

## Pamięć u polskich pacjentów ze stwardnieniem rozsianym – korelacje z nastrojem i zespołem zmęczenia

### Memory in Polish multiple sclerosis patients – correlations with mood and fatigue

Ewa Betscher<sup>1</sup>, Wojciech Guenter<sup>2</sup>, Robert Bonek<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> Oddział Neurologii i Neuroimmunologii Klinicznej,  
Regionalny Szpital Specjalistyczny w Grudziądzu

<sup>2</sup> Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, Collegium Medicum w Bydgoszczy,  
Katedra Neuropsychologii Klinicznej

<sup>3</sup> Fundacja Wspierania Rozwoju Neurologii i Neuroimmunologii Klinicznej MoA, Bydgoszcz

#### Summary

**Aim.** Assessment of the selected aspects of memory in Polish patients with multiple sclerosis (MS) and the associations between memory and clinical course, neurological status, mood, fatigue, and employment status.

**Material and methods.** The initial five learning trials of the *California Verbal Learning Test* (CVLT), the initial three learning trials of the *Brief Visuospatial Memory Test-revised* (BVMT-R), the *Hospital Anxiety and Depression Scale* and *Modified Fatigue Impact Scale* were administered to 100 MS patients and 150 healthy participants (HP).

**Results.** The MS group performed worse than the HP group on both the CVLT and the BVMT-R. The lowest scores were obtained by secondary progressive MS patients. There were significant differences between the MS and HP group on fatigue and depression, but not anxiety. Multivariate analysis showed worse neurological status was the only clinical predictor of memory disturbances. CVLT scores were significantly associated with employment status.

**Conclusions.** Memory impairment occurs in patients with MS and affects employment status. Depressive symptoms, anxiety and fatigue, unlike neurological status, were not directly related to memory status.

**Słowa kluczowe:** stwardnienie rozsiane, zaburzenia poznawcze, pamięć

**Key words:** multiple sclerosis, cognitive dysfunction, memory

## Wstęp

Stwardnienie rozsiane (*Multiple Sclerosis* – MS) jest przewlekłą, autoimmunologiczną chorobą ośrodkowego układu nerwowego, spowodowaną obecnością rozsianych zmian demielinizacyjnych oraz uszkodzeniem aksonalnym mózgowia i rdzenia kręgowego. MS jest najczęstszą przyczyną niepełności ruchowej w grupie młodych dorosłych [1–3].

Objawy neuropsychiatryczne, w tym zaburzenia funkcji poznawczych, należą do najczęstszych objawów klinicznych obserwowanych u pacjentów z MS. Dysfunkcje poznawcze występują u 43–70% chorych [4–6]. Zaburzenia funkcji poznawczych w przebiegu MS dotyczą głównie pamięci, szybkości przetwarzania informacji, uwagi, funkcji wykonawczych i wzrokowo-przestrzennych [6]. Deficyty poznawcze stwierdza się we wszystkich fenotypach MS i na każdym etapie choroby, nawet jako jej pierwszą manifestację kliniczną. Dysfunkcje poznawcze są obecne najczęściej i w największym natężeniu u pacjentów z pierwotnie postępującym stwardnieniem rozsianym (*Primary Progressive Multiple Sclerosis* – PPMS) i wtórnie postępującym stwardnieniem rozsianym (*Secondary Progressive Multiple Sclerosis* – SPMS). Występowanie i nasilenie deficytów poznawczych jest zazwyczaj związane z czasem trwania choroby i częściowo tłumaczy to najwyższe rozpowszechnienie i zaawansowanie zaburzeń funkcji poznawczych u chorych z SPMS [7–10].

Deficyty pamięci są jednym z najczęściej występujących objawów zaburzeń poznawczych w przebiegu MS i dotyczą 40–65% pacjentów. U 20% chorych z rzutowo-remitującym stwardnieniem rozsianym (*Relapsing Remitting Multiple Sclerosis* – RRMS) stwierdza się obecność zaburzeń pamięci przy prawidłowej szybkości przetwarzania informacji [11]. Charakter dysfunkcji pamięci nie jest do końca jasny. Wcześniejsze badania sugerowały, że zaburzenia pamięci długotrwałej są wynikiem nieefektywnego procesu wydobywania informacji z magazynu pamięci przy zachowanym procesie kodowania. Nowsze dane wskazują jednak, że przyczyną dysfunkcji pamięci są trudności w zapamiętywaniu i przetwarzaniu nowych informacji, a nie w długoterminowym przechowywaniu [5, 12]. W MS obserwuje się zaburzenia zarówno werbalnej pamięci epizodycznej, jak i funkcji wzrokowo-przestrzennych, a opisywane deficyty mogą występować we wszystkich fenotypach MS [13].

Zaburzenia afektywne i zespół zmęczenia także są częstymi objawami klinicznymi stwierdzanymi w przebiegu MS. Nawet do 50% chorych na MS doświadcza depresji [14]. Lęk dotyczy 40% pacjentów [15], podczas gdy zmęczenie występuje nawet u 83% chorych [16]. Wpływ zaburzeń afektywnych na zaburzenia pamięci nie został w pełni wyjaśniony [17]. Depresja oddziałuje negatywnie na szybkość przetwarzania informacji i pamięć operacyjną [18]. Gorsze funkcjonowanie pamięci epizodycznej może więc przynajmniej częściowo wynikać ze spadku szybkości przetwarzania informacji oraz deficytów uwagi i pamięci operacyjnej [19, 20].

Większość przeprowadzonych dotychczas badań nie wykazała znamiennej zależności między zespołem zmęczenia a zaburzeniami funkcji poznawczych, chociaż zaobserwowano niewielki wpływ tego pierwszego na występowanie dysfunkcji pa-

mięci werbalnej i wzrokowej [21, 22]. Najnowsze badania wskazują, że w MS istnieje złożony związek między zmęczeniem a funkcjonowaniem pamięci [23].

Narzędzia neuropsychologiczne stosowane do oceny zaburzeń funkcji poznawczych u chorych z MS, w tym deficytów pamięci, powinny być starannie dobrane ze względu na selektywny i często subtelny charakter dysfunkcji poznawczych oraz obecność niesprawności ruchowej. Z tego powodu stosuje się dedykowane baterie testów neuropsychologicznych. Najczęściej są to: BRB-N (*Brief Repeatable Battery of Neuropsychological*) [24], MACFIMS (*Minimal Assessment of Cognitive Function in MS*) [25] i BICAMS (*Brief International Cognitive Assessment in Multiple Sclerosis*) [26]. Testy te nie mają polskich wersji. W skład BICAMS wchodzi początkowo pięć prób uczenia się z testu CVLT-II (*California Verbal Learning Test-II*) [27], służących do pomiaru pamięci werbalnej, oraz początkowo trzy próby uczenia się z testu BVMT-R (*Brief Visuospatial Memory Test*) [28], oceniające pamięć wzrokową. Od kilku lat obowiązują międzynarodowe standardy walidacji BICAMS [29], dzięki czemu stał się on istotnym narzędziem neuropsychologicznym stosowanym w wielu krajach [30].

Celem badania była ocena funkcji pamięci u polskich pacjentów z MS z użyciem składowych BICAMS w kontekście przebiegu klinicznego, objawów depresyjnych, lękowych oraz zespołu zmęczenia, a także analiza wpływu deficytów pamięci na aktywność zawodową chorych.

## Material i metody

Do badania włączono 100 chorych w wieku powyżej 18 lat ze stwardnieniem rozsianym rozpoznany na podstawie zrewidowanych kryteriów McDonalda [31]. Pacjenci byli hospitalizowani na Oddziale Neurologii i Neuroimmunologii Klinicznej Regionalnego Szpitala Specjalistycznego w Grudziądzu. Badanie zostało przeprowadzone w 2017 roku. Pacjenci byli rekrutowani do badania przekrojowo i nie prowadzono wśród nich preselekcji pod kątem obecności zaburzeń funkcji poznawczych. Kryteria wyłączenia obejmowały: obecność innych chorób neurologicznych, psychiatrycznych, ogólnoustrojowych lub przyjmowanie leków, które mogłyby wpływać na funkcjonowanie poznawcze, uzależnienia od alkoholu lub leków (aktualnie lub w przeszłości), dysfunkcja motoryczna, czuciowa, wzrokowa lub słuchowa, która mogłaby wpływać na wyniki testów neuropsychologicznych, rzut MS lub leczenie glukokortykosteroidami w czasie ostatnich 4 tygodni. Do badania włączono również 150 zdrowych ochotników bez rozpoznanych wcześniej chorób neurologicznych, psychiatrycznych lub układowych, które mogłyby wpływać na funkcje poznawcze. Pierwszym językiem wszystkich uczestników badania był język polski.

W celu uzyskania danych demograficznych i klinicznych z każdym uczestnikiem badania przeprowadzono ustrukturyzowany wywiad. Osoby uczestniczące w badaniu wypełniały *Szpitalną skalę lęku i depresji (Hospital Anxiety and Depression Scale – HADS)* oraz *Zmodyfikowaną skalę wpływu zmęczenia (Modified Fatigue Impact Scale – MFIS)*. Następnie przeprowadzano testy neuropsychologiczne: początkowo pięć prób uczenia się listy słów CVLT oraz początkowo trzy próby uczenia się BVMT-R, zgodnie z rekomendacjami komitetu BICAMS. W dalszej kolejności przeprowadzano

badanie przedmiotowe neurologiczne z określeniem punktacji w *Rozszerzonej skali niepełnosprawności* (*Expanded Disability Status Scale – EDSS*). Wymienione procedury u wszystkich uczestników były przeprowadzane przez jednego psychologa klinicznego i jednego neurologa.

CVLT to narzędzie oceniające pamięć werbalną. W badaniu zastosowana została polska adaptacja CVLT [32]. Przeprowadzono początkowe pięć prób uczenia się. Wynik testu stanowiła suma prawidłowych odpowiedzi uzyskanych w pięciu próbach.

BVMT-R [28] to narzędzie służące do oceny pamięci wzrokowej. Przeprowadzono początkowe trzy próby uczenia się. Wynik testu stanowiła suma uzyskanych punktów w trzech próbach. Instrukcje dla pacjentów podano w tłumaczeniu na język polski.

HADS [33] to szybki kwestionariusz samooceny zawierający 14 pytań, wśród których siedem odnosi się do objawów lękowych (HADS-A), a druga połowa pytań do objawów depresyjnych (HADS-D). HADS został zwalidowany w MS [34]. W badaniu zastosowano polską wersję kwestionariusza [35].

Nasilenie zespołu zmęczenia oceniano za pomocą polskiej wersji MFIS [36]. Kwestionariusz MFIS to zmodyfikowana wersja *Skali wpływu zmęczenia* [37]. Kwestionariusz zawierał 21 pozycje, wśród których 9 pozycje odnosiło się do zmęczenia fizycznego, 10 pozycje do zmęczenia poznawczego i 2 pozycje do zmęczenia psychospołecznego. Każde z pytań było punktowane od 0 do 4. Zakres punktacji wynosił od 0 do 84, a wyższy wynik oznaczał większy wpływ zespołu zmęczenia. Przyjęto 38 jako punkt odcięcia dla rozpoznania zespołu zmęczenia.

Komisja Bioetyczna przy Okręgowej Izbie Lekarskiej w Bydgoszczy wydała zgodę na przeprowadzenie badania (nr 39/2017 z dnia 19.09.2017). Każdy uczestnik uzyskał informacje o badaniu i wyraził pisemną zgodę na udział w badaniu.

### Analiza statystyczna

Analizy statystyczne przeprowadzono za pomocą oprogramowania Statistica 13.1, StatSoft. Istotność statystyczną stwierdzano przy  $p < 0,05$ . Normalność rozkładu zmiennych weryfikowano testem Shapiro–Wilka. Dla zmiennych o rozkładzie normalnym jako miarę tendencji centralnej zastosowano średnią (z odchyleniem standardowym), dla pozostałych zmiennych przedstawiono mediany (z 25. i 75. percentylem). Testem  $t$  dla zmiennych niezależnych porównywano dwie grupy względem zmiennych ciągłych, pod warunkiem że zmienne miały rozkład normalny i jednorodną wariancję (jednorodność wariancji weryfikowano testem Levene’a). Jeśli zmienne miały rozkład normalny, ale wariancje nie były jednorodne, stosowano test  $t$  z poprawką Welcha, natomiast jeśli zmienne nie wykazywały rozkładu normalnego, używany był test  $U$  Manna–Whitneya. Porównanie zmiennej ciągłej w więcej niż dwóch grupach wykonywano za pomocą testu  $H$  Kruskala–Wallisa. Test chi kwadrat stosowano do porównania grup względem zmiennych nominalnych. Do oceny korelacji między dwiema zmiennymi wykorzystywano test parametryczny (korelacja Pearsona) lub nieparametryczny (korelacja rang Spearmana) w zależności od charakteru rozkładu analizowanych zmiennych. W analizach uwzględniających więcej niż jeden predyktor zmiennej niezależnej stosowano modele regresji wielorakiej.

## Wyniki

W tabeli 1 przedstawiono charakterystykę grupy pacjentów z MS oraz grupy kontrolnej. Pacjenci z MS wykonali istotnie gorzej testy CVLT i BVMT-R w porównaniu z grupą kontrolną (tab. 2). Siedmioro pacjentów z MS i pięć osób z grupy kontrolnej nie wykonało kwestionariusza HADS, natomiast czworo pacjentów z MS i sześć osób z grupy kontrolnej nie wykonało kwestionariusza MFIS. Podskalę depresji i lęku HADS analizowano osobno. Z parametrów skali MFIS poddano analizie całkowity wynik MFIS oraz podskalę zmęczenia poznawczego (tab. 2). Stwierdzono istotne statystycznie różnice między pacjentami z MS i grupą kontrolną w zakresie podskali depresji HADS, całkowitego wyniku MFIS oraz podskali zmęczenia poznawczego. Nie stwierdzono natomiast istotnych różnic w podskali lęku HADS. Istotne objawy lękowe stwierdzono u 35 pacjentów z MS (37,6%) i 42 osób zdrowych (29%). Istotne objawy depresyjne zanotowano u 15 pacjentów z MS (16,1%) i 11 osób zdrowych (7,6%). Natomiast zespół zmęczenia stwierdzono u 42 chorych z MS (43,8%) i 18 osób z grupy kontrolnej (12,5%).

Tabela 1. Charakterystyka demograficzna i kliniczna badanych grup

Wyszczególnienie	Chorzy z MS (n = 100)	Grupa kontrolna (n = 150)	p
Wiek (lata)	40 (33–49)	37 (29–48)	0,15
Współczynnik kobiety/mężczyźni	71/29	109/41	0,77
Czas trwania edukacji (lata)	13 (12–17)	15 (12–17)	0,02
Status zatrudnienia (zatrudnieni/niezatrudnieni)	72/28	150/0	< 0,001
Czas trwania choroby (lata)	8 (3–14)		
Przebieg kliniczny			
RRMS	68 (68%)		
SPMS	23 (23%)		
PPMS	9 (9%)		
EDSS	3,25 (2–4)		

Dane zostały przedstawione w postaci median (25.–75. percentyl) lub n (%). MS – stwardnienie rozsiane; RRMS – rzutowo-remisyjne MS; SPMS – wtórnie postępujące MS; PPMS – pierwotnie postępujące MS; EDSS – Rozszerzona skala niepełnosprawności. Istotność statystyczną różnic dla wieku i czasu trwania edukacji oceniono testem U Manna–Whitneya, natomiast dla współczynnika kobiety/mężczyźni i statusu zatrudnienia testem chi kwadrat.

Tabela 2. Wyniki CVLT, BVMT-R, HADS i MFIS w grupie chorych z MS i w grupie kontrolnej

Wyszczególnienie	Chorzy z MS	Grupa kontrolna	p
CVLT	49,8 ± 11,9	54,1 ± 10,3	0,003
BVMT-R	24 (18,5–30,0)	29 (24–32)	< 0,001

*dalszy ciąg tabeli na następnej stronie*

HADS-A	6 (3–8)	5 (2–8)	0,08
HADS-D	3 (1–6)	2 (1–5)	0,02
MFIS wynik całkowity	34 (22,0–44,5)	17,0 (7,0–28,5)	< 0,001
MFIS zmęczenie poznawcze	15,5 (6,0–20,5)	9 (4–13)	< 0,001

Dane zostały przedstawione w postaci średniej  $\pm$  odchylenie standardowe lub median (25.–75. percentyl). MS – stwardnienie rozsiane; CVLT – Kalifornijski test uczenia się językowego; BVMT-R – zrewidowany Krótki test pamięci wzrokowo-przestrzennej; HADS-A – podskala lęku Szpitalnej skali lęku i depresji; HADS-D – podskala depresji Szpitalnej skali lęku i depresji; MFIS – Zmodyfikowana skala wpływu zmęczenia. Istotność statystyczną różnicy dla CVLT oceniono testem t, dla pozostałych zmiennych zastosowano test U Manna–Whitneya.

W grupie pacjentów z MS wyniki testów CVLT i BVMT-R korelowały z wiekiem (odpowiednio  $R = -0,27$ ,  $p = 0,008$ ;  $R = -0,52$ ,  $p < 0,001$ ) i czasem trwania edukacji (odpowiednio  $R = 0,48$ ,  $p < 0,001$ ;  $R = 0,31$ ,  $p = 0,002$ ). Podobne korelacje zanotowano w grupie kontrolnej dla wieku ( $R = -0,34$ ,  $p < 0,001$ ;  $R = -0,47$ ,  $p < 0,001$ ) i czasu trwania edukacji ( $R = 0,42$ ,  $p < 0,001$ ;  $R = 0,38$ ,  $p < 0,001$ ). W grupie pacjentów z MS tylko wyniki CVLT różnicowały płeć – kobiety wykonały test lepiej niż mężczyźni (odpowiednio  $55,1 \pm 11,6$ ;  $44,2 \pm 11,0$ ;  $p = 0,002$ ). Natomiast w grupie kontrolnej nie stwierdzono związku wyników obu testów z płcią. Niezatrudnieni pacjenci z MS wykonali gorzej test CVLT niż zatrudnieni (odpowiednio  $45,5 \pm 12,2$ ;  $51,4 \pm 11,5$ ;  $p = 0,03$ ). Nie stwierdzono związku wyników BVMT-R z zatrudnieniem. Nie zanotowano istotnego związku zatrudnienia z poziomem niesprawności – mediana EDSS w grupie pacjentów aktywnych zawodowo wynosiła 2,75 (Q25–Q75: 2,00–4,00), natomiast w grupie niezatrudnionych 3,50 (Q25–Q75: 2,75–4,00;  $p = 0,07$ ).

W tabeli 3 zaprezentowano dane demograficzne oraz kliniczne i wyniki testów pamięci u chorych z MS w zależności od przebiegu klinicznego choroby. Stwierdzono istotne różnice w obu testach pamięci między pacjentami z RRMS i SPMS ( $p = 0,05$  dla CVLT;  $p = 0,002$  dla BVMT-R), jak również między pacjentami z SPMS i grupą kontrolną ( $p = 0,002$  dla CVLT;  $p < 0,001$  dla BVMT-R). Nie było natomiast różnic między pacjentami z RRMS i PPMS, RRMS i grupą kontrolną, SPMS i PPMS, PPMS i grupą kontrolną. Pacjenci z wyższym EDSS wykonali gorzej testy CVLT i BVMT-R (odpowiednio  $R = -0,38$ ,  $p < 0,001$ ;  $R = -0,46$ ,  $p < 0,001$ ). Wyniki tych testów były też negatywnie skorelowane z czasem trwania choroby (odpowiednio  $R = -0,26$ ,  $p = 0,01$ ;  $R = -0,27$ ,  $p = 0,007$ ).

Tabela 3. Charakterystyka demograficzna i kliniczna oraz wyniki testów pamięci w zależności od przebiegu klinicznego

Wyszczególnienie	RRMS (n = 68)	SPMS (n = 23)	PPMS (n = 9)
Wiek (lata)	35,5 (30–43)	50 (40–55)	45 (42–50)
Współczynnik kobiety/mężczyźni	49/19	19/4	3/6
Czas trwania edukacji (lata)	13 (12–17)	12 (12–16)	12 (12–17)

dalszy ciąg tabeli na następnej stronie

Czas trwania choroby (lata)	5 (3–10)	19 (11–23)	6 (2–10)
EDSS	2,5 (2,0–3,5)	5 (4,0–6,5)	4 (3,5–5,5)
CVLT	53 (43–61)	47 (33–52)	49 (29–52)
BVMT-R	26 (19,5–32,0)	21 (14–25)	23 (19–30)

Dane zostały przedstawione w postaci median (25.–75. percentyl) lub n. RRMS – rzutowo-remisyjne MS; SPMS – wtórnie postępujące MS; PPMS – pierwotnie postępujące MS; EDSS – Rozszerzona skala niepełnosprawności; CVLT – Kalifornijski test uczenia się językowego; BVMT-R – zrewidowany Krótki test pamięci wzrokowo-przestrzennej.

Wyniki podskali lęku HADS nie były związane z testami pamięci w grupie pacjentów z MS. Wyniki podskali depresji HADS korelowały tylko z testem CVLT w tej grupie ( $R = -0,21, p = 0,05$ ). Stwierdzono natomiast istotny statystycznie związek całkowitego wyniku MFIS z wynikami testów CVLT i BVMT-R (odpowiednio  $R = -0,34, p < 0,001$ ;  $R = -0,36, p < 0,001$ ). Podobnie podskala zmęczenia poznawczego korelowała z CVLT i BVMT-R (odpowiednio  $R = -0,28, p < 0,006$ ;  $R = -0,23, p = 0,02$ ).

Dokonano również analizy wyników testów CVLT i BVMT-R w grupie pacjentów z MS w modelu regresji wielorakiej uwzględniającym kilka czynników demograficznych i klinicznych: wiek, czas trwania choroby, EDSS, podskalę depresji HADS oraz całkowity wynik MFIS (tab. 4). W tym modelu jedynie EDSS był predyktorem wyników CVLT, natomiast wiek i EDSS były predyktorami wyników BVMT-R.

Tabela 4. Predyktory zaburzeń pamięci u pacjentów z MS – model regresji wielorakiej

Wyszczególnienie	CVLT		BVMT-R	
	$F = 4,16$ ; skorygowane $R^2 = 0,15$ ; $p = 0,002$		$F = 10,21$ ; skorygowane $R^2 = 0,38$ ; $p < 0,0001$	
	Standaryzowany współczynnik B	p	Standaryzowany współczynnik B	p
Wiek	-0,11	0,35	-0,39	< 0,001
Czas trwania choroby	-0,06	0,57	-0,04	0,71
EDSS	-0,28	0,02	-0,25	0,01
HADS-D	0,02	0,86	-0,14	0,23
MFIS wynik całkowity	-0,19	0,14	-0,07	0,55

CVLT – Kalifornijski test uczenia się językowego; BVMT-R – zrewidowany Krótki test pamięci wzrokowo-przestrzennej; EDSS – Rozszerzona skala niepełnosprawności; HADS-D – podskala depresji Szpitalnej skali lęku i depresji; MFIS – Zmodyfikowana skala wpływu zmęczenia.

## Dyskusja

W ostatnich latach nastąpił gwałtowny wzrost zainteresowania zaburzeniami funkcji poznawczych, w tym deficytami pamięci, które są istotnym problemem klinicznym w przebiegu MS. Zaburzenia poznawcze wpływają na codzienną aktywność pacjentów

i są nie mniej ważne niż postępowanie niesprawności ruchowej [26, 38, 39]. Dlatego też istotne jest, aby zidentyfikować narzędzia neuropsychologiczne, które mogą być przydatne do oceny klinicznej zaburzeń pamięci i będą miały zastosowanie w rutynowej, codziennej praktyce w ośrodkach diagnozujących i prowadzących terapię chorych na MS. W niniejszym badaniu wykorzystaliśmy tylko początkowe próby uczenia się z testów CVLT i BVMT-R. CVLT zawiera również próby odtwarzania po dystrakcji i po długim odroczeniu (swobodne i według kategorii), a także próbę rozpoznawania. W skład BVMT-R wchodzi też próba odtwarzania po długim odroczeniu. W rekomendacjach komitetu BICAMS stwierdzono jednak, że początkowe pięć prób uczenia się CVLT i początkowe trzy próby uczenia się BVMT-R są najbardziej czułe w ocenie zaburzeń pamięci u pacjentów z MS, a pozostałe pomiary nie zwiększają istotnie czułości tych narzędzi [29]. Stosując CVLT i BVMT-R w skróconej wersji, stwierdziliśmy znamiennej różnicę w funkcjonowaniu pamięci między chorymi na MS a grupą kontrolną złożoną ze zdrowych ochotników. Rezultaty te są zgodne z wynikami badań przeprowadzonych w innych krajach [40–44].

Stwierdziliśmy większe nasilenie zaburzeń pamięci werbalnej i wzrokowej u pacjentów z fenotypem SPMS w porównaniu z chorymi z PPMS i RRMS. Nasze dane potwierdzają wcześniej opisaną różnicę w występowaniu deficytów pamięci w zależności od przebiegu klinicznego MS, z obecnością najgłębszych zmian w postaciach postępujących, zwłaszcza SPMS [8, 10, 13, 45, 46]. Oznacza to, że chorzy z postępującymi postaciami MS są grupą wymagającą specjalnej uwagi i monitorowania narastających deficytów funkcji poznawczych, które będą wpływać chociażby na przestrzeganie zaleceń terapeutycznych i rehabilitację.

Wykazano negatywną korelację wyników CVLT i BVMT-R z wiekiem u pacjentów z MS oraz wśród osób zdrowych. Jest to zgodne z wcześniejszymi doniesieniami, że związane z wiekiem pogorszenie pamięci dotyczy pamięci werbalnej i funkcji wzrokowo-przestrzennych [47]. Zaobserwowaliśmy istotny związek między czasem trwania edukacji i wynikami uzyskanymi w obu testach, zarówno w grupie chorych na MS, jak i w grupie kontrolnej. Korelacja między wynikami uzyskanymi w CVLT a czasem trwania edukacji została już wcześniej opisana w populacjach polskiej i włoskiej [32, 48]. Wcześniejsze dane nie potwierdzały jednak takiego związku dla BVMT-R [28, 48]. Równoległe obserwacje dotyczące związku płci z wynikami testu CVLT poczyniono tylko we włoskiej populacji [48]. I w naszym, i we włoskim badaniu [48] wyższe wyniki w teście uzyskały kobiety, ale w naszej kohorcie znamiennej różnica była jedynie w grupie chorych na MS. Przeprowadzone dotąd badania wskazują na większe nasilenie zaburzeń funkcji poznawczych u mężczyzn z MS w porównaniu z kobietami [49]. Stwierdziliśmy, że chorzy z MS, którzy nie byli aktywni zawodowo, wykonali gorzej test CVLT. Może to pośrednio wskazywać, że zaburzenia pamięci werbalnej ograniczają możliwość pracy zawodowej wśród pacjentów z MS lub też że aktywność zawodowa odgrywa rolę wspomagającą sprawność pamięci werbalnej. Jest to zgodne z obserwacjami poczynionymi podczas badań dotyczących czeskiej walidacji baterii BICAMS i MACFIMS [40], jak również w badaniu irlandzkim [44]. Ponadto odnotowaliśmy w naszym badaniu, że funkcjonowanie pamięci werbalnej było związane ze statusem zatrudnienia niezależnie od nasilenia niesprawności w skali EDSS.



Obserwacja ta jest zgodna z wynikami uzyskanymi w innym badaniu dotyczącym związku zaburzeń funkcji poznawczych z aktywnością zawodową i funkcjonowaniem społecznym pacjentów z MS [38] i podkreśla wagę zaburzeń funkcji poznawczych w szerokim spektrum objawów klinicznych MS.

Uzyskane dane potwierdzają wcześniejsze ustalenia dotyczące korelacji zaburzeń poznawczych z niesprawnością ruchową ocenianą w skali EDSS oraz czasem trwania choroby [10, 43]. W naszym badaniu wyższy stopień EDSS był istotnie związany z gorszym funkcjonowaniem pamięci u chorych z MS, a czas trwania choroby pozytywnie korelował z nasileniem deficytów pamięci. Ponadto, w modelu regresji wieloczynnikowej EDSS okazał się najsilniejszym predyktorem gorszych wyników testów oceniających pamięć.

Analiza nasilenia zaburzeń afektywnych wykazała znamiennej różnicę jedynie w zakresie objawów depresyjnych między pacjentami z MS a osobami zdrowymi. W porównaniu z wcześniejszymi badaniami, w których klinicznie istotną depresję obserwowano u 30–50% chorych z MS, w badanej przez nas grupie pacjentów zarówno częstość występowania, jak i nasilenie objawów depresji były wyraźnie niższe [50–54]. W obecnym badaniu korelacja między objawami depresyjnymi a funkcjonowaniem pamięci była obecna tylko w wypadku CVLT. Zależność między depresją a deficytami pamięci werbalnej opisano już we wcześniejszych badaniach [55, 56]. Analiza regresji wieloczynnikowej pozwoliła nam jednak wykluczyć bezpośredni wpływ nasilenia objawów depresyjnych na sprawność pamięci werbalnej u pacjentów z MS. Związek zaburzeń lękowych z deficytami pamięci w MS jest mniej znany. Zarówno wyniki CVLT, jak i BVMT-R nie wykazały korelacji z lękiem w obecnym badaniu, a brak takiej zależności został już wcześniej opisany [57].

Zespół zmęczenia jest jednym z potencjalnych czynników wpływających na wynik testów neuropsychologicznych u pacjentów z MS. W obecnym badaniu zespół zmęczenia występował częściej u chorych na MS w porównaniu z osobami zdrowymi. Około 45% chorych wykazywało istotne objawy zmęczenia, co stanowi niższą częstość występowania niż we wcześniejszych badaniach [16]. W kilku badaniach wykazano związek między zespołem zmęczenia a zaburzeniami funkcji poznawczych, szczególnie w zadaniach wymagających długotrwałej uwagi [56]. Niemniej ostatnie badanie przeprowadzone na dużej grupie chorych nie potwierdziło wpływu zmęczenia na szybkość przetwarzania informacji, uwagę, funkcje wykonawcze i pamięć [58]. Podobnie jak w węgierskiej walidacji BICAMS [41] stwierdziliśmy silną korelację między zespołem zmęczenia a wynikami uzyskanymi w testach CVLT i BVMT-R. Zależność ta nie potwierdziła się jednak w analizie wieloczynnikowej, w której skala EDSS pozostała jedynym klinicznym predyktorem wyników CVLT i BVMT-R. Zatem nie potwierdziliśmy niezależnego wpływu zespołu zmęczenia na funkcjonowanie pamięci. Sugeruje to współwystępowanie zespołu zmęczenia i zaburzeń funkcji pamięci bez związku przyczynowego.

## Wnioski

Funkcjonowanie pamięci u chorych z MS jest gorsze niż u osób zdrowych. Stwierdzono to z zastosowaniem początkowych pięciu prób uczenia się z polskiej wersji CVLT i początkowych trzech prób uczenia się z BVMT-R. Depresja, lęk i zespół zmęczenia nie wpływają bezpośrednio na funkcjonowanie pamięci, ale stwierdzono koincydencję występowania zaburzeń pamięci z objawami depresyjnymi i zespołem zmęczenia. Zaburzenia pamięci są bardziej nasilone u pacjentów z większą niepełnosprawnością i u pacjentów z SPMS. Stwierdziliśmy gorsze funkcjonowanie pamięci werbalnej u chorych, którzy nie byli aktywni zawodowo.

## Piśmiennictwo

1. Compston A, Coles A. *Multiple sclerosis*. Lancet 2008; 372(9648): 1502–1517.
2. Hollenbach JA, Oksenberg JR. *The immunogenetics of multiple sclerosis: A comprehensive review*. J. Autoimmun. 2015; 64: 13–25.
3. Grzegorski T, Losy J. *Cognitive impairment in multiple sclerosis – A review of current knowledge and recent research*. Rev. Neurosci. 2017; 28(8): 845–860.
4. Amato MP, Zipoli V, Portaccio E. *Multiple sclerosis-related cognitive changes: A review of cross-sectional and longitudinal studies*. J. Neurol. Sci. 2006; 245(1): 41–46.
5. Chiaravalloti ND, DeLuca J. *Cognitive impairment in multiple sclerosis*. Lancet Neurol. 2008; 7(12): 1139–1151.
6. Langdon DW. *Cognition in multiple sclerosis*. Curr. Opin. Neurol. 2011; 24(3): 244–249.
7. Amato MP, Ponziani G, Siracusa G, Scorbi S. *Cognitive dysfunction in early-onset multiple sclerosis: A reappraisal after 10 years*. Arch. Neurol. 2001; 58(10): 1602–1606.
8. Achiron A, Polliack M, Rao SM, Barak Y, Lavie M, Appelboim N i wsp. *Cognitive patterns and progression in multiple sclerosis: Construction and validation of percentile curves*. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 2005; 76(5): 744–749.
9. Glanz BI, Holland CM, Gauthier SA, Amunwa EL, Liptak Z, Houtchens MK i wsp. *Cognitive dysfunction in patients with clinically isolated syndromes or newly diagnosed multiple sclerosis*. Mult. Scler. 2007; 13(8): 1004–1010.
10. Amato MP, Portaccio E, Goretti B, Zipoli V, Hakiki B, Giannini M i wsp. *Cognitive impairment in early stages of multiple sclerosis*. Neurol. Sci. 2010; 31(2): 211–214.
11. Leavitt VM, Tosto G, Riley CS. *Cognitive phenotypes in multiple sclerosis*. J. Neurol. 2018; 265(3): 562–566.
12. Thornton AE, Raz N, Tucke KA. *Memory in multiple sclerosis: Contextual encoding deficits*. J. Int. Neuropsychol. Soc. 2002; 8(3): 395–409.
13. Benedict RH, Cookfair D, Gavett R, Gunther M, Munschauer F, Garg N i wsp. *Validity of the minimal assessment of cognitive function in multiple sclerosis (MACFIMS)*. J. Int. Neuropsychol. Soc. 2006; 12(4): 549–558.
14. Feinstein A, Magalhaes S, Richard JF, Audet B, Moore C. *The link between multiple sclerosis and depression*. Nat. Rev. Neurol. 2014; 10(9): 507–517.
15. Korostil M, Feinstein A. *Anxiety disorders and their clinical correlates in multiple sclerosis patients*. Mult. Scler. 2007; 13(1): 67–72.

16. Minden SL, Frankel D, Hadden L, Perloff J, Srinath KP, Hoaglin DC. *The Sonya Slifka Longitudinal Multiple Sclerosis Study: Methods and sample characteristics*. Mult. Scler. 2006; 12(1): 24–38.
17. Whitehouse CE, Fisk JD, Bernstein CN, Berrigan LI, Bolton JM, Graff LA i wsp. *Comorbid anxiety, depression, and cognition in MS and other immune-mediated disorders*. Neurology 2019; 92(5): e406–e417.
18. Arnett PA, Barwick FH, Beeny JE. *Depression in multiple sclerosis: Review and theoretical proposal*. J. Int. Neuropsychol. Soc. 2008; 14(3): 691–724.
19. DeLuca J, Barbieri-Berger S, Johnson SK. *The nature of memory impairments in multiple sclerosis: Acquisition versus retrieval*. J. Clin. Exp. Neuropsychol. 1994; 16(2): 183–189.
20. Archibald CJ, Fisk JD. *Information processing efficiency in patients with multiple sclerosis*. J. Clin. Exp. Neuropsychol. 2000; 22(5): 686–701.
21. Morrow SA, Weinstock-Guttman B, Munschauer FE, Hojnacki D, Benedict RH. *Subjective fatigue is not associated with cognitive impairment in multiple sclerosis: Cross-sectional and longitudinal analysis*. Mult. Scler. 2009; 15(8): 998–1005.
22. Bol Y, Duits AA, Hupperts RM, Verlinden I, Verhey FR. *The impact of fatigue on cognitive functioning in patients with multiple sclerosis*. Clin. Rehabil. 2010; 24(9): 854–862.
23. Andreasen AK, Iversen P, Marstrand L, Siersma V, Siebner HR, Sellebjerg F. *Structural and cognitive correlates of fatigue in progressive multiple sclerosis*. Neurol. Res. 2019; 41(2): 168–176.
24. Rao SM. *A manual for the Brief, Repeatable Battery of Neuropsychological Tests in Multiple Sclerosis*. New York: National Multiple Sclerosis Society; 1991.
25. Benedict RH, Fischer JS, Archibald CJ, Arnett PA, Beatty WW, Bobholz J i wsp. *Minimal neuropsychological assessment of MS patients: A consensus approach*. Clin. Neuropsychol. 2002; 16(3): 381–397.
26. Langdon DW, Amato MP, Boringa J, Brochet B, Foley F, Fredrikson S i wsp. *Recommendations for a brief international cognitive assessment for multiple sclerosis (BICAMS)*. Mult. Scler. 2012; 18(6): 891–898.
27. Delis DC, Kramer JH, Kaplan E, Ober BA. *California Verbal Learning Test Manual: Second Edition, Adult Version*. San Antonio: Psychological Corporation; 2000.
28. Benedict RH. *Brief Visuospatial Memory Test – Revised: Professional Manual*. Odessa: FPAR Inc.; 1997.
29. Benedict RH, Amato MP, Boringa J, Brochet B, Foley F, Fredrikson S i wsp. *Brief International Cognitive Assessment for MS (BICAMS): International standards for validation*. BMC Neurol. 2012; 12(1): 55.
30. Corfield F, Langdon D. *A systematic review and meta-analysis of the Brief Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS)*. Neurol. Ther. 2018; 7(2): 287–306.
31. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M i wsp. *Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria*. Ann. Neurol. 2011; 69(2): 292–302.
32. Łojek E, Stańczak J. *Podręcznik do Kalifornijskiego Testu Uczenia się Językowego*. Warszawa: Psychological Test Laboratory of the Polish Psychological Association; 2010.
33. Zigmond AS, Snaith RP. *The hospital anxiety and depression scale*. Acta Psychiatr. Scand. 1983; 67(6): 361–370.
34. Honarmand K, Feinstein A. *Validation of the Hospital Anxiety and Depression Scale for use with multiple sclerosis patients*. Mult. Scler. 2009; 15(12): 1518–1524.

35. Karakuła H, Grzywa A, Śpila B, Baszak J, Gieroba A, Kosikowski W i wsp. *Zastosowanie Skali Lęku i Depresji – HADS w chorobach psychosomatycznych*. Psychiatr. Pol. 1996; 30(4): 653–668.
36. Gruszczak A, Bartosik-Psujek H, Pocińska K, Stelmasiak Z. *Analiza walidacyjna wybranych aspektów psychometrycznych polskiej wersji Zmodyfikowanej Skali Wpływu Zmęczenia (Modified Fatigue Impact Scale) – wyniki wstępne*. Neurol. Neurochir. Pol. 2009; 43(2): 148–154.
37. Fisk JD, Pontefract A, Ritvo PG, Archibald CJ, Murray TJ. *The impact of fatigue on patients with multiple sclerosis*. Can. J. Neurol. Sci. 1994; 21(1): 9–14.
38. Rao SM, Leo GJ, Ellington L, Nauertz T, Bernardin L, Unverzagt F. *Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. II. Impact on employment and social functioning*. Neurology 1991; 41(5): 692–696.
39. Sartori E, Edan G. *Assessment of cognitive dysfunction in multiple sclerosis*. J. Neurol. Sci. 2006; 245(1–2): 169–175.
40. Dusankova JB, Kalincik T, Havrdova E, Benedict RH. *Cross cultural validation of the minimal assessment of cognitive function in multiple sclerosis (MACFIMS) and the brief international cognitive assessment for multiple sclerosis (BICAMS)*. Clin. Neuropsychol. 2012; 26(7): 1186–1200.
41. Sandi D, Rudisch T, Füvesi J, Fricska-Nagy Z, Huszka H, Biernacki T i wsp. *The Hungarian validation of the Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS) battery and the correlation of cognitive impairment with fatigue and quality of life*. Mult. Scler. Relat. Disord. 2015; 4(6): 499–504.
42. Polychroniadou E, Bakirtzis C, Langdon DW, Lagoudaki R, Kesidou E, Theotokis E i wsp. *Validation of the Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS) in Greek population with multiple sclerosis*. Mult. Scler. Relat. Disord. 2016; 9: 68–72.
43. Sousa C, Rigueiro-Neves M, Miranda T, Alegria P, Vale J, Passos AM i wsp. *Validation of the Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS) in the Portuguese population with multiple sclerosis*. BMC Neurol. 2018; 18(1): 172.
44. O’Connell K, Langdon DW, Tubridy N, Hutchinson M, McGuigan CA. *Preliminary validation of the Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS) tool in an Irish population with multiple sclerosis (MS)*. Mult. Scler. Relat. Disord. 2015; 4(6): 521–525.
45. Huijbregts SC, Kalkers NF, de Sonneville LM, de Groot V, Reuling IE, Polman CH. *Differences in cognitive impairment of relapsing remitting, secondary, and primary progressive MS*. Neurology 2004; 63(2): 335–339.
46. Planche V, Gibelin M, Cregut D, Pereira B, Clavelou P. *Cognitive impairment in a population-based study of patients with multiple sclerosis: Differences between late relapsing-remitting, secondary progressive and primary progressive multiple sclerosis*. Eur. J. Neurol. 2016; 23(2): 282–289.
47. Harada CN, Natelson Love MC, Triebel K. *Normal cognitive aging*. Clin. Geriatr. Med. 2013; 29(4): 737–752.
48. Goretti B, Niccolai C, Hakiki B, Sturchio A, Falautano M, Minacapelli E i wsp. *The Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS): Normative values with gender, age and education corrections in the Italian population*. BMC Neurol. 2014; 14: 171.
49. Beatty WW, Aupperl RL. *Sex differences in cognitive impairment in multiple sclerosis*. Clin. Neuropsychol. 2002; 16(4): 472–480.
50. Sadovnick AD, Remick RA, Allen J, Swartz E, Yee IM, Eisen K i wsp. *Depression and multiple sclerosis*. Neurology 1996; 46(3): 628–632.

51. Siegert RJ, Abernethy DA. *Depression in multiple sclerosis: A review*. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 2005; 76(4): 469–475.
52. Beiske AG, Svensson E, Sandanger I, Czujko B, Pedersen ED, Aarseth JH i wsp. *Depression and anxiety amongst multiple sclerosis patients*. European J. Neurol. 2008; 15(3): 239–245.
53. Solaro C, Trabucco E, Signori A, Martinelli V, Radaelli M, Centonze D i wsp. *Depressive symptoms correlate with disability and disease course in multiple sclerosis patients: An Italian multi-center study using the Beck Depression Inventory*. PLoS One 2016; 11(9): e0160261.
54. Gay MC, Bungener C, Thomas S, Vrignaud P, Thomas PW, Baker R i wsp. *Anxiety, emotional processing and depression in people with multiple sclerosis*. BMC Neurol. 2017; 17(1): 43.
55. Nocentini U, Pasqualetti P, Bonavita S, Buccafusca M, De Caro MF, Farina D i wsp. *Cognitive dysfunction in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis*. Mult. Scler. 2006; 12(1): 77–87.
56. Heesen C, Schulz KH, Fiehler J, Von der Mark U, Otte C, Jung R i wsp. *Correlates of cognitive dysfunction in multiple sclerosis*. Brain. Behav. Immun. 2010; 24(7): 1148–1155.
57. Karadayi H, Arisoy O, Altunrende B, Boztas MH, Sercan M. *The relationship of cognitive impairment with neurological and psychiatric variables in multiple sclerosis patients*. Int. J. Psychiatry Clin. Pract. 2014; 18(1): 45–51.
58. Golan D, Doniger GM, Wissemann K, Zarif M, Bumstead B, Buhse M i wsp. *The impact of subjective cognitive fatigue and depression on cognitive function in patients with multiple sclerosis*. Mult. Scler. 2018; 24(2): 196–204.

Adres: Robert Bonek  
Oddział Neurologii i Neuroimmunologii Klinicznej  
Regionalny Szpital Specjalistyczny w Grudziądzu  
86-300 Grudziądz, ul. Rydygiera 15/17  
e-mail: bonek.robert@gmail.com

Otrzymano: 11.06.2020  
Zrecenzowano: 2.07.2020  
Otrzymano po poprawie: 26.07.2020  
Przyjęto do druku: 26.07.2020