

## Multipla skleroza: Aktuelne smernice za neuropsihološku dijagnostiku i terapiju

Ivana IGNJATOVIĆ<sup>1,\*</sup>, Sanela SLAVKOVIĆ<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Neurološka klinika Westend, Bad Wildungen, Savezna Republika Nemačka

<sup>2</sup>Univerzitet u Novom Sadu – Medicinski fakultet, Katedra za specijalnu edukaciju i rehabilitaciju, Srbija

Multipla skleroza smatra se najčešćom hroničnom inflamatornom autoimunom bolešću centralnog nervnog sistema ranog i srednjeg odraslog doba. Pored različitih neuroloških tegoba, njeno manifestovanje se odražava i kroz kognitivnu disfunkciju i pojavu različitih psihopatoloških fenomena, pri čemu je u literaturi najviše pažnje posvećeno narušenoj brzini procesiranja informacija i depresivnosti. Cilj rada jeste kratak pregled najvažnijih istraživanja i saznanja iz oblasti multiple skleroze sa neuropsihološkog stanovišta, uz praktične preporuke za dijagnostiku (kognitivni skrining i praćenje) i terapiju (restituciju kroz specifičnu kognitivnu stimulaciju, kompenzaciju/manipulaciju i modifikaciju okruženja, psihoedukaciju, integrativni psihoterapijski pristup). Pravovremena dijagnostika i terapija od strane multidisciplinarnog tima ima za cilj usporavanje toka bolesti, što duže očuvanje kognitivnih i telesnih funkcija, te emocionalne stabilnosti i kvaliteta života.

**Ključne reči:** multipla skleroza, kognitivni i afektivni status, neuropsihološka dijagnostika, neuropsihološka terapija

\* Ivana Ignjatović, ivana.ignjatovic21@gmail.com

## Uvod

Multipla skleroza smatra se hroničnom inflamatornom autoimunom bolešću centralnog nervnog sistema koja se najčešće javlja između 20. i 40. godine života, nešto više kod osoba ženskog pola (Hansen et al., 2021; Islas & Ciampi, 2019), a čija pojava može da podrazumeva genetsku predispoziciju i faktore kao što su nedostatak vitamina D, nedovoljna izloženost sunčevim zracima, infekcija Epstein-Barr virusom, prekomerna telesna težina i pušenje (Dobson & Giovannoni, 2019). S obzirom na to u kom životnom periodu uglavnom dolazi do manifestacije ove bolesti, ranom i srednjem odraslom dobu, ističe se naročita važnost ranog uspostavljanja medicinske i neuropsihološke dijagnoze, kako bi se što pre počelo sa odgovarajućim vidovima medikamentozne i nemedikamentozne terapije i podrške od strane multidisciplinarnog tima, sa ciljem usporavanja toka bolesti i što dužeg očuvanja kognitivnih i telesnih funkcija, kao i emocionalne stabilnosti i kvaliteta života.

Bolest se javlja u sledećim formama (Arnett, 2003; Bramow et al., 2010; Chiaravalloti & DeLuca, 2008):

- *relapso-remitentna multipla skleroza* podrazumeva pogoršanja praćena delimičnim ili potpunim oporavkom, tj. periodom remisije, a smatra se najčešćom samim tim i najviše istraživanom formom, koja nakon određenog perioda uglavnom poprima karakteristike sekundarno-progresivne forme;
- *sekundarno-progresivna multipla skleroza* odlikuje se postojanjem konstantne progresije neurološkog deficita, sa ili bez povremenih relapsa, manjih remisija i platoa;
- *primarno-progresivna multipla skleroza* koju od samog početka karakteriše sporo, kontinuirano nagomilavanje kliničkog deficita, sa povremenim platoima, ali i retkim kratkotrajnim pogoršanjima;
- *progresivno-relapsna multipla skleroza* ima sličan tok kao i primarno-progresivna, ali je karakterišu i jasno definisani akutni relapsi, sa ili bez neurološkog oporavka.

Pored prisustva različitih neuroloških smetnji, istraživanja pokazuju da je incidenca kognitivnog oštećenja kod pacijenata sa multiplom sklerozom u porastu, prema različitim autorima kreće se između 30-70% (Achiron & Barak, 2003; Benedict, Bruce et al., 2006; Hansen et al., 2015; Rao et al., 1991). Kako su kognitivne smetnje često prisutne već prilikom

uspostavljanja dijagnoze multiple skleroze i s obzirom na to koliki uticaj mogu imati na svakodnevnicu, pogađajući gotovo sve aspekte života obolelog, a naročito kada je reč o radnoj sposobnosti, sposobnostima potrebnim za vožnju, porodičnom i socijalnom životu, narušavajući pritom njegov kvalitet (Heesen et al., 2008), ističe se poseban značaj rane neuropsihološke dijagnostike, tj. procene aktuelnog kognitivnog i afektivnog statusa na samom početku bolesti, kao i njegovo redovno praćenje (Gold et al., 2014), a sve u cilju pravovremenih neuropsiholoških terapijskih intervencija. Iako anamnestički i heteroanamnestički podaci predstavljaju važan izvor podataka u svakodnevnoj kliničkoj praksi, teži se onim merama koje mogu pružiti odgovarajuću objektivnost.

### *Kognitivni status pacijenata sa multiplom sklerozom*

Postojanje kognitivnih oštećenja kod pacijenata sa multiplom sklerozom je vrlo interindividualno, kako u pogledu pojedinih kognitivnih funkcija koje su oštećene, tako i što se tiče stepena njihove oštećenosti. U literaturi se diskutuje i uticaj različitih faktora na manifestaciju kognitivnih smetnji kao što su na primer tok bolesti (Greim & Zettl, 2009; Potagas et al., 2008), njeno trajanje (Amato et al., 2006), lokalizacija i obim lezije (Hoffman et al., 2007; Rocca et al., 2015), depresivnost (Beblo & Lautenbacher, 2006) i zamor (Shah, 2009).

Na osnovu dosadašnjih istraživanja i iskustava iz prakse može se konstatovati da ne postoji tzv. jedinstveni profil kognitivnog oštećenja kod pacijenata sa multiplom sklerozom, u smislu da bi iz neuropsihološkog ugla određeno oštećenje ili kombinacija oštećenja nedvosmisleno ukazivala na dijagnozu multiple skleroze. Ipak, može se govoriti o kognitivnim deficitima koji se češće javljaju kod pacijenata sa multiplom sklerozom u odnosu na ostale grupe pacijenata, kao što su oštećenje intenziteta i selektiviteta pažnje, brzine procesiranja informacija, egzekutivnih funkcija prema nešto klasičnijem shvatanju (radne memorije, fleksibilnosti, inhibicije, formiranja koncepata, fluentnosti, sposobnosti planiranja) i pamćenja (usvajanja novog verbalnog i neverbalnog materijala), sa prevalencom više od, do ili oko 50% (Hansen et al., 2021), u poređenje sa nekim drugim domenima, na primer govorom, praksijom i gnozijom. Navedeno se pripisuje češćim lezijama bele mase centralnog nervnog sistema, dok je oštećenje kortikalnih struktura retko.

Uvidom u prethodna istraživanja najčešće se izveštava o narušenoj brzini procesiranja informacija kao o ključnom deficitu pacijenata sa multiplom

sklerozom (Chiaravalloti & DeLuca, 2008; Langdon, 2011), koji može da utiče i na disfunkciju ostalih kognitivnih domena (Bergendal et al., 2007; Calabrese, 2006). To je prvobitno postulirano Modelom relativne posledice, eng. *Relative Consequence Model* (DeLuca et al., 2004), prema kome osnovna poteškoća u brzini procesiranja informacija posledično pogađa druge kognitivne aspekte, pre svega radnu memoriju. Objašnjenje o učestalosti narušene brzine procesiranja informacija potrebno je potražiti svakako u neuropatološkim procesima. Kognitivni deficiti mogu se registrovati već na ranim stadijumima bolesti, čak i kod pacijenata bez žalbi na kognitivnu disfunkciju (Feuillet et al., 2007) i/ili izolovano bez jasne povezanosti sa ostalim kliničkim markerima bolesti (Sartori & Edan, 2006).

Neke longitudinalne studije su pokazale da strukturalne promene, kao što su lezije ili atrofija, pre nego tok bolesti, mogu biti bolji prediktori kognitivnog oštećenja kod pacijenata sa multiplom sklerozom (na primer, Feinstein et al., 1993; Sperling et al., 2001). Na osnovu nalaza funkcionalne magnetne rezonance (fMR), u poređenju sa kontrolnom grupom, pacijenti sa relapsno-remitentnom formom multiple skleroze, u ranoj fazi, imali su veći nivo aktivacije u desnom frontalnom korteksu, bilateralnom prefrontalnom korteksu i desnom cerebelumu dok su radili zadatak koji je zahtevao angažovanost pažnje, što ukazuje na to da ovi pacijenti koriste kompezatornu kortikalnu aktivaciju u ranoj fazi svoje bolesti (Audoin et al., 2003). Na snimcima MR pacijenata sa multiplom sklerozom obično se registruje oštećenje talamokortikalnih mreža uključujući prefrontalni korteks, te je u jednoj studiji računat kompozitni indeks koji je uključio talamičku atrofiju i volumen lezija bele mase i komora registrovanih pomoću MR (Omisade et al., 2012). Pokazalo se da osobe sa višim indeksom imaju najveće poteškoće sa egzekutivnom kontrolnom pažnjom, pored opšte usporene kognitivne obrade.

Dalje, u jednom od istraživanja koje se bavilo ispitivanjem lokalizacije moždanih lezija, frontalne lezije predstavljale su najveći deo svih lezija, a procenat lezija bele mase bio je najviše zastupljen u frontalnom i parijetalnom regionu (Sperling et al., 2001). Kada su ovi pacijenti poređeni sa kontrolnom grupom istih godina i edukativnog nivoa na neuropsihološkom testiranju, pacijenti sa multiplom sklerozom su manifestovali značajno oštećenje usmerene pažnje, brzine procesiranja informacija i verbalne memorije. Učinak na merama ovih domena bio je u negativnoj korelaciji sa obimom lezija u frontalnom i parijetalnom regionu kod pacijenata kako na inicijalnom merenju, tako i nakon jedne i četiri godine, te autori sprovedenog istraživanja smatraju da ta konzistentnost sugerise da remećenje frontoparijetalnih

subkortikalnih mreža može da čini obrazac kognitivnog oštećenja koji se viđa kod mnogih pacijenata sa multiplom sklerozom. U jednom drugom istraživanju (Sanfilippo et al., 2006) pronađeno je da je atrofija bele mase bolji prediktor deficita brzine procesiranja informacija i radne memorije, dok atrofija sive mase determiniše verbalne deficite i psihopatološke fenomene kao što su euforija ili dezinhibicija.

### *Afektivni status pacijenata sa multiplom sklerozom*

Pacijenti sa multiplom sklerozom mogu biti pogođeni širokim spektrom psihopatoloških fenomena, sa posledicama na socijalnom, profesionalnom i kognitivnom planu, te je potrebno skrenuti pažnju i na njihov značaj. Često ovi poremećaji/njihovi simptomi ostaju neprepoznati i nepokriveni adekvatnom terapijom zbog preklapanja sa simptomima u sklopu osnovne bolesti. Ovde se pre svega misli na manifestaciju somatskih simptoma depresije i anksioznosti (Donnchadha et al., 2013). Zbog toga je bilo i nekih predloga da se određeni ajtemi uklone iz Beckove skale depresivnosti (Beck Depression Inventory - BDI)(Beck & Steer, 1993a) koji se odnose na zamor, poteškoće na poslu i zabrinutost za zdravlje (Mohr et al., 1997). Takođe, nakon primene Beckovog inventara anksioznosti (Back Anxiety Inventory - BAI)(Beck & Steer, 1993b), bilo je moguće izdvojiti klaster simptoma koji bi se pre odnosio na fizičke posledice multiple skleroze nego anksioznosti (Donnchadha et al., 2013). Osim toga, u istom istraživanju dobijena su još dva klastera: jedan se odnosio na distorzije kognitivnog prostora i neurofiziološke simptome anksioznosti, a drugi na probleme temperaturne regulacije i subjektivne žalbe. Uzimajući u obzir niži kriterijum, 70% pacijenata se prikazalo kao anksiozno na BAI-u. Kada su izostavljeni ajtemi u vezi sa somatikom, broj anksioznih osoba se smanjio na 51.52%.

Depresija se ističe kao najčešći psihopatološki problem kod pacijenata sa multiplom sklerozom, sa životnom prevalencom od 25-50%, a tri puta se češće javlja nego kod opšte populacije (Jefferies, 2006; Marrie et al., 2015). Mehanizmi nastanka depresije mogu biti multifaktorski uslovljeni, pri čemu se govori o biološkim, psihološkim i socijalnim faktorima, kao i o njihovoj interakciji. Manifestacija depresije može biti povezana sa prirodom same bolesti, kao rezultat neuralnih oštećenja i/ili imune disfunkcije, što može da izazove ili produbi/pojača depresivne simptome. Pokazalo se da neuropatološke mere mogu da objasne 43% varijanse depresije kod pacijenata sa multiplom sklerozom (Feinstein et al., 2010). Naravno, depresija može biti

i reakcija na životne okolnosti i promene koje bolest nosi sa sobom, počevši već od samog saznavanja dijagnoze. Takođe, pojava depresije može biti i nešto što se zove „neželjeni događaj” kao posledica primene određene imunomodulatorne terapije za usporavanje toka bolesti, kao što je terapija interferonom (Kirzinger et al., 2013).

Mogu da se jave dnevne varijacije raspoloženja, funkcionalna onesposobljenost koja nije posledica bolesti, pesimistične i negativne misli (Jefferies, 2006). S tim u vezi su agitacija, nedostatak inicijative, tuga, demoralisanost, gubitak samopouzdanja i samopoštovanja, poremećaji spavanja i ishrane, što sve remeti svakodnevni život, odnose sa drugima, pridržavanje propisane farmakoterapije i rehabilitacije, posledično dovodeći i do pogoršanja bolesti (Frohman et al., 2011). Gubitak samoefikasnosti, generalno povećan nivo distresa, te i depresije, navode se kao ključni faktori koji utiču na pad kvaliteta života ovih pacijenata (Wollin et al., 2013).

Postoje podaci koji sugerišu da dužina trajanja multiple skleroze može biti povezana sa depresivnim simptomima (Vargas & Arnett, 2013). S druge strane, neki od podataka ukazuju na to da zastupljenost depresivnosti nije povezana sa trajanjem bolesti, ali jeste sa višim stepenom onesposobljenosti (Wood et al., 2013). Takođe, u jednoj od studija godine starosti nisu se pokazale kao značajan prediktor depresivnosti, ali kada se u obzir uzeo i stepen onesposobljenosti rezultati su pokazali da mlađe osobe sa većim stepenom onesposobljenosti imaju viši nivo kognitivno-afektivnih simptoma depresivnosti (Kim et al., 2012).

Još jedna studija govori u prilog povezanosti većeg stepena depresivnosti i veće onesposobljenosti, nestabilnijeg toka bolesti, dužeg trajanja bolnog stanja i veće potrebe za zdravstvenom negom, a što se tiče demografskih varijabli, kao relevantnim su se pokazale pripadnost ženskom polu, veća životna starost i niži edukativni nivo (Sullivan et al., 2012).

U istraživanju da Silvae i saradnika (2011), prisustvo depresivnih simptoma bilo je značajno povezano sa trenutnim godinama starosti, godinama starosti kada je nastupila bolest, dužinom trajanja bolesti, stepenom fizičke onesposobljenosti i jačinom prisustva simptoma koji su karakteristični za multiplu sklerozu, dok je nizak obrazovni nivo bio u vezi sa većim prisustvom depresivnih i anksioznih simptoma. Značajne relacije depresivnosti sa kliničkim pokazateljima, odnosno stepenom fizičke onesposobljenosti i jačinom simptoma u sklopu multiple skleroze, bile su prisutne i nakon kontrole navedenih demografskih varijabli.

Jedno od prospektivnih istraživanja je pokazalo visoku stopu prisutnosti depresivnosti, 44.5%, i anksioznosti, 54.5%, tokom relapsa, što se za dva meseca nakon pogoršanja smanjilo na 29.2% što se tiče depresivnosti i na 39.8% što se tiče anksioznosti, da bi se posle šest meseci od pogoršanja depresivnost stabilizovala na 34.4%, a anksioznost na 43.8% (Moore et al., 2012). Nalazi te studije podržavaju korelaciju između nivoa fizičke onesposobljenosti i depresivnih simptoma. Poboljšanje u fizičkom statusu tokom dva meseca bilo je povezano sa redukcijom depresivnih simptoma, međutim, prisutnost depresije tokom pogoršanja bila je najbolji prediktor nivoa depresivnosti za dva i šest meseci. Slično je dobijeno i za anksiozne simptome.

Prevalenca anksioznih poremećaja kod pacijenata sa multiplom sklerozom značajno varira između studija. U jednoj od studija u kojoj se koristio klinički intervju nađeno je oko 35% onih koji imaju neki od anksioznih poremećaja, a generalizovani anksiozni poremećaj, opsesivno-kompulzivni poremećaj i panični poremećaj bili su najčešći (Korostil & Feinstein, 2007). Iako je depresija više istraživana i razmatrana kao najčešći psihopatološki problem, u istraživanju Vuda i saradnika (Wood et al., 2013) pokazalo se da je anksioznost dva puta više bila zastupljena kod pacijenata sa multiplom sklerozom nego depresija. Dalje, anksioznost nije bila povezana sa stepenom onesposobljenosti ili dužinom bolesti, ali je bila niža kod starijih pacijenata. Takođe, njen nivo je opadao sa protokom vremena, naročito kod osoba ženskog pola, što je i ranije dobijano (Di Legge et al., 2003). Potencijalno objašnjenje za to jesu mogućnosti koje se na samom početku ponude pacijentima, podrška, prihvatanje ili neki drugi vid uspešnih strategija prevazilaženja problema (Irvine et al., 2009).

Prema nekim podacima, anksioznost je najviše bila izražena u periodu ispitivanja i donošenja zaključka o dijagnozi, a naročito je bila zastupljena kod osoba ženskog pola, te je nakon šest meseci došlo do male ali značajne redukcije anksioznih simptoma (Giordano et al., 2011).

Psihološke promene mogu biti prisutne i pre uspostavljanja dijagnoze, kada su pacijenti imali neočekivani prvi neurološki simptom, te postali vulnerabilni za dalji razvoj psihopatoloških fenomena. Pacijenti su izveštavali o postojanju šoka, anksioznosti, straha, tuge, žalosti, ljutnje, neizvesnosti, stida, gubitka identiteta, nepoverenja, napuštanja od strane drugih, što sve može igrati ulogu u razvoju kasnijih poremećaja. Interesantno je istaći da su neki pacijenti osetili olakšanje kada su saznali konačnu dijagnozu,

primenjujući neke od strategija kao što su prihvatanje, reorganizovanje svojih resursa, traženje pomoći i razvijanje nade (Barker-Collo et al., 2006; Isaksson & Ahlström, 2006).

## *Neuropsihološka dijagnostika*

Neuropsihološka dijagnostika u širem značenju sprovodi se u svrhu procene trenutnog kognitivnog i afektivnog statusa pacijenta, a sa ciljem praćenja toka bolesti, radi evaluacije efekata imunomodulatorne i simptomatske terapije, procene radne sposobnosti ili u terapijske svrhe (neuropsihološke intervencije).

### *Skrining kognitivnog statusa*

Prilikom prvog susreta potrebno je sprovesti orijentacionu procenu kognitivnog statusa ili kognitivni skrining. Pregledom dosadašnjih studija izdvajaju se tri baterije koje se najčešće koriste u tu svrhu (odlučeno je da se zadrže nazivi na engleskom): *Brief Repeatable Battery* – BRB (Rao et al., 1990), kasnije preimenovana u *Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests* – BRB-N (Rao et al., 1991), *Minimal Assessment of Cognitive Funktion in Multiple Sclerosis* – MACFIMS (Benedict et al., 2006) i *Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis* – BICAMS (Langdon et al., 2012). Poređenje ove tri baterije, radi lakšeg uvida u subtestove koji su im zajednički, a po kojima se razlikuju, prikazano je u Tabeli 1. Nakon toga sledi opis svakog subtesta.



**Tabela 1**

*Poređenje tri neuropsihološke baterije koje se najčešće koriste kod pacijenata sa multiplom sklerozom*

<b>Kognitivni domen</b>	<b>BRB-N</b>	<b>MACFIMS</b>	<b>BICAMS</b>
Auditivna brzina procesiranja informacija i radna memorija	PASAT	PASAT	–
Vizuelna brzina procesiranja informacija i vizuelno skeniranje	SDMT	SDMT	SDMT
Auditivna ili verbalna epizodička memorija	SRT	CVLT-II	CVLT-II
Vizuelna ili spacijalna epizodička memorija	10/36 SPART*	BVMT-R	BVMT-R
Spacijalno procesiranje	–	JLO	–
Verbalna fluentnost	WLG*	COWAT	–
Konceptualno mišljenje, rešavanje problema	–	D-KEFS Sorting	–

*Napomena.* BRB-N – Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests; MACFIMS – Minimal Assessment of Cognitive Funktion in Multiple Sclerosis; BICAMS - Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis; PASAT – Paced Auditory Serial Addition Test; SDMT – Symbol Digit Modalities Test; SRT – Selective Reminding Test; CVLT-II – California Verbal Learning Test, Second Edition; BVMT-R – Brief Visuospatial Memory Test Revised; COWAT – Controlled Oral Word Association Test; JLO – Judgement of Line Orientation; D-KEFS Sorting – Delis-Kaplan Exekutive Funktion System Sorting; 10/36 SPART\* – Spatial Recall Test i WLG\* – Word List Generation prema preporukama za skraćenu verziju (Portaccio et al., 2009) ne nalaze se na listi subtestova koje je potrebno zadati.

*Paced Auditory Serial Addition Test – PASAT* (Gronwall, 1977), namenjen pre svega za procenu auditivne brzine procesiranja informacija i radne memorije, uključuje i različite funkcije pažnje kao i postojanje/očuvanje dobrih aritmetičkih sposobnosti. Pacijenti ga obično doživljavaju kao vrlo zahtevan zadatak. Ipak, to je jedan od najprimenjivijih instrumenata u istraživanjima o multiploj sklerozi (Rosti et al., 2006). Ispitanik u fiksnom vremenskom intervalu sluša brojeve, sabira poslednja dva broja koja je čuo (prvi sa drugim, drugi sa trećim, treći sa četvrtim, ...) i usmeno saopštava rezultat koji je potrebno što pre da zanemari. Iz kliničkog iskustva, česta greška ispitanika je da na rezultat doda poslednji broj koji je čuo, a ne na prethodni kao što je pravilo.

*Symbol Digit Modalities Test – SDMT* (Smith, 1982) koristi se za procenu vizuelne brzine procesiranja informacija, vizuelnog skeniranja i praćenja, učenja/pamćenja, uključujući i različite funkcije pažnje. Ispitaniku je data

muštra parova apstraktnih simbola i brojeva od 1 do 9. Za svaki simbol potrebno je usmeno saopštiti koji broj mu pripada. Zadavanje testa je ograničeno na 90 sekundi.

*Selective Reminding Test – SRT* (Buschke & Fuld, 1974) služi za procenu kratkoročnog i dugoročnog pamćenja verbalnih informacija. Ispitaniku se čita lista od 12 reči sa koje je potrebno neposredno reprodukovati što više reči, redosled nije bitan. Svako naredno izvođenje (predviđeno je maksimalno šest) podrazumeva da se ispitaniku čitaju samo one reči koje nije reprodukovao, a on je dužan da opet ponovi što više reči od mogućih 12. Postoji i odloženo prisećanje nakon 30 minuta. Test nije vremenski ograničen.

*California Verbal Learning Test, Second Edition – CVLT-II* (Delis et al., 2000), mera je verbalnog učenja i pamćenja. Ispitaniku se čita A lista od 16 reči, ukupno pet puta, nakon svakog prezentovanja reči sledi ispitanikova neposredna reprodukcija što je moguće više reči. Zatim sledi čitanje reči sa B liste, tzv. interferencijalne liste, nakon čega je potrebno da ispitanik najpre reprodukuje reči sa B liste i da se zatim priseti reči sa A liste. Nakon 20 minuta sledi odložena reprodukcija reči sa A liste. Dalje se ispitaniku čita 28 reči za koje je potrebno da kaže da li su bile na A listi ili ne. Na kraju postoji opciono tzv. *forced-choice* prepoznavanje (daju se parovi reči) 10 minuta nakon da/ne prepoznavanja. Nema vremenskog ograničenja testa.

*10/36 Spatial Recall Test – SPART* (Rao et al., 1990) služi za procenu vizuelnog pamćenja. Preporuka je da se koristi isključivo u okviru baterije. Ispitaniku se u trajanju od 10 sekundi izlaže matrica 6x6 sa deset krugova koji su u njoj raspoređeni. Nakon toga je potrebno da se reprodukuje prethodni dizajn na praznoj tabli. Proces se ponavlja tri puta, a nakon 15 minuta sledi i odloženo prisećanje.

*Brief Visuospatial Memory Test Revised – BVMT-R* (Benedict et al., 1996) predstavlja meru vizuelnog učenja i pamćenja. Ispitaniku se prezentuje matrica sa šest figuralnih stimulusa 10 sekundi. Postupak se ponavlja tri puta i nakon svakog izlaganja sledi neposredna ispitanikova reprodukcija zapamćenih vizuelnih stimulusa, pritom je bitno voditi računa i o njihovoj lokaciji. Sledi odloženo prisećanje nakon 25 minuta i da/ne zadatak prepoznavanja. Test nije vremenski ograničen.

*Word List Generation – WLG* (Rao et al., 1990) mera je fonemske verbalne fluentnosti koja služi za procenu spontane produkcije reči i mentalne fleksibilnosti. Na raspolaganju stoji 60 sekundi za zadati kriterijum.

*Controlled Oral Word Association Test – COWAT* (Benton et al., 1983) predstavlja meru verbalne fluentnosti, odnosno spontane reprodukcije reči koje ili pripadaju istoj kategoriji ili počinju istim slovom zadatim od strane ispitivača. Ispitanik po kriterijumu ima 60 sekundi na raspolaganju.

*Judgement of Line Orientation – JLO* (Benton et al., 1994) služi za procenu spacijalne percepcije i orijentacije. Test se sastoji od 30 zadataka. Ispitaniku se prikazuju dve linije koje je potrebno da pronade na datoj mustri ispod stimulus-kartice, gde su linije označene brojevima i stoje pod određenim uglom. Ne postoji vremensko ograničenje za davanje odgovora.

*Delis-Kaplan Executive Funktion System Sorting – D-KEFS Sorting* (Delis et al., 2001) jeste jedan od devet zadataka u okviru baterije namenjene za procenu egzekutivnih funkcija, a odnosi se na procenu konceptualnog mišljenja i rešavanja problema. U prvom uslovu, tzv. slobodnom sortiranju, ispitnik bi trebalo da sortira šest kartica u dva kriterijuma, po što je moguće više pravila. U drugom uslovu, tzv. prepoznavanju, od ispitanika se traži da identifikuje i opiše ispravna pravila po kojima je ispitivač sortirao kartice. Ne postoji vremensko ograničenje.

Potrebno je napomenuti da se *Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests* prvobitno sastojala od pet subtestova, kao što je predstavljeno u Tabeli 1, te se nastojalo da se dođe do još kraće forme koja bi pružila esencijalne informacije. Došlo se do verzije koja se sastoji iz tri subtesta (Portaccio et al., 2009): *Symbol Digit Modalities Test*, *Paced Auditory Serial Addition Test* i *Selective Reminding Test*.

Za *Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests* i *Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis* vrši se normiranje/validacione studije na internacionalnom nivou (Benedict et al., 2012). Kao prednost obe baterije navodi se postojanje *Symbol Digit Modalities Test*-a, koji je zbog svoje instrukcije da pacijent usmeno saopštava odgovore oslobođen od potencijalnih motoričkih deficita često prisutnih kod pacijenata sa multiplom sklerozom. Takođe, obe baterije sadrže verbalno pamćenje, tj. usvajanje novih sadržaja. *Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests* se zamera uključivanje *Paced Auditory Serial Addition Test*-a koji podrazumeva više različitih sposobnosti, između ostalog postojanje/očuvanje dobrih aritmetičkih sposobnosti, i pacijenti ga doživljavaju kao vrlo zahtevan zadatak. *Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis* se upućuje kritika da uključuje subtest koji procenjuje vizuo-prostorne sposobnosti koje su relativno retko oštećene kod pacijenata sa multiplom sklerozom (Hansen et al., 2015; 2021).

Da bi se nadomestili nedostaci *Paced Auditory Serial Addition Test-a*, postoje u literaturi naznake da bi ga mogao zameniti *Five-Point Test – FPT* (Regard et al., 1982), test figuralne fluentnosti. Naime, u jednom istraživanju (Hansen et al., 2017) je primenjena skraćena verzija *Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests (Paced Auditory Serial Addition Test, Symbol Digit Modalities Test, Selective Reminding Test)* i alternativna forma u kojoj je *Paced Auditory Serial Addition Test* bio zanemljen *Five-Point Test-om*. Nakon procene kognitivnog postignuća kod pacijenata obolelih od multiple skleroze, pokazalo se da prilikom primene faktorske analize ova dva testa najveće zasićenje ostvaruju na istom faktoru. Osim toga, procena učestalosti kognitivnih oštećenja pokazala je da zamena *Paced Auditory Serial Addition Test-a* *Five-Point Test-om* nije značajno promenila procenat pacijenata koji su identifikovani kao kognitivno oštećeni.

Od navedene tri baterije testova, *Minimal Assessment of Cognitive Funktion in Multiple Sclerosis* jeste najobuhvatnija, ali samim tim i njeno zadavanje traje relativno dugo, oko sat i po (Benedict et al., 2006). Postavlja se pitanje da li su prilikom prvog susreta zaista potrebne sve te informacije koje pruža ova baterija ili ipak razmisliti o njenom zadavanju nešto kasnije.

Ukoliko se postignuće na primenjenom skrining instrumentu pokaže neupadljivim, preporučuje se dalje praćenje, a ukoliko se ipak postignuće prikaže upadljivim (odstupanje više od jedne standardne devijacije ispod prosečne vrednosti), bilo da je reč o prvom susretu sa pacijentom ili o kasnijoj kontroli, uglavnom na svakih šest meseci, preporučuje se detaljna/obimna neuropsihološka dijagnostika (Hansen et al., 2021).

### *Izazovi neuropsihološke dijagnostike*

Generalno važi pravilo da se neuropsihološka dijagnostika ne sprovodi ukoliko je kod pacijenta potvrđeno akutno pogoršanje osnovne bolesti, tj. ako pacijent prima kortikosteroidnu terapiju namanjenu za tretiranje relapsa, zbog reverzibilnih negativnih uticaja na kogniciju (Uttner et al., 2005). Preporuka je da se sačeka mesec dana od poslednje doze pomenute terapije.

Kada je reč o neuropsihološkoj proceni u širem smislu, koja se ne odnosi samo na procenu kognitivnog postignuća, potrebno je naročito obratiti pažnju na procenu afektivnog statusa pacijenata sa multiplom sklerozom, naročito kada se radi o depresivnosti i anksioznosti. Osim već pomenutih inventara za procenu depresivnosti i anksioznosti (Beck & Steer, 1993a; Beck & Steer, 1993b), na raspolaganju mogu biti i *Depression Anxiety Stress Scale*

– DASS-21 (Lovibond & Lovibond, 1995) i *Hospital Anxiety and Depression Scale – HADS* (Zigmond & Snaith, 1983).

Još neki od izazova i potencijalnih konfundirajućih varijabli na testovno postignuće mogu biti slabost vida i fine motorike, kao i pojava zamora (motornog i kognitivnog) u sklopu osnovne bolesti. Kada je reč o zamoru, sledeći instrumenti se spominju kao najčešći za njegovu procenu (Braley & Chervin, 2010): *Chalder Fatigue Scale/Fatigue Scale* (Chalder et al., 1993), *Krupp's Fatigue Severity Scale – FSS* (Krupp et al., 1989) i *Modified Fatigue Impact Scale – MFIS* (Téllez et al., 2005).

Vrlo su važni podaci i o medikamentima koje pacijenti koriste, na primer, antidepresivi, antikonvulzanti, antispastici ili neuroleptici koji mogu da daju sliku kognitivnog oštećenja, naročito kada se radi o pažnji (Engel et al., 2007).

Što se tiče procene kognitivnog i afektivnog statusa, te promena u ponašanju, svakako ne smemo zanemariti ni dragocenost heteroanamnestičkih podataka, odnosno informacije od značajnih drugih ljudi (supružnika, partnera, dece, roditelja...).

## *Neuropsihološka terapija*

Preduslov za sprovođenje neuropsihološke terapije ili rehabilitacije jeste urađena neuropsihološka dijagnostika. Kada poznajemo kognitivni i afektivni status pacijenta, njegove promene u ponašanju, kao i koji su njegovi resursi na koje možemo da računamo, u mogućnosti smo da zajedno sa pacijentom i njegovom porodicom pristupimo individualnoj izradi plana neuropsihološke terapije, uzimajući u obzir lične ciljeve pacijenta.

U načelu, možemo govoriti o sledećim principima neuropsihološke terapije (Müller, 2009; Müller, 2013; Prosiegl & Böttger, 2007):

- restituciji,
- kompenzaciji/manipulaciji i modifikaciji okruženja,
- psihoedukaciji,
- integrativnom psihoterapijskom pristupu i
- kombinaciji navedenog.

*Restitucija* se u terapijskom smislu odnosi na postupke kojima se nastoji da se oštećena funkcija kompletno ili delimično povрати, kroz nespecifične

i specifične tzv. stimulativne mere. Nespecifična stimulacija bi bila opšta senzorna i/ili motorička stimulacija i pre je karakteristična za akutnu fazu lečenja/ranu rehabilitaciju, na primer nakon kome. Specifična stimulacija, koja je od izuzetne važnosti kada je reč o multiploj sklerozi, odnosi se na intenzivne i visokofrekventne kognitivne vežbe, kompjuterski podržane, čije jedno izvođenje ne bi trebalo da traje duže od sat vremena (uglavnom je ograničeno na 30-45 minuta). Kako bi kognitivni trening bio prilagođen individualnim potrebama pacijenta, naročito se ističe već pomenuta važnost neuropsihološke procene. Ako, na primer, pacijent sa multiplom sklerozom ispoljava slabost selektivne pažnje, ciljano će se trenirati selektivna pažnja.

Istraživanja su pokazala da kod pacijenata koji treniraju određeni kognitivni domen koji se tokom neuropsihološke dijagnostike pokazao kao slab manifestuju bolje postignuće prilikom retesta u odnosu na pacijente kod kojih je sprovedena neka od nespecifičnih psiholoških intervencija ili koji su bili bez bilo kakvih intervencija (Amato et al., 2014; Campbell et al., 2016; Mattioli et al., 2014; Pérez-Martín et al., 2017; Pusswald et al., 2014). Konkretno, u jednom od istraživanja (Flavia et al., 2010) ispitivan je uticaj intenzivne kognitivne rehabilitacije pažnje, brzine procesiranja informacija i egzekutivnih funkcija kod pacijenata sa relapsno-remitentnom formom multiple skleroze. Nakon tri meseca značajno se poboljšalo postignuće na merama ovih kognitivnih domena, a takođe je dobijen i tzv. sporedni efekat, pri čemu su ovi pacijenti i na meri depresivnosti pokazali manji stepen depresivnosti u odnosu na početno merenje. Rezultati kontrolne grupe pacijenata sa multiplom sklerozom, koja nije bila izložena ovakvoj vrsti intenzivnih kognitivnih treninga, ostali su nepromenjeni.

U prilog dobiti kognitivne rehabilitacije svedoče i studije sa fMRI gde se opisuju promene u aktivnosti određenih moždanih regiona, posmatrane u kontekstu neuroplastičnosti kognitivnog funkcionisanja pacijenata sa multiplom sklerozom (na primer, Cerasa et al., 2013; Chiaravalloti et al., 2015). U jednom od istraživanja dobijeno je da pacijenti sa multiplom sklerozom koji su bili izloženi intenzivnom treningu pažnje i brzine procesiranja informacija u poređenju sa kontrolnom grupom pacijenata sa multiplom sklerozom pokazuju značajno povećanje aktivnosti posteriornog cingularnog korteksa i dorzolateralnog prefrontalnog korteksa bilateralno na fMRI (Filippi et al., 2012).

Nekoliko poznatih aktuelnih kompjuterskih programa koji sadrže više modula kojima se mogu trenirati specifični kognitivni domeni, a koji su se

u dosadašnjim istraživanjima i kroz neuropsihološku praksu pokazali kao efikasni su, na primer, RehaCom ([www.rehacom.de](http://www.rehacom.de)), Fresh Minder ([www.freshminder.de](http://www.freshminder.de)) i CogniPlus ([www.schuhfried.at](http://www.schuhfried.at)). Neki od njih dostupni su na različitim jezicima.

U neuropsihološkoj praksi poželjno je paralelno sa kompjuterski podržanim kognitivnim treninzima, sprovoditi i tzv. papir/olovka vežbe namenjene takođe za poboljšanje određenih kognitivnih domena, naročito kada je reč o pažnji, pamćenju i egzekutivnim funkcijama. Najbolje rezultate i jedne i druge neuropsihološke terapijske intervencije daju kod blagih do umerenih kognitivnih oštećenja. Ukoliko postoji više kognitivnih domena koje je potrebno trenirati, uvek se kreće od bazičnih sposobnosti, kao što je recimo pažnja, čiji uticaj na ostale kognitivne sposobnosti uopšte nije sporan.

Navedene neuropsihološke terapijske intervencije moguće je sprovoditi u pojedinačnom i grupnom setingu, s tim što je prilikom grupnog setinga potrebno voditi računa o sledećem (Finauer et al., 2009): da pacijent ima dovoljnu očuvanost sluha i vida, da je u mogućnosti da se bez većih poteškoća usmeno i pismeno izražava, da njegova pažnja može da bude usmerena sat vremena, da nema teške poremećaje pamćenja i da je socijalno ponašanje primereno datoj situaciji. U suprotnom pacijent neće moći da profitira od ovakvog načina rada i ometaće ostale učesnike u grupi, te je tada preporuka isključivo individualni rad sa pacijentom.

*Kompenzacija* se definiše kroz upotrebu strategija koje se oslanjaju na sposobnosti koje su još uvek intaktne ili u dovoljnoj meri očuvane, sa ciljem da oštećena funkcija na ovaj način ponovo bude „dostupna”. Ovde se misli na prilagođavanje okruženja pojedincu sa određenim deficitima i tzv. eksterna pomagala. Primeri za kompenzatorne postupke bi bili recimo rad u mirnom okruženju za osobe koje se lako dekoncentrišu, odnosno isključiti/minimizirati uticaj ometajućih faktora koji mogu biti prisutni u kancelariji gde boravi veliki broj ljudi, te obezbediti mogućnost rada od kuće. Dalje, bitno je pravljenje više pauza u toku radnog vremena ukoliko postoji deficit dugotrajne pažnje ili obezbediti mogućnost skraćenog radnog vremena. Još neki od primera su zapisivanje važnih informacija da se ne zaborave i stavljanje istih na vidno mesto, podešavanje alarma koji će podsetiti da bi određenu aktivnost trebalo obaviti, pravljenje čekliste, dakle spiska aktivnosti koje bi se štiklirale nakon obavljanja i tome sl.

*Psihoedukacija* se odnosi na informativne razgovore kako sa pacijentima obolelim od multiple skleroze, tako i sa njihovim porodicama/značajnim drugim osobama. Tom prilikom ukazuje se na relaciju između bolesti, kognitivnog oštećenja i njegovih posledica na određene sfere života, na moguće emocionalne poremećaje, brige, strahove, ali i na važnost i sadržaj potencijalnih neuropsiholoških terapijskih intervencija nakon neuropsihološkog dijagnostičkog procesa, kao i na značaj protektivnih faktora, podrške i prihvatanja bolesti. Razgovor bi trebalo da bude potkrepljen davanjem informativnog materijala/brošura sa korisnim predlozima, sajtovima i adresama. Kroz praksu je primećeno da dobra informisanost pacijenta u velikoj meri može da utiče na njegov odnos prema bolesti i na njegovu motivisanost za učešće, ovde konkretno, u neuropsihološkoj terapiji, pružajući više sigurnosti i redukujući postojeće strahove.

Osim individualnih razgovara, moguće je organizovati i interaktivne grupe sa određenom temom bilo da je reč o kognitivnim i afektivnim poremećajima ili o nekim drugim značajnim pitanjima koja tište pacijente i njihove bližnje.

Pod *integrativnim pristupom* se misli na razgovore podrške i primenu intervencija iz različitih psihoterapijskih škola i pravaca koje bi pomogle pacijentu, te i njegovoj porodici, da se nosi sa novonastalom situacijom, postojećim deficitima i daljim napredovanjem bolesti. Kod pacijenata sa multiplom sklerozom se naročito ističe značaj prihvatanja same bolesti, s obzirom na njenu prirodu, neminovnost postojanja različitih tegoba i činjenicu da se može usporiti samo tok bolesti, ali da izlečenje ne postoji.

Pacijenti oboleli od multiple skleroze doživljavaju fizičku nelagodnost i distres, imaju potrebu za emocionalnom kontrolom i sigurnošću u medicinske resurse koji im stoje na raspolaganju. U borbi sa svojim tegobama mogu da pribegavaju različitim strategijama samopomoći, koje su često neefikasne, kao što su, na primer, povlačenje i izbegavanje različitih situacija. Takve vrste strategija, posmatrajući kratkoročno, mogu dovesti do privremenog olakšanja, ali dugoročno zahtevaju sve više trošenje unutrašnjih resursa i dovode do sve veće iscrpljenosti organizma, što za posledicu može imati ne samo pogoršanje osnovne bolesti i negativne reakcije na tretman (Greer, 1991), nego i sekundarne psihičke smetnje kao što su depresija i anksioznost (Robinson et al., 2004). U tom smislu, ističe se izuzetna važnost primene različitih intervencija u sklopu terapije prihvatanjem i posvećenošću, eng. *Acceptance and Commitment Therapy* – ACT, Hayes, 2004). Ovaj terapijski



pristup zasniva se na Modelu psihološke fleksibilnosti, odnosno nefleksibilnosti koja čini osobu dodatno vulnerabilnom za javljanje depresivnosti i anksioznosti, a sa ciljem da se pomogne pacijentima sa multiplom sklerozom da prihvate prisustvo simptoma u sklopu bolesti, ali i misli i osećanja koja se u vezi sa tim javljaju. Opravdanost ovog cilja ilustrovana je istraživanjem koje je pokazalo da su pacijenti sa multiplom sklerozom, koji su imali izražen veći stepen prihvatanja svoje bolesti, nakon kontrolisanja relevantnih demografskih varijabli i varijabli povezanih sa bolešću, imali snižen nivo distresa, a povišen pozitivan afektivitet, zadovoljstvo životom, bolju prilagođenost u braku i bolje zdravlje (Pakenham & Fleming, 2011). Terapijske intervencije u okviru ovog pristupa su recimo upotreba metafora, paradoksa i vežbi izlaganja, a njihove prednosti su jednostavnost, zanimljivost, kratkoća sprovođenja, pozitivni efekti neposredno i nakon određenog vremenskog perioda, individualni i grupni pristup, mogućnost sprovođenja unutar i van kliničkog konteksta i kombinacija sa ostalim psihoterapijskim orijentacijama.

Sve opisane principe neuropsihološke terapije moguće je i poželjno je kombinovati. Dakle, nije dovoljno sa pacijentom raditi samo kognitivni trening u određenom domenu, a zanemariti recimo njegovu emocionalnu labilnost ili poteškoće koje ima na poslu ukoliko se lako dekoncentriše zbog buke u prostoriji i sl. Tokom neuropsihološke rehabilitacije potrebno je pratiti napredak pacijenta u smislu evaluacije postavljenih ciljeva, postavljati nove ciljeve ili, spram potrebe, redefinisati postojeće.

### *Umesto zaključka*

Veruje se da je ovaj rad pružio sumiranje nekih najvažnijih istraživačkih rezultata iz oblasti kognitivnog i afektivnog statusa osoba obolelih od multiple skleroze, da je dao jasne neuropsihološke dijagnostičke smernice za stručnjake u praksi, da je podstakao razmišljanja u pravcu validacije mernih instrumenata koji još nisu standardizovani na srpskom i srodnom govornom području, da je ukazao na važnost pravovremene neuropsihološke procene kako bi pacijent što pre bio uključen u odgovarajuće neuropsihološke terapijske intervencije, da je dato njihovo jasno određenje i neke nove ideje, a sve sa ciljem što dužeg održanja optimalnog načina funkcionisanja pacijenta u svakodnevnom životu.

*Literatura*

- 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>
- Amato, M. P., Goretti, B., Viterbo, R. G., Portaccio, E., Niccolai, C., Hakiki, B., Iaffaldano, P., & Trojano, M. (2014). Computer-assisted rehabilitation of attention in patients with multiple sclerosis: Results of randomized, double-blind trial. *Multiple Sclerosis*, 20(1), 91-98. <https://doi.org/10.1177/1352458513501571>
- 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. (2003). Neuropsychological presentation and treatment of demyelinating disorders. In P. Halligan, U. Kischka, & J. Marshall (Eds.), *Handbook of Clinical Neuropsychology*. Oxford: Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/acprof:oso/9780199234110.001.0001>
- Audoin, B., Ibarrola, D., Ranjeva, J. P., Confort-Gouny, S., Malikova, I., Ali-Chérif, A., Pelletier, J., & Cozzone, P. (2003). Compensatory cortical activation observed by fMRI during a cognitive task at the earliest stage of MS. *Human Brain Mapping*, 20(2), 51-58. <https://doi.org/10.1002/hbm.10128>
- Barker-Collo, S., Cartwright, C., & Read, J. (2006). Into the unknown: The experiences of individuals living with multiple sclerosis. *Journal of Neuroscience Nursing*, 38(6), 435-441. <https://doi.org/10.1097/01376517-200612000-00008>
- Beblo, A. T., & Lautenbacher, S. (2006). *Neuropsychologie der Depression (Fortschritte der Neuropsychologie)*. Hogrefe.
- Beck, A. T., & Steer, R. A. (1993a). *Manual for the Beck Depression Inventory*. Psychological Corporation.
- Beck, A. T., & Steer, R. A. (1993b). *Manual for the Beck Anxiety Inventory*. Psychological Corporation.
- Benedict, R. H. B., 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, 55. <https://doi.org/10.1186/1471-2377-12-55>
- Benedict, R. H. B., Bruce, J. M., Dwyer, M. G., Abdelrahman, N., Hussein, S., Weinstock-Guttman, B., Garg, N., Munschauer, F., & Zivadinov, R. (2006). Neocortical atrophy, third ventricular width, and cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Archives of Neurology*, 63(9), 1301-1306. <https://doi.org/10.1001/archneur.63.9.1301>
- 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(4), 549-558. <https://doi.org/10.1017/S1355617706060723>
- Benedict, R. H. B., Schretien, 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>
- Benton, A. L., Hamsher, D. S. K., & Sivan, A. B. (1983). *Controlled Oral Word Association Test (COWAT)* [Database record]. APA PsycTests. <https://doi.org/10.1037/t10132-000>
- Benton, A. L., Sivan, A. B., Hamsher, K. de S., Varney, N. R., & Spreen, O. (1994). *Contributions to neuropsychological assessment (2<sup>nd</sup> ed.)*. Oxford University Press.
- 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>
- 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>
- Bramow, S., Frischer, J. M., Lassmann, H., Koch-Henriksen, N., Lucchinetti, C. F., Sørensen, P. S., & Laursen, H. (2010). Demyelination versus remyelination in progressive multiple sclerosis. *Brain*, 133(10), 2983-2998. <https://doi.org/10.1093/brain/awq250>
- Buschke, H., & Fuld, P. A. (1974). Evaluating storage, retention, and retrieval in disordered memory and learning. *Neurology*, 24(11), 1019-1025. <https://doi.org/10.1212/wnl.24.11.1019>

- Calabrese, P. (2006). Neuropsychology of multiple sclerosis: An overview. *Journal of Neurology*, 253(1), 10-15. <https://doi.org/10.1007/s00415-006-1103-1>
- Campbell, J., Langdon, D., Cercignani, M., & Rashid, W. (2016). A randomised controlled trial of efficacy of cognitive rehabilitation in multiple sclerosis: A cognitive, behavioural, and MRI study. *Neural Plasticity*, 2016, 4292585. <http://dx.doi.org/10.1155/2016/4292585>
- Cerasa, A., Gioia, M. C., Valentino, P., Nisticò, R., Chiriaco, C., Pirritano, D., Tomaiuolo, F., Mangone, G., Trotta, M., Talarico, T., Bilotti, G., & Quattrone, A. (2013). Computer-assisted cognitive rehabilitation of attention deficits for multiple sclerosis: A randomized trial with fMRI correlates. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 27(4), 284-295. <https://doi.org/10.1177/1545968312465194>
- Chalder, T., Berelowitz, G., Pawlikowska, T., Watts, L., Wessely, S., Wright, D., & Wallace, E. P. (1993). Development of a fatigue scale. *Journal of Psychosomatic Research*, 37(2), 147-153. [https://doi.org/10.1016/0022-3999\(93\)90081-P](https://doi.org/10.1016/0022-3999(93)90081-P)
- Chiaravalloti, N. D., & DeLuca, J. (2008). Cognitive impairment in multiple sclerosis. *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)
- Chiaravalloti, N. D., Genova, H. M., & DeLuca, J. (2015). Cognitive rehabilitation in multiple sclerosis: The role of plasticity. *Frontiers in Neurology*, 6, 67. <https://doi.org/10.3389/fneur.2015.00067>
- da Silva, A. M., Vilhena, E., Lopes, A., Santos, E., Gonçalves, M. A., Pinto, C., Moreira, I., Mendonça, D., & Savaco, S. (2011). Depression and anxiety in Portuguese MS population: Associations with physical disability and severity of disease. *Journal of the Neurological Sciences*, 306(1-2), 66-70. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2011.03.042>
- Delis, D. C., Kramer, J. H., Kaplan, E., & Ober, B. A. (2000). *California Verbal Learning Test – second edition, adult version*. The Psychological Corporation.
- Delis, D. C., Kaplan, E., & Kramer, J. H. (2001). *Delis-Kaplan Executive Funktion System*. The Psychological Corporation.
- DeLuca, J., Chelune, G. J., Tulskey, D. S., Lengenfelder, J., & Chiaravalloti, N. (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>
- Di Legge, S., Piattella, M. C., Pozzilli, C., Pantano, P., Caramia, F., Pestalozza, I. F., Paolillo, A., & Lenzi, G. L. (2003). Longitudinal evaluation of depression and anxiety in patients with clinically isolated syndrome at high risk of developing early multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, 9(3), 302-306. <https://doi.org/10.1191/1352458503ms921oa>
- Dobson, R. & Giovannoni, G. (2019). Multiple sclerosis - a review. *European Journal of Neurology*, 26(1), 27-40. <https://doi.org/10.1111/ene.13819>
- Donnchadha, S. Ó., Burke, T., Bramham, J., O'Brien, M. C., Whelan, R., Reilly, R., Kiiski, H., Lonergan, R., Kinsella, K., Kelly, S., McGuigan, C., Hutchinson, M., & Tubridy, N. (2013). Symptom overlap in anxiety and multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, 19(10), 1349-1354. <https://doi.org/10.1177/1352458513476742>
- Engel, C., Greim, B., & Zettl, U. K. (2007). Diagnostics of cognitive dysfunctions in multiple sclerosis. *Journal of Neurology*, 254(2), 30-34. <https://doi.org/10.1007/s00415-007-2009-2>
- Feinstein, A., O'Connor, P., Akbar, N., Moradzadeh, L., Scott, C. J. M., & Lobaugh, N. J. (2010). Diffusion tensor imaging abnormalities in depressed multiple sclerosis patients. *Multiple Sclerosis*, 16(2), 189-196. <https://doi.org/10.1177/1352458509355461>
- Feinstein, A., Ron, M., & Thompson, A. (1993). A serial study of psychometric and magnetic resonance imaging changes in multiple sclerosis. *Brain*, 116(3), 569-602. <https://doi.org/10.1093/brain/116.3.569>
- 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*, 13(1), 124-127. <https://doi.org/10.1177/1352458506071196>
- 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>
- Finauer, G. (Hrsg.). (2009). *Therapiemanuale für die neuropsychologische Rehabilitation: Kognitive und kompetenzorientierte Therapie*

- für die Gruppen- und Einzelbehandlung. Springer. <https://doi.org/10.1007/978-3-662-57615-1>
- Flavia, M., Stampatori, C., Zanotti, D., Parrinello, G. & Capra, R. (2010). Efficacy and specificity of intensive cognitive rehabilitation of attention and executive functions in multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences*, 288(1-2), 101-105. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2009.09.024>
- Frohman, T. C., Castro, W., Shah, A., Courtney, A., Ortstadt, J., Davis S. L., Logan, D., Abraham, T., Abraham, J., Remington, G., Treadaway, K., Graves, D., Hart, J., Stuve, O., Lemack, G., Greenberg, B., & Frohman, E. M. (2011). Symptomatic therapy in multiple sclerosis. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*, 4(2), 83-98. <https://doi.org/10.1177/1756285611400658>
- Giordano, A., Granelle, F., Lугоresi, A., Martinelli, V., Trojano, M., Confalonieri, P., Radice, D., & Solari, A. (2011). Anxiety and depression in multiple sclerosis patients around diagnosis. *Journal of the Neurological Sciences*, 307(1-2) 86-91. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2011.05.008>
- Gold, R. M., Wiendl, H., & Hemmer, B. (2014). DGN-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Multiplen Sklerose. *Aktuelle Neurologie*, 41(06), 326-327.
- Greim, B., & Zettl, U. K. (2009). Neuropsychological disorders in multiple sclerosis. *Fortschritte Der Neurologie-Psychiatrie*, 77(1), S28-S31. <https://doi.org/10.1055/s-0028-1109595>
- Greer, S. (1991). Psychological response to cancer and survival. *Psychological Medicine*, 21(1), 43-49. <https://doi.org/10.1017/S003329170001463X>
- Gronwall, D. M. (1977). Paced auditory serial-addition task: A measure of recovery from concussion. *Perceptual and Motor Skills*, 44(2), 367-373. <https://doi.org/10.2466/pms.1977.44.2.367>
- Hansen, S., Muenssinger, J., Kronhofmann, S., Lautenbacher, S., Oschmann, P., Keune, P. M. (2015). Cognitive screening tools in multiple sclerosis revisited: Sensitivity and specificity of a short version of Rao's Brief Repeatable Battery. *BMC Neurology*, 15, 246. <https://doi.org/10.1186/s12883-015-0497-8>
- Hansen, S., Muenssinger, J., Kronhofmann, S., Lautenbacher, S., Oschmann, P., Keune, P. M. (2017). Cognitive screening in Multiple Sclerosis: The

- Five-Point Test as a substitute for the PASAT in measuring executive function. *The Clinical Neuropsychologist*, 31(1), 179-192. <https://doi.org/10.1080/13854046.2016.1241894>
- Hansen, S., Wettinger, L., & Keune, P. (2021). *Multiple Sklerose* (Fortschritte der Neuropsychologie). Hogrefe. <https://doi.org/10.1026/02913-000>
- Hayes, S. C. (2004). Acceptance and Commitment Therapy, Relation Frame Theory, and the Third Wave of Behavioral and Cognitive Therapies. *Behavior Therapy*, 35(4), 639-665. [https://doi.org/10.1016/s0005-7894\(04\)80013-3](https://doi.org/10.1016/s0005-7894(04)80013-3)
- Heesen, C., Poettgen, J., & Groß, R. (2008). Kognitive Störungen bei Multipler Sklerose: Erhebliche Auswirkungen auf Alltag und Lebensqualität. *Psychoneuro*, 34(8), 259-264. <https://doi.org/10.1055/s-00000064>
- Hoffman, S., Tittgemeyer, M., & von Cramon, D.Y. (2007). Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Current Opinion in Neurology*, 20(3), 275-280. <https://doi.org/10.1097/WCO.0b013e32810c8e87>
- Irvine, H., Davidson, C., Hoy, K., & Lowe-Strong, A. (2009). Psychosocial adjustment to multiple sclerosis: Exploration of identity redefinition. *Disability and Rehabilitation*, 31(8), 599-606. <https://doi.org/10.1080/09638280802243286>
- Isaksson, A. K., & Ahlström, G. (2006). From symptom to diagnosis: Illness experiences of multiple sclerosis patients. *Journal of Neuroscience Nursing*, 38(4), 229-237. <https://doi.org/10.1097/01376517-200608000-00005>
- Islas, M., Á. M., & Ciampi, E. (2019). Assessment and impact of cognitive impairment in multiple sclerosis: An overview. *Biomedicines*, 7(1), 22. <https://doi.org/10.3390/biomedicines7010022>
- Jefferies, K. (2006). The neuropsychiatry of multiple sclerosis. *Advances in Psychiatric Treatment*, 12(3), 214-220. <https://doi.org/10.1192/apt.12.3.214>
- Kim, S., Foley, F. W., Picone, M. A., Halper, J., & Zemon, V. (2012). Depression levels and interferon treatment in people with multiple sclerosis. *International Journal of MS Care*, 14(1), 10-16. <https://doi.org/10.7224/1537-2073-14.1.10>
- Kirzinger, S. S., Jones, J., Siegwald, A., & Crush, A. B. (2013). Relationship between disease-modifying therapy and depression in multiple sclerosis. *International Journal of MS Care*, 15(3), 107-112. <https://doi.org/10.7224/1537-2073.2012-036>

- Korostil, M., & Feinstein, A. (2007). Anxiety disorders and their clinical correlates in multiple sclerosis patients. *Multiple Sclerosis*, 13(1), 67-72. <https://doi.org/10.1177/1352458506071161>
- Krupp, L. B., LaRocca, N. G., Muir-Nash, J., & Steinberg, A. D. (1989) The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Archives of Neurology*, 46(10), 1121-1123. <https://doi.org/10.1001/archneur.1989.00520460115022>
- 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. W., Amato, M. P., Boringa, J., Brochet, B., Foley, F., Fredrikson, S., Hämäläinen, P., Hartung, H.-P., Krupp, L., Penner, I. K., Reder, A. T., & Benedict, R. H. B. (2012). Recommendations for a Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS). *Multiple Sclerosis*, 18(6), 891-898. <https://doi.org/10.1177/1352458511431076>
- Lovibond, S. H., & Lovibond, P. F. (1995). *Manual for the Depression Anxiety Stress Scales (2<sup>nd</sup> ed.)*. Psychology Foundation.
- Marrie, R. A., Reingold, S., Cohen, J., Stuve, O., Trojano, M., Sorensen, P. S., Cutter, G., & Reider, N. (2015). The incidence and prevalence of psychiatric disorders in multiple sclerosis: A systematic review. *Multiple Sclerosis Journal*, 21(3), 305-317. <https://doi.org/10.1177/1352458514564487>
- Mattioli, F., Stampatori, C., Bellomi, F., Danni, M., Compagnucci, L., Uccelli, A., Pardini, M., Santuccio, G., Fregonese, G., Pattini, M., Allegri, B., Clerici, R., Lattuada, A., Montomoli, C., Corso, B., & Capra, R. (2014). A RCT comparing specific intensive cognitive training to aspecific psychological intervention in RRMS: The SMICT study. *Frontiers in Neurology*, 5, 278. <https://doi.org/10.3389/fneur.2014.00278>
- Mohr, D. C., Goodkin, D. E., Likosky, W., Beutler, L., Gatto, N., & Langan, M. K. (1997). Identification of Beck Depression Inventory items related to multiple sclerosis. *Journal of Behavioral Medicine*, 20(4), 407-414. <https://doi.org/10.1023/A:1025573315492>
- Moore, P., Hirst, C., Harding, K. E., Clarkson, H., Pickersgill, T. P., & Robertson, N. P. (2012). Multiple sclerosis relapses and depression. *Journal of Psychosomatic Research*, 73(4), 272-276. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2012.08.004>



- Müller, S. V. (2009). *Störungen der Exekutivfunktionen – wenn die Handlungsplanung zum Problem wird: Ein Ratgeber für Angehörige, Betroffene und Fachleute*. Schulz-Kirchner Verlag.
- Müller, S. V. (2013). *Störungen der Exekutivfunktionen (Fortschritte der Neuropsychologie)*. Hogrefe.
- Omisade, A., Fisk, J. D., Klein, R. M., Schmidt, M., Darvesh, S., & Bhan, V. (2012). Information processing and magnetic resonance imaging indices of brain pathology in multiple sclerosis. *International Journal of MS Care*, 14(2), 84-91. <https://doi.org/10.7224/1537-2073-14.2.84>
- Pakenham, K. I., & Fleming, M. (2011). Relations between acceptance of multiple sclerosis and positive and negative adjustments. *Psychology and Health*, 26(10), 1292-1309. <https://doi.org/10.1080/08870446.2010.517838>
- Pérez-Martín, M. Y., González-Platas, M., Eguía-del Río, P., Croissier-Elías, C., & Sosa, A. J. (2017). Efficacy of a short cognitive training program in patients with multiple sclerosis. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 13, 245-252. <https://doi.org/10.2147/NDT.S124448>
- Portaccio, E., Goretti, B., Zipoli, V., Siracusa, G., Sorbi, S., & Amato, M. P. (2009). A short version of Rao's Brief Repeatable Battery as a screening tool for cognitive impairment in multiple sclerosis. *The Clinical Neuropsychologist*, 23(2), 268-275. <https://doi.org/10.1080/13854040801992815>
- Potagas, C., Giogkarakaki, E., Koutsis, G., Mandellos, D., Tsirempolou, E., Sfagos, C., & Vassilopoulos, D. (2008). Cognitive impairment in different MS subtypes and clinically isolated syndromes. *Journal of the Neurological Sciences*, 267(1-2), 100-106. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2007.10.002>
- Prosiegel, M., & Böttger, S. (2007). *Neuropsychologische Störungen und ihre Rehabilitation* (4. Auflage). Pflaum Verlag.
- Pusswald, G., Mildner, C., Zebenholzer, K., Auff, E., & Lehrner, J. (2014). A neuropsychological rehabilitation program for patients with multiple sclerosis based on the model of the ICF. *NeuroRehabilitation*, 35(3), 519-527. <https://doi.org/10.3233/NRE-141145>
- Rao, S. M., & Cognitive Funktion Study Group. (1990). *A manual for the Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests in multiple sclerosis*. National Multiple Sclerosis Society.

- Rao, S. M., Leo, G. J., Bernardin, L., & Unverzagt, F. (1991). Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. I. Frequency, patterns, and prediction. *Neurology*, *41*(5), 685-691. <https://doi.org/10.1212/WNL.41.5.685>
- Regard, M., Strauss, E., & Knapp, P. (1982). Children's production on verbal and non-verbal fluency tasks. *Perceptual and Motor Skills*, *55*(3 Pt 1), 839-844. <https://doi.org/10.2466/pms.1982.55.3.839>
- Robinson, P., Gregg, J., Dahl, J., & Lundgren, T. (2004). ACT in medical settings. In S. C. Hayes & K. D. Strosahl (Eds.), *A practical guide to Acceptance and Commitment Therapy* (pp. 295-314). Springer.
- Rocca, M. A., Amato, M. P., De Stefano, N., Enzinger, C., Geurts, J. J., Penner, I.-K., Rovira, A., Sumowski, J., Valsasina, P., & Filippi, M. (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)
- Rosti, E., Hämäläinen, P., Koivisto, K., & Hokkanen, L. (2006). The PASAT performance among patients with multiple sclerosis: Analyses of responding patterns using different scoring methods. *Multiple Sclerosis*, *12*(5), 586-593. <https://doi.org/10.1177/1352458506070624>
- Sanfilippo, M. P., Benedict, R. H. B., Weinstock-Guttman, B., & Bakshi, R. (2006). Gray and white matter brain atrophy and neuropsychological impairment in multiple sclerosis. *Neurology*, *66*(5), 687-692. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000201238.93586.d9>
- Sartori, E., & Edan, G. (2006). Assessment of cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences*, *245*(1-2), 169-175. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2005.07.016>
- Shah, A. (2009). Fatigue in multiple sclerosis. *Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of North America*, *20*(2), 363-372. <https://doi.org/10.1016/j.pmr.2008.12.003>
- Smith, A. (1982). *Symbol Digit Modalities Test (SDMT). Manual (Revised)*. Western Psychological Services.
- Sperling, R. A., Guttman, C. R., Hohol, M. J., Warfield, S. K., Jakab, M., Parente, M., Diamond, E. L., Daffner, K. R., Olek, M. J., Orav, E. J., Kikinis, R., Jolesz, F. A., & Weiner, H. L. (2001). Regional magnetic resonance imaging lesion burden and cognitive function in multiple

- sclerosis: A longitudinal study. *Archives of Neurology*, 58(1), 115-121. <https://doi.org/10.1001/archneur.58.1.115>
- Sullivan, A. B., Scheman, J., LoPresti, A., & Prayor-Patterson, H. (2012). Interdisciplinary treatment of patients with multiple sclerosis and chronic pain. *International Journal of MS Care*, 14(4), 216-220. <https://doi.org/10.7224/1537-2073-14.4.216>
- 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 Journal*, 11(2), 198-202. <https://doi.org/10.1191/1352458505ms1148oa>
- Uttner, I., Müller, S., Zinser, C., Maier, M., Süßmuth, S., Claus, A., Ostermann, B., Elitok, E., Ecker, D., Brettschneider, J., Gold, R., & Tumani, H. (2005). Reversible impaired memory induced by pulsed methylprednisolone in patients with MS. *Neurology*, 64(11), 1971-1973. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000163804.94163.91>
- Vargas, G. A., & Arnett, P. A. (2013). Attributional style and depression in multiplesclerosis: The learned helplessness model. *International Journal of MSCare*, 15(2), 81-89. <https://doi.org/10.7224/1537-2073.2012-021>
- Wollin, J. A., Spencer, N., McDonald, E., Fulcher, G., Bourne, M., & Simmons, R. D. (2013). Longitudinal changes in quality of life and related psychosocial variables in Australians with multiple sclerosis. *International Journal of MS Care*, 15(2), 90-97. <https://doi.org/10.7224/1537-2073.2012-032>
- Wood, B., van der Mei, I. A., Ponsonby, A. L., Pittas, F., Quinn, S., Dwyer, T., Lucas, R. M., & Taylor, B. V. (2013). Prevalence and concurrence of anxiety, depression and fatigue over time in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, 19(2), 217-224. <https://doi.org/10.1177/1352458512450351>
- Zigmond, A. S., & Snaith, R. P. (1983). The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 67(6), 361-370. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x>

#### Korisni linkovi

[www.rehacom.de](http://www.rehacom.de)

[www.freshminder.de](http://www.freshminder.de)

[www.schuhfried.at](http://www.schuhfried.at)

## MULTIPLE SCLEROSIS: CURRENT GUIDELINES FOR NEUROPSYCHOLOGICAL ASSESSMENT AND TREATMENT

Ivana Ignjatović<sup>1</sup> and Sanela Slavković<sup>2</sup>

<sup>1</sup>*Westend Neurological Clinic, Bad Wildungen, Germany*

<sup>2</sup>*University of Novi Sad – Faculty of Medicine, Department of Special Education and Rehabilitation, Serbia*

Multiple sclerosis is a chronic inflammatory autoimmune disease of the central nervous system that most commonly affects young and middle-aged adults. In addition to various neurological conditions it can also be manifested in the form of cognitive dysfunction and the appearance of various types of psychopathological phenomena, whereby the literature has devoted a considerable attention to the impaired speed of information processing and the presence of depressive symptoms. Thus, the aim of the present paper is to present a brief overview of the most important research and knowledge within the field of multiple sclerosis viewed from a neuropsychological perspective, with practical recommendations for diagnostics (screening and monitoring of cognitive function) and treatment (using restitution rehabilitation based on specific cognitive stimulation, compensation/manipulation and environmental modifications, along with psycho-education and an integrative psychotherapeutic approach). Timely diagnosis and treatment managed by a multidisciplinary team aims to slow down the disease progression, maintaining cognitive and physical functions, in addition to emotional stability and quality of life as long as possible.

**Key words:** multiple sclerosis, cognitive and affective states, neuropsychological assessment, neuropsychological treatment