org/10.1007/s11682-012-9160-9>
- Parmenter, B. A., Denney, D. R., & Lynch, S. G. (2003). The cognitive performance of patients with multiple sclerosis during periods of high and low fatigue. *Multiple Sclerosis Journal*, 9(2), 111–118. <https://doi.org/10.1191/1352458503ms859oa>
- Patti, F. (2012). Treatment of cognitive impairment in patients with multiple sclerosis. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 21(11), 1679–1699. <https://doi.org/10.1517/13543784.2012.716036>
- Patti, F., Amato, M., Trojano, M., Bastianello, S., Tola, M., Goretti, B., Caniatti, L., Di Monte, E., Ferrazza, P., Brescia Morra, V., Lo Fermo, S., Picconi, O., Luccichenti, G., & For the COGIMUS Study Group. (2009). 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. *Multiple Sclerosis Journal*, 15(7), 779–788. <https://doi.org/10.1177/1352458509105544>
- Penner, I.-K., & Paul, F. (2017). Fatigue as a symptom or comorbidity of neurological diseases. *Nature Reviews Neurology*, 13(11), 662–675. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2017.117>
- Perretti, A., Balbi, P., Orefice, G., Trojano, L., Marcantonio, L., Brescia-Morra, V., Ascione, S., Manganelli, F., Conte, G., & Santoro, L. (2004). Post-exercise facilitation and depression of motor evoked potentials to transcranial magnetic stimulation: A study in multiple sclerosis. *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 115(9), 2128–2133. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2004.03.028>
- Petzschner, F. H., Weber, L. A. E., Gard, T., & Stephan, K. E. (2017). Computational Psychosomatics and Computational Psychiatry: Toward a Joint Framework for Differential Diagnosis. *Biological Psychiatry*, 82(6), 421–430. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2017.05.012>
- Polanía, R., Nitsche, M. A., & Paulus, W. (2011). Modulating functional connectivity patterns and topological functional organization of the human brain with transcranial direct current stimulation. *Human Brain Mapping*, 32(8), 1236–1249. <https://doi.org/10.1002/hbm.21104>
- Polman, C. H., Reingold, S. C., Edan, G., Filippi, M., Hartung, H.-P., Kappos, L., Lublin, F. D., Metz, L. M., McFarland, H. F., O'Connor, P. W., Sandberg-Wollheim, M., Thompson, A. J., Weinshenker, B. G., & Wolinsky, J. S. (2005). Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the 'McDonald Criteria'. *Annals of Neurology*, 58(6), 840–846. <https://doi.org/10.1002/ana.20703>
- Polychroniadou, E., Bakirtzis, C., Langdon, D., Lagoudaki, R., Kesidou, E., Theotokis, P., Tsalikakis, D., Poulatsidou, K., Kyriazis, O., Boziki, M., Papadopoulos, G., Boura, E., Sintila, L., Hatzigeorgiou, S., Ziamos, C., Ioannidis, P., Karacostas, D., & Grigoriadis, N. (2016). Validation of the Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS) in Greek population with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 9, 68–72. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2016.06.011>
- Poole, J. L., Nakamoto, T., McNulty, T., Montoya, J. R., Weill, D., Dieruf, K., & Skipper, B. (2010). Dexterity, Visual Perception, and Activities of Daily Living in Persons with Multiple Sclerosis. *Occupational Therapy In Health Care*, 24(2), 159–170. <https://doi.org/10.3109/07380571003681202>
- Portaccio, E. (2016). Differential diagnosis, discerning depression from cognition. *Acta Neurologica Scandinavica*, 134 Suppl 200, 14–18. <https://doi.org/10.1111/ane.12652>
- Portaccio, E., Stromillo, M. L., Goretti, B., Zipoli, V., Siracusa, G., Battaglini, M., Giorgio, A.,

- Bartolozzi, M. L., Guidi, L., Sorbi, S., Federico, A., Amato, M. P., & De Stefano, N. (2009). Neuropsychological and MRI measures predict short-term evolution in benign multiple sclerosis. *Neurology*, 73(7), 498–503. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181b351fd>
- Pottgen, J., Dziobek, I., Reh, S., Heesen, C., & Gold, S. M. (2013). Impaired social cognition in multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 84(5), 523–528. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2012-304157>
- Pöttgen, J., Moss-Morris, R., Wendebourg, J.-M., Feddersen, L., Lau, S., Köpke, S., Meyer, B., Friede, T., Penner, I.-K., Heesen, C., & Gold, S. M. (2018). Randomised controlled trial of a self-guided online fatigue intervention in multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 89(9), 970–976. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2017-317463>
- Prakash, R., Snook, E., Lewis, J., Motl, R., & Kramer, A. (2008). Cognitive impairments in relapsing-remitting multiple sclerosis: A meta-analysis. *Multiple Sclerosis Journal*, 14(9), 1250–1261. <https://doi.org/10.1177/1352458508095004>
- Preziosa, P., Rocca, M. A., Pagani, E., Stromillo, M. L., Enzinger, C., Gallo, A., Hulst, H. E., Atzori, M., Pareto, D., Riccitelli, G. C., Copetti, M., De Stefano, N., Fazekas, F., Bisecco, A., Barkhof, F., Yousry, T. A., Arévalo, M. J., Filippi, M., & MAGNIMS Study Group. (2016). Structural MRI correlates of cognitive impairment in patients with multiple sclerosis: A Multicenter Study. *Human Brain Mapping*, 37(4), 1627–1644. <https://doi.org/10.1002/hbm.23125>
- Priori, A. (2003). Brain polarization in humans: A reappraisal of an old tool for prolonged non-invasive modulation of brain excitability. *Clinical Neurophysiology*, 114(4), 589–595. [https://doi.org/10.1016/S1388-2457\(02\)00437-6](https://doi.org/10.1016/S1388-2457(02)00437-6)
- Radman, T., Ramos, R. L., Brumberg, J. C., & Bikson, M. (2009). Role of cortical cell type and morphology in subthreshold and suprathreshold uniform electric field stimulation in vitro. *Brain Stimulation*, 2(4), 215–228.e3. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2009.03.007>
- Randolph, J. J., Arnett, P. A., & Freske, P. (2004). Metamemory in multiple sclerosis: Exploring affective and executive contributors. *Archives of Clinical Neuropsychology: The Official Journal of the National Academy of Neuropsychologists*, 19(2), 259–279. [https://doi.org/10.1016/S0887-6177\(03\)00026-X](https://doi.org/10.1016/S0887-6177(03)00026-X)
- Randolph, J. J., Arnett, P. A., & Higginson, C. I. (2001). Metamemory and Tested Cognitive Functioning in Multiple Sclerosis. *The Clinical Neuropsychologist*, 15(3), 357–368. <https://doi.org/10.1076/clin.15.3.357.10278>
- Randolph, J. J., Randolph, J. S., & Wishart, H. A. (2017). Association Between Cognitive Complaints and Vulnerability to Environmental Distraction in Multiple Sclerosis. *Archives of Clinical Neuropsychology: The Official Journal of the National Academy of Neuropsychologists*,

- 32(1), 21–28. <https://doi.org/10.1093/arclin/acw096>
- Reich, D. S., Lucchinetti, C. F., & Calabresi, P. A. (2018). Multiple Sclerosis. *The New England Journal of Medicine*, 378(2), 169–180. <https://doi.org/10.1056/NEJMr1401483>
- Rendell, P. G., Jensen, F., & Henry, J. D. (2007). Prospective memory in multiple sclerosis. *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS*, 13(3), 410–416. <https://doi.org/10.1017/S1355617707070579>
- Riley, W. T., Rothrock, N., Bruce, B., Christodolou, C., Cook, K., Hahn, E. A., & Cella, D. (2010). Patient-reported outcomes measurement information system (PROMIS) domain names and definitions revisions: Further evaluation of content validity in IRT-derived item banks. *Quality of Life Research*, 19(9), 1311–1321. <https://doi.org/10.1007/s11136-010-9694-5>
- Rocca, M. A., Amato, M. P., De Stefano, N., Enzinger, C., Geurts, J. J., Penner, I.-K., Rovira, A., Sumowski, J. F., Valsasina, P., Filippi, M., & MAGNIMS Study Group. (2015). Clinical and imaging assessment of cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *The Lancet. Neurology*, 14(3), 302–317. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70250-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70250-9)
- Roehrs, T. G., & Karst, G. M. (2004). Effects of an Aquatics Exercise Program on Quality of Life Measures for Individuals with Progressive Multiple Sclerosis. *Journal of Neurologic Physical Therapy*, 28(2), 63–71. <https://doi.org/10.1097/01.NPT.0000281186.94382.90>
- Rogers, J. M., & Panegyres, P. K. (2007). Cognitive impairment in multiple sclerosis: Evidence-based analysis and recommendations. *Journal of Clinical Neuroscience*, 14(10), 919–927. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2007.02.006>
- Romero-Pinel, L., Bau, L., Matas, E., León, I., Muñoz-Vendrell, A., Arroyo, P., Masuet-Aumatell, C., Martínez-Yélamos, A., & Martínez-Yélamos, S. (2022). The age at onset of relapsing-remitting multiple sclerosis has increased over the last five decades. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 68, 104103. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2022.104103>
- Rooney, S., Wood, L., Moffat, F., & Paul, L. (2019). Prevalence of fatigue and its association with clinical features in progressive and non-progressive forms of Multiple Sclerosis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 28, 276–282. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2019.01.011>
- Røsjo, E., Myhr, K.-M., Løken-Amsrud, K. I., Bakke, S. J., Beiske, A. G., Bjerve, K. S., Hovdal, H., Lilleås, F., Midgard, R., Pedersen, T., Benth, J. S., Torkildsen, Ø., Wergeland, S., Michelsen, A. E., Aukrust, P., Ueland, T., & Holmøy, T. (2014). Increasing serum levels of vitamin A, D and E are associated with alterations of different inflammation markers in patients with multiple sclerosis. *Journal of Neuroimmunology*, 271(1–2), 60–65. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2014.03.014>
- Rosti, E., Hämäläinen, P., Koivisto, K., & Hokkanen, L. (2007). PASAT in detecting cognitive impairment in relapsing-remitting MS. *Applied Neuropsychology*, 14(2), 101–112.

<https://doi.org/10.1080/09084280701319938>

Rouleau, I., Dagenais, E., Tremblay, A., Demers, M., Roger, É., Jobin, C., & Duquette, P. (2018). Prospective memory impairment in multiple sclerosis: A review. *The Clinical Neuropsychologist*, 32(5), 922–936. <https://doi.org/10.1080/13854046.2017.1361473>

Rovira, À., & Auger, C. (2021). Beyond McDonald: Updated perspectives on MRI diagnosis of multiple sclerosis. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 21(8), 895–911. <https://doi.org/10.1080/14737175.2021.1957832>

Rubenstein, J. L. R., & Merzenich, M. M. (2003). Model of autism: Increased ratio of excitation/inhibition in key neural systems. *Genes, Brain, and Behavior*, 2(5), 255–267. <https://doi.org/10.1034/j.1601-183x.2003.00037.x>

Saiote, C., Goldschmidt, T., Timäus, C., Steenwijk, M. D., Opitz, A., Antal, A., Paulus, W., & Nitsche, M. A. (2014). Impact of transcranial direct current stimulation on fatigue in multiple sclerosis. *Restorative Neurology and Neuroscience*, 32(3), 423–436. <https://doi.org/10.3233/RNN-130372>

Schulz, D., Kopp, B., Kunkel, A., & Faiss, J. H. (2006). Cognition in the early stage of multiple sclerosis. *Journal of Neurology*, 253(8), 1002–1010. <https://doi.org/10.1007/s00415-006-0145-8>

Schwid, S. R., Tyler, C. M., Scheid, E. A., Weinstein, A., Goodman, A. D., & McDermott, M. P. (2003). Cognitive fatigue during a test requiring sustained attention: A pilot study. *Multiple Sclerosis Journal*, 9(5), 503–508. <https://doi.org/10.1191/1352458503ms946oa>

Sepulcre, J., Masdeu, J., Goñi, J., Arrondo, G., Vélez De Mendizábal, N., Bejarano, B., & Villoslada, P. (2009). Fatigue in multiple sclerosis is associated with the disruption of frontal and parietal pathways. *Multiple Sclerosis Journal*, 15(3), 337–344. <https://doi.org/10.1177/1352458508098373>

Serino, A., Ciarraelli, E., Di Santantonio, A., & Ládavas, E. (2006). A rehabilitative program for central executive deficits after traumatic brain injury. *Brain and Cognition*, 60(2), 213–214.

Shaygannejad, V., Janghorbani, M., Ashtari, F., Zanjani, H. A., & Zakizade, N. (2008). Effects of Rivastigmine on Memory and Cognition in Multiple Sclerosis. *Canadian Journal of Neurological Sciences / Journal Canadien Des Sciences Neurologiques*, 35(4), 476–481. <https://doi.org/10.1017/S0317167100009148>

Simani, L., Roozbeh, M., Shojaei, M., Rostami, M., Roozbeh, M., & Sahraian, M. A. (2023). Cognitive deficits in multiple sclerosis: Auditory and visual attention and inhibitory control. *Applied Neuropsychology: Adult*, 1–8. <https://doi.org/10.1080/23279095.2023.2192408>

Simon, K. C., Munger, K. L., & Ascherio, A. (2012). Vitamin D and multiple sclerosis: Epidemiology, immunology, and genetics. *Current Opinion in Neurology*, 25(3), 246–251.

<https://doi.org/10.1097/WCO.0b013e3283533a7e>

Simone, M., Viterbo, R. G., Margari, L., & Iaffaldano, P. (2018). Computer-assisted rehabilitation of attention in pediatric multiple sclerosis and ADHD patients: A pilot trial. *BMC Neurology*, 18(1), 82. <https://doi.org/10.1186/s12883-018-1087-3>

Smith A: Symbol digit modalities test: Manual. Los Angeles: Western Psychological Services; 1982.
Smith, C., Hale, L., Olson, K., & Schneiders, A. G. (2009). How does exercise influence fatigue in people with multiple sclerosis? *Disability and Rehabilitation*, 31(9), 685–692. <https://doi.org/10.1080/09638280802273473>

Staff, N. P., Lucchinetti, C. F., & Keegan, B. M. (2009). Multiple sclerosis with predominant, severe cognitive impairment. *Archives of Neurology*, 66(9), 1139–1143. <https://doi.org/10.1001/archneurol.2009.190>

Stagg, C. J., Best, J. G., Stephenson, M. C., O'Shea, J., Wylezinska, M., Kincses, Z. T., Morris, P. G., Matthews, P. M., & Johansen-Berg, H. (2009). Polarity-Sensitive Modulation of Cortical Neurotransmitters by Transcranial Stimulation. *The Journal of Neuroscience*, 29(16), 5202–5206. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4432-08.2009>

Stagg, C. J., Bachtar, V., O'Shea, J., Allman, C., Bosnell, R. A., Kischka, U., Matthews, P. M., & Johansen-Berg, H. (2012). Cortical activation changes underlying stimulation-induced behavioural gains in chronic stroke. *Brain*, 135(1), 276–284. <https://doi.org/10.1093/brain/awr313>

Stephan, K. E., Manjaly, Z. M., Mathys, C. D., Weber, L. A. E., Paliwal, S., Gard, T., Tittgemeyer, M., Fleming, S. M., Haker, H., Seth, A. K., & Petzschner, F. H. (2016). Allostatic Self-efficacy: A Metacognitive Theory of Dyshomeostasis-Induced Fatigue and Depression. *Frontiers in Human Neuroscience*, 10. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2016.00550>

Strauss, E. H., Spreen, O., & Sherman, E. M. S. (2006). *A compendium of neuropsychological tests: Administration, norms, and commentary* (Third edition). Oxford University Press.

Strober, L., & Arnett, P. (2005). An examination of four models predicting fatigue in multiple sclerosis. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 20(5), 631–646. <https://doi.org/10.1016/j.acn.2005.04.002>

Sumowski, J. F. (2015). Cognitive Reserve as a Useful Concept for Early Intervention Research in Multiple Sclerosis. *Frontiers in Neurology*, 6, 176. <https://doi.org/10.3389/fneur.2015.00176>

Sumowski, J. F. (2015). Educational attainment and cognitive status in MS: Reading, writing, and economics. *Multiple Sclerosis Journal*, 21(10), 1221–1222. <https://doi.org/10.1177/1352458515584417>

Tecchio, F., Cancelli, A., Cottone, C., Ferrucci, R., Vergari, M., Zito, G., Pasqualetti, P., Filippi, M. M., Ghazaryan, A., Lupoi, D., Smits, F. M., Giordani, A., Migliore, S., Porcaro, C., Salustri, C.,

- Rossini, P. M., & Priori, A. (2015). Brain Plasticity Effects of Neuromodulation Against Multiple Sclerosis Fatigue. *Frontiers in Neurology*, 6, 141. <https://doi.org/10.3389/fneur.2015.00141>
- Tecchio, F., Cancelli, A., Cottone, C., Tomasevic, L., Devigus, B., Zito, G., Ercolani, M., & Carducci, F. (2013). Regional Personalized Electrodes to Select Transcranial Current Stimulation Target. *Frontiers in Human Neuroscience*, 7. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2013.00131>
- Tecchio, F., Cancelli, A., Cottone, C., Zito, G., Pasqualetti, P., Ghazaryan, A., Rossini, P. M., & Filippi, M. M. (2014). Multiple sclerosis fatigue relief by bilateral somatosensory cortex neuromodulation. *Journal of Neurology*, 261(8), 1552–1558. <https://doi.org/10.1007/s00415-014-7377-9>
- Tecchio, F., Cancelli, A., Pizzichino, A., L'Abbate, T., Gianni, E., Bertoli, M., Paulon, L., Zannino, S., Giordani, A., Lupoi, D., Pasqualetti, P., Mirabella, M., & Filippi, M. M. (2022). Home treatment against fatigue in multiple sclerosis by a personalized, bilateral whole-body somatosensory cortex stimulation. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 63, 103813. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2022.103813>
- Tecchio, F., Zito, G., Zappasodi, F., Dell'Acqua, M. L., Landi, D., Nardo, D., Lupoi, D., Rossini, P. M., & Filippi, M. M. (2008). Intra-cortical connectivity in multiple sclerosis: A neurophysiological approach. *Brain: A Journal of Neurology*, 131(Pt 7), 1783–1792. <https://doi.org/10.1093/brain/awn087>
- Téllez, N., Río, J., Tintoré, M., Nos, C., Galán, I., & Montalban, X. (2005). Does the Modified Fatigue Impact Scale offer a more comprehensive assessment of fatigue in MS? *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 11(2), 198–202. <https://doi.org/10.1191/1352458505ms1148oa>
- Thair, H., Holloway, A. L., Newport, R., & Smith, A. D. (2017). Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS): A Beginner's Guide for Design and Implementation. *Frontiers in Neuroscience*, 11, 641. <https://doi.org/10.3389/fnins.2017.00641>
- Thickbroom, G. W., Sacco, P., Kermode, A. G., Archer, S. A., Byrnes, M. L., Guilfoyle, A., & Mastaglia, F. L. (2006). Central motor drive and perception of effort during fatigue in multiple sclerosis. *Journal of Neurology*, 253(8), 1048–1053. <https://doi.org/10.1007/s00415-006-0159-2>
- Thornton, A. E., Raz, N., & Tucke, K. A. (2002). Memory in multiple sclerosis: Contextual encoding deficits. *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS*, 8(3), 395–409. <https://doi.org/10.1017/s1355617702813200>
- Tomasevic, L., Zito, G., Pasqualetti, P., Filippi, M., Landi, D., Ghazaryan, A., Lupoi, D., Porcaro, C., Bagnato, F., Rossini, P., & Tecchio, F. (2013). Cortico-muscular coherence as an index of fatigue in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, 19(3), 334–343.

<https://doi.org/10.1177/1352458512452921>

Tomassini, V., Sinclair, A., Sawlani, V., Overell, J., Pearson, O. R., Hall, J., & Guadagno, J. (2020). Diagnosis and management of multiple sclerosis: MRI in clinical practice. *Journal of Neurology*, 267(10), 2917–2925. <https://doi.org/10.1007/s00415-020-09930-0>

Tóth, E., Faragó, P., Király, A., Szabó, N., Veréb, D., Kocsis, K., Kincses, B., Sandi, D., Bencsik, K., Vécsei, L., & Kincses, Z. T. (2018). The Contribution of Various MRI Parameters to Clinical and Cognitive Disability in Multiple Sclerosis. *Frontiers in Neurology*, 9, 1172. <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.01172>

Tremlett, H., Zhao, Y., Devonshire, V., & UBC Neurologists. (2009). Natural history comparisons of primary and secondary progressive multiple sclerosis reveals differences and similarities. *Journal of Neurology*, 256(3), 374–381. <https://doi.org/10.1007/s00415-009-0039-7>

Turner, M. A., Moran, N. F., & Kopelman, M. D. (2002). Subcortical dementia. *British Journal of Psychiatry*, 180(2), 148–151. <https://doi.org/10.1192/bjp.180.2.148>

Turrigiano, G. G., & Nelson, S. B. (2000). Hebb and homeostasis in neuronal plasticity. *Current Opinion in Neurobiology*, 10(3), 358–364. [https://doi.org/10.1016/s0959-4388\(00\)00091-x](https://doi.org/10.1016/s0959-4388(00)00091-x)

Tutuncu, M., Tang, J., Zeid, N. A., Kale, N., Crusan, D. J., Atkinson, E. J., Siva, A., Pittock, S. J., Pirko, I., Keegan, B. M., Lucchinetti, C. F., Noseworthy, J. H., Rodriguez, M., Weinshenker, B. G., & Kantarci, O. H. (2013). Onset of progressive phase is an age-dependent clinical milestone in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 19(2), 188–198. <https://doi.org/10.1177/1352458512451510>

Urbanek, C., Weinges-Evers, N., Bellmann-Strobl, J., Bock, M., Dörr, J., Hahn, E., Neuhaus, A. H., Opgen-Rhein, C., Ta, T. M. T., Herges, K., Pfueller, C. F., Radbruch, H., Wernecke, K. D., Ohlraun, S., Zipp, F., Dettling, M., & Paul, F. (2010). Attention Network Test reveals alerting network dysfunction in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 16(1), 93–99. <https://doi.org/10.1177/1352458509350308>

Utz, K. S., Dimova, V., Oppenländer, K., & Kerkhoff, G. (2010). Electrified minds: Transcranial direct current stimulation (tDCS) and galvanic vestibular stimulation (GVS) as methods of non-invasive brain stimulation in neuropsychology--a review of current data and future implications. *Neuropsychologia*, 48(10), 2789–2810. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2010.06.002>

Van Den Akker, L. E., Beckerman, H., Collette, E. H., Eijssen, I. C. J. M., Dekker, J., & De Groot, V. (2016). Effectiveness of cognitive behavioral therapy for the treatment of fatigue in patients with multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Psychosomatic Research*, 90, 33–42. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2016.09.002>

Van Schependom, J., D’hooghe, M. B., Cleynhens, K., D’hooge, M., Haelewyck, M.-C., De Keyser,

- J., & Nagels, G. (2015). Reduced information processing speed as primum movens for cognitive decline in MS. *Multiple Sclerosis Journal*, 21(1), 83–91. <https://doi.org/10.1177/1352458514537012>
- Van't Leven, M., Zielhuis, G. A., Van Der Meer, J. W., Verbeek, A. L., & Bleijenberg, G. (2010). Fatigue and chronic fatigue syndrome-like complaints in the general population. *The European Journal of Public Health*, 20(3), 251–257. <https://doi.org/10.1093/eurpub/ckp113>
- Vecchio, F., Miraglia, F., Porcaro, C., Cottone, C., Cancelli, A., Rossini, P. M., & Tecchio, F. (2017). Electroencephalography-Derived Sensory and Motor Network Topology in Multiple Sclerosis Fatigue. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 31(1), 56–64. <https://doi.org/10.1177/1545968316656055>
- Vickrey, B. G., Hays, R. D., Harooni, R., Myers, L. W., & Ellison, G. W. (1995). A health-related quality of life measure for multiple sclerosis. *Quality of Life Research: An International Journal of Quality of Life Aspects of Treatment, Care and Rehabilitation*, 4(3), 187–206. <https://doi.org/10.1007/BF02260859>
- Vlahou, C. H., Kosmidis, M. H., Dardagani, A., Tsotsi, S., Giannakou, M., Giazkoulidou, A., Zervoudakis, E., & Pontikakis, N. (2013). Development of the Greek Verbal Learning Test: Reliability, Construct Validity, and Normative Standards. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 28(1), 52–64. <https://doi.org/10.1093/arclin/acs099>
- Vleugels, L., Lafosse, C., van Nunen, A., Charlier, M., Ketelaer, P., & Vandenbussche, E. (2001). Visuoperceptual impairment in MS patients: Nature and possible neural origins. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 7(6), 389–401. <https://doi.org/10.1177/135245850100700608>
- Vleugels, L., Lafosse, C., van Nunen, A., Nachtergaele, S., Ketelaer, P., Charlier, M., & Vandenbussche, E. (2000). Visuoperceptual impairment in multiple sclerosis patients diagnosed with neuropsychological tasks. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 6(4), 241–254. <https://doi.org/10.1177/135245850000600406>
- Vukusic, S., & Confavreux, C. (2007). Natural history of multiple sclerosis: Risk factors and prognostic indicators. *Current Opinion in Neurology*, 20(3), 269–274. <https://doi.org/10.1097/WCO.0b013e32812583ad>
- Walker, L. A. S., Berard, J. A., Berrigan, L. I., Rees, L. M., & Freedman, M. S. (2012). Detecting cognitive fatigue in multiple sclerosis: Method matters. *Journal of the Neurological Sciences*, 316(1–2), 86–92. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2012.01.021>
- Walton, C., King, R., Rechtman, L., Kaye, W., Leray, E., Marrie, R. A., Robertson, N., La Rocca, N., Uitdehaag, B., Van Der Mei, I., Wallin, M., Helme, A., Angood Napier, C., Rijke, N., & Baneke,

- P. (2020). Rising prevalence of multiple sclerosis worldwide: Insights from the Atlas of MS, third edition. *Multiple Sclerosis Journal*, 26(14), 1816–1821. <https://doi.org/10.1177/1352458520970841>
- Wessely, S. (2001). Chronic Fatigue: Symptom and Syndrome. *Annals of Internal Medicine*, 134(9_Part_2), 838. https://doi.org/10.7326/0003-4819-134-9_Part_2-200105011-00007
- Winkelmann, A., Engel, C., Apel, A., & Zettl, U. K. (2007). Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Journal of Neurology*, 254(S2), II35–II42. <https://doi.org/10.1007/s00415-007-2010-9>
- Woods, A. J., Antal, A., Bikson, M., Boggio, P. S., Brunoni, A. R., Celnik, P., Cohen, L. G., Fregni, F., Herrmann, C. S., Kappenman, E. S., Knotkova, H., Liebetanz, D., Miniussi, C., Miranda, P. C., Paulus, W., Priori, A., Reato, D., Stagg, C., Wenderoth, N., & Nitsche, M. A. (2016). A technical guide to tDCS, and related non-invasive brain stimulation tools. *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 127(2), 1031–1048. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2015.11.012>
- Yahia, M., Al-Harbi, T. M., & Bashir, S. (2018). The potential rehabilitation role of transcranial direct current stimulation (tDCS) in multiple sclerosis. *Neurology, Psychiatry and Brain Research*, 30, 9–11. <https://doi.org/10.1016/j.npbr.2018.04.003>
- Yamout, B., Issa, Z., Herlopian, A., El Bejjani, M., Khalifa, A., Ghadieh, A. S., & Habib, R. H. (2013). Predictors of quality of life among multiple sclerosis patients: A comprehensive analysis. *European Journal of Neurology*, 20(5), 756–764. <https://doi.org/10.1111/ene.12046>
- Yavari, F., Jamil, A., Mosayebi Samani, M., Vidor, L. P., & Nitsche, M. A. (2018). Basic and functional effects of transcranial Electrical Stimulation (tES)—An introduction. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 85, 81–92. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.06.015>
- Yizhar, O., Fenno, L. E., Prigge, M., Schneider, F., Davidson, T. J., O’Shea, D. J., Sohal, V. S., Goshen, I., Finkelstein, J., Paz, J. T., Stehfest, K., Fudim, R., Ramakrishnan, C., Huguenard, J. R., Hegemann, P., & Deisseroth, K. (2011). Neocortical excitation/inhibition balance in information processing and social dysfunction. *Nature*, 477(7363), 171–178. <https://doi.org/10.1038/nature10360>
- Yusuf, A., & Koski, L. (2013). A qualitative review of the neurophysiological underpinnings of fatigue in multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences*, 330(1–2), 4–9. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2013.04.012>
- Zakzanis, K. (2000). Distinct Neurocognitive Profiles in Multiple Sclerosis Subtypes. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 15(2), 115–136. [https://doi.org/10.1016/S0887-6177\(98\)00157-7](https://doi.org/10.1016/S0887-6177(98)00157-7)
- Zeller, D., Aufm Kampe, K., Biller, A., Stefan, K., Gentner, R., Schütz, A., Bartsch, A., Bendszus, M., Toyka, K. V., Rieckmann, P., & Classen, J. (2010). Rapid-onset central motor plasticity in

multiple sclerosis. *Neurology*, 74(9), 728–735. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181d31dcf>

Zéphir, H. (2018). Progress in understanding the pathophysiology of multiple sclerosis. *Revue Neurologique*, 174(6), 358–363. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2018.03.006>

Zifko, U. A., Rupp, M., Schwarz, S., Zipko, H. T., & Maida, E. M. (2002). Modafinil in treatment of fatigue in multiple sclerosis. *Journal of Neurology*, 249(8), 983–987. <https://doi.org/10.1007/s00415-002-0765-6>

Zwarts, M. J., Bleijenberg, G., & Van Engelen, B. G. M. (2008). Clinical neurophysiology of fatigue. *Clinical Neurophysiology*, 119(1), 2–10. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2007.09.126>