

Sveučilište u Zadru

Odjel za psihologiju

Preddiplomski studij psihologije

Iva Vranić

Ispitivanje motoričkih i kognitivnih funkcija kod pacijenata
oboljelih od multiple skleroze

Završni rad

Dr.sc. Matilda Nikolić

Zadar, 2014.

Sadržaj:

Sažetak.....	1
Abstract.....	2
1. Uvod.....	3
1.1. Živčani sustav.....	3
1.2. Definicija, etiologija i epidemiologija multiple skleroze.....	4
1.3. Tipovi multiple skleroze.....	5
1.4. Dijagnostika i najčešći simptomi multiple skleroze.....	7
1.5. Vrijeme reakcije.....	9
1.6. Kratkoročno pamćenje (KTP).....	10
2. Cilj istraživanja.....	12
3. Problemi i hipoteze.....	12
4. Metoda.....	13
4.1. Ispitanici.....	13
4.2. Mjerni instrumenti.....	13
4.3. Postupak	14
5. Rezultati.....	16
6. Rasprava.....	19
7. Zaključci.....	26
8. Literatura.....	27

Sažetak

Demijelinizacijske bolesti su skupina patoloških stanja u kojima dolazi do razaranja mijelinskih ovojnica neurona, a sami aksoni su relativno sačuvani, bar u akutnoj fazi bolesti. Najčešća stečena demijelinizacijska bolest je multipla skleroza. Multipla skleroza (MS) se definira kao upalna, autoimuna demijelinizacijska bolest središnjeg živčanog sustava koja nastaje interakcijom genetskih i okolinskih čimbenika. Osnovnu karakteristiku multiple skleroze čine brojna demijelinizacijska oštećenja SŽS-a, tzv. plakovi po kojima je bolest dobila naziv multipla skleroza. Tijekom javljanja MS prisutno je mnogo razolikih simptoma koji se javljaju u različitim kombinacijama ili zasebno. Od svih prisutnih i istraživanih, za provedeno istraživanje dva su simptoma i obilježja multiple skleroze posebno bitna, a odnose se na motoričke i kognitivne funkcije.

Cilj istraživanja bio je ispitati motoričke i kognitivne funkcije pacijenata oboljelih od multiple skleroze i zdravih kontrolnih ispitanika. Korišteni su Brown-Petersonova paradigma za ispitivanje pamćenja i zadatak vremena izborne reakcije. Uz to je primijenjen i MMSE test kao mjera općeg kognitivnog statusa. U istraživanju je sudjelovalo 30 ispitanika, 15 oboljelih i 15 zdravih kontrolnih.

Rezultati pokazuju kako postoji statistički značajna razlika u broju točno reproduciranih riječi iz KTP-a između dvije skupine s obzirom na interval interpolirane aktivnosti, te da su zdravi sudionici imali bolji rezultat neovisno o duljini intervala. Nadalje, zdravi sudionici su imali i statistički značajno kraće vrijeme izborne reakcije.

Ključne riječi: demijelinizacijske bolesti, multipla skleroza, kratkoročno pamćenje, vrijeme izborne reakcije

Abstract

Demyelinating diseases are a group of pathological conditions characterized by destruction of myelin sheaths of neurons while axons themselves are relatively preserved, at least in the acute phase of the disease. A frequently acquired demyelinating disease is multiple sclerosis. Multiple sclerosis (MS) is defined as an inflammatory autoimmune demyelinating disease of the central nervous system that results from interaction of genetic and environmental factors. The basic characteristic of multiple sclerosis is a number of demyelinating damage to the CNS, the so-called plaques this disease was named by. MS is present in a wide variety of symptoms that occur in different combinations or separately. Of all present and studied, two characteristics of multiple sclerosis are especially important for this research, and relate to motor and cognitive function.

The aim of the study was to examine motor and cognitive functions of patients with multiple sclerosis and healthy control group. The Brown- Peterson paradigm was used for memory testing and the task of election reaction time. Additionally, the MMSE test was administered as a measure of general cognitive status. The study included 30 participants, 15 MS patients and 15 healthy control participants.

The results show a statistically significant difference in the number of correctly reproduced words from STM between the two groups with respect to the interval of interpolated activities, and that the healthy participants had a better outcome regardless of the length of the interval. Furthermore, the healthy participants had a significantly shorter election reaction time.

Key words: demyelinating disease, multiple sclerosis, short-term memory, election reaction time

1. Uvod

1.1. Živčani sustav

Živčani sustav građen je od dva različita tipa stanica: živčanih stanica i potpornih (glija) stanica. Živčane stanice ili neuroni su stanice specijalizirane za primanje, provođenje i prijenos elektrokemijskih signala (Pinel, 2002). Živčana stanica sastoji se od staničnog tijela i dvije vrste izdanaka koje čine dendriti i akson. Akson predstavlja jedini nastavak na živčanoj stanici koji ima celulofugalnu funkciju, odnosno odvodi uzbuđenje sa staničnog tijela na druge živčane stanice ili na izvršne organe. Na svom završnom dijelu akson se grana u više tankih niti koje se jednim imenom nazivaju telodendron, a svaka nit telodendrona završava zadebljanjem - završnim čvorićem ili terminalnom kvržicom (Tadinac i Hromatko, 2006). Aksoni variraju u svojoj dužini od nekoliko centimetara do nekoliko desetaka centimetara, a zaštićeni su izolirajućom ovojnicom, koja se naziva mijelin (Kosinac, 2006). Mijelinska ovojnica je bijele boje, a građena je od lipoproteina. Nije kontinuirana već je prekinuta u pravilnim razmacima, a mjesta prekinuća se nazivaju Ranvierovi prstenovi. Razmak među prstenovima naziva se internodus. Kao što je već spomenuto, mijelinska ovojnica ima mehaničko-zaštitnu i izolacijsku funkciju što znači da onemogućava prijelaz impulsa sa jednog aksona na drugi unutar snopa vlakana, a ujedno ubrzava prijenos živčanog impulsa duž vlakna. Mijelinizacija se počinje odvijati već u embrionalnom razvoju (prenatalna mijelinizacija), kada se mijelinizira većina vlakana. Ostatak se mijelinizira nakon rođenja (postnatalna mijelinizacija), a usporedno s njom raste i složenost funkcija pojedinih dijelova središnjeg živčanog sustava (Tadinac i Hromatko, 2006). Međutim, dođe li do oštećenja mijelinske ovojnice ili njezinog postupnog ili naglog razaranja, prenošenje impulsa kroz akson je poremećeno, usporeno ili isprekidano zbog čega poruke iz mozga dolaze na cilj sa zakašnjenjem, pogrešno ili ih uopće nema (Demarin, Podobnik Šarkanji, Supanac, Bašić i Bosnar, 2005). Ove promjene u brzini provođenja impulsa uzrokovane su, dakle, demijelinizacijom.

1.2. Definicija, etiologija i epidemiologija multiple skleroze

Demijelinizacijske bolesti su skupina patoloških stanja u kojima dolazi do razaranja mijelinskih ovojnica neurona, a sami aksoni su relativno sačuvani, bar u akutnoj fazi bolesti. Međutim, akson bez ovojnice ne može uspješno provoditi podražaj. Stoga u slučaju djelomičnog oštećenja mijelinske ovojnice neuron i dalje provodi impulse, no usporeno i nepotpuno. Postoji niz demijelinizacijskih bolesti od kojih su neke genetski uvjetovane, dok su druge stečene. Najčešća stečena demijelinizacijska bolest, i najčešća demijelinizacijska bolest uopće, je multipla skleroza (*Sclerosis multiplex*, *Encephalomyelitis disseminata*) (Kosinac, 2006).

Multipla skleroza (MS) se definira kao upalna, autoimuna demijelinizacijska bolest središnjeg živčanog sustava koja nastaje interakcijom genetskih i okolinskih čimbenika. Osnovnu karakteristiku multiple skleroze čine brojna demijelinizacijska oštećenja SŽS-a, tzv. plakovi po kojima je zbog gliozne sklerozacije bolest dobila naziv multipla skleroza. Javlja se dva puta češće u žena nego u muškaraca. Može se pojaviti već u dječjoj dobi no uglavnom se pojavljuje između 18. i 50. godine života, najčešće u trećem desetljeću života, a rijetko se dijagnosticira nakon 65. godine života. U početku se najčešće očituje akutnim nastupom neuroloških ispada, tzv. relapsa, koji se postupno ili djelomično povlače, a takav relapsno remitirajući karakter glavno je kliničko obilježje multiple skleroze. Upalna demijelinizacijska oštećenja u početku su uglavnom lokalizirana u bijeloj tvari središnjega živčanog sustava (SŽS-a), iako već u samom početku, a osobito u kasnijoj fazi bolesti nastaju i oštećenja aksona i neurona (Brinar i suradnici, 2009).

Uzrok ove bolesti nije poznat, stoga ne postoji ni uzročno liječenje. Postoji više teorija o etiologiji multiple skleroze, poput teorije o sporim virusima kao uzroku bolesti (npr. virus morbilla tj. ospica), ili teorije o multipli sklerozi kao posljedici autoimune reakcije. Međutim, dosada je najprihvaćenija hipoteza da je virus (ili neki drugi moguće i kemijski agens) pokretač autoimune reakcije u živčanom sustavu. Autoimunost bi teoretski uzrokovala selektivno propadanje mijelinske ovojnice u određenim žarištima bolesti koja su smještena unutar središnjeg živčanog sustava.

Što se tiče nasljednosti, multipla skleroza ponekad se javlja unutar više članova iste obitelji, pa tako do 10% bolesnika ima još neku oboljelu osobu u obitelji. Međutim, u velike većine bolesnika bolest se javlja sasvim slučajno, te sami genetski čimbenici ne mogu objasniti bolest. Vjerojatno se nasljeđuje samo predispozicija za bolest, a ne bolest kao takva.

Što se tiče rasprostranjenosti, za ovu je bolest karakteristična zemljopisna distribucija zona rizika što znači da učestalost bolesti opada približavanjem ekvatoru. Na Europskom kontinentu zone visokog rizika za pojavu bolesti su sjeverni dijelovi, kao i sjeverni dio SAD-a, Australija i Novi Zeland. Srednje visoki rizik za pojavu bolesti imaju stanovnici Mediterana i srednjeameričke države dok je bolest relativno rijetka u Africi, Južnoj Americi i na Srednjem Istoku. Važno je istaknuti da, neovisno o prikazanoj distribuciji, unutar pojedinih zemalja postoje područja visokog i niskog rizika. Što se tiče Republike Hrvatske, područje visokog rizika za pojavu multiple skleroze predstavlja Gorski Kotar. Inače, u Hrvatskoj je učestalost bolesti općenito viša u sjeverozapadnim područjima, a niža u primorskim krajevima (Kosinac, 2006).

1.3. Tipovi multiple skleroze

Prva pojava kliničkih simptoma koji upućuju na multiplu sklerozu označava se dijagnozom CIS (klinički izolirani sindrom) koji se najčešće nakon nekog vremenskog perioda razvojem novog karakterističnog simptoma dijagnosticira kao multipla skleroza.

a) Relapsno remitirajući oblik (RRMS) multiple skleroze

Oko 85-90% bolesnika s multiplom sklerozom razvija ovaj tip bolesti. U relapsu nastaju klinički simptomi koji su posljedica akutnog demijelinizacijskog oštećenja. Regresijom upale i remijelinizacijom i/ili plastičnom reorganizacijom nastaje mirovanje kliničkih simptoma što se naziva remisija. U početnoj fazi, a i kasnije, remisije su potpune i ne ostavljaju trajna oštećenja.

b) Sekundarno progresivan oblik multiple skleroze (SPMS)

Sekundarno progresivan oblik multiple skleroze razvija se akumuliranjem neuroloških ispada nakon relapsne faze multiple skleroze. Takav razvoj pokazuje oko 85-90% neliječenih bolesnika. Karakteristika ovog tipa MS je to što više nema relapsa već bolest nezaustavljivo napreduje te se postupno pogoršavaju neurološki ispadi. Neki bolesnici u ovom slučaju ostaju stabilni, s određenim ispadom tijekom nekoliko godina, ali u većine bolesnika u SPMS-u neurološki ispadi napreduju uzrokujući sve težu invalidnost. Srednje vrijeme od dijagnoze relapsno remitirajućeg tipa bolesti do prelaska u sekundarno progresivan tip je deset godina. Do teže ovisnosti u hodu (hod uz pomoć štapa ili potreba za invalidskim kolicima) vrijeme je 15-20 godina.

c) Primarno progresivan oblik multiple skleroze (PPMS)

Ovaj tip razvija manji dio bolesnika koji iznosi oko 10-15%. Karakterizira ga postupno i nezaustavljivo napredovanje simptoma, bez relapsa. U nekim slučajevim (oko 5%) uz primarno progresivan oblik mogu se javiti pogoršanja slična relapsima, te obično slijede vrlo brzo jedan iza drugoga pa se takav oblik naziva progresivno relapsni oblik MS-a (PRMS). Progresivni tijek PPMS-a može biti obilježen i epizodama stagnacije i manje regresije neuroloških ispada nakon čega ponovno slijedi pogoršanje bolesti.

d) Benigan oblik multiple skleroze

Dijagnoza benignog oblika multiple skleroze može se postaviti nakon petnaest godina, uzimajući u obzir klinički tijek bolesti i neurološke ispade. Ako kod bolesnika u 15 godina trajanja bolesti nema značajnijih neuroloških ispada postavlja se dijagnoza benigne multiple skleroze.

Što se tiče općenitog određenja, procjene težine i mjerenja progresije u bolesnika s multiplom sklerozom koristi se EDSS ljestvica (Expanded Disability Status Scale), koja predstavlja skraćenu verziju originalne skale iz 1983.godine.

S pomoću te ljestvice omogućeno je kvantitativno određenje i procjena stupnja kliničkog oštećenja za pojedine funkcionalne sustave kao što je piramidni sustav, osjetni sustav, sustav moždanog debla, malog mozga, vidni sustav, kognitivne funkcije itd. Stupnjem 1 ocjenjuju se znakovi oštećenja kao što je razlika u refleksima koje bolesnik sam ne zamjećuje, gubitak sposobnosti samostalnog hodanja označuje se stupnjem 6, a stupnjem 10 označava se smrt uzrokovana multiplom sklerozom (Brinar i suradnici, 2009).

1.4. Dijagnostika i najčešći simptomi multiple skleroze

Dijagnoza multiple skleroze se vrši na temelju karakterističnih kliničkih simptoma i karakterističnih parakliničkih kriterija. Za dijagnozu je iznimno važan podatak o tipičnom tijeku bolesti: mahovi i spontane remisije. Važan je i podatak o raznolikosti simptoma i znakova bolesti. Rutinski se vrši i detaljna analiza cerebrospinalnog likvora, premda promjene nisu strogo specifične. Posebno je važan nalaz povišene razine imunoglobulina u likvoru. Metodom ispitivanja evociranih moždanih potencijala dokazuje se usporeno provođenje u nekim osjetnim putevima (npr. vidnom putu). Konačno, za definitivnu potvrdu dijagnoze jako je važan prikaz žarišta demijelinizacije na snimci magnetne rezonance mozga (Kosinac, 2006).

Što se simptoma tiče, često je prvi simptom bolesti demijelinizacija vidnog živca (tzv. retrobulbarni neuritis). Vid je oslabljen, bolesnik vidi „kao kroz mliječno staklo“, ili nastupi potpuna, no prolazna sljepoća na jednom oku. Smetnje vida obično potraju tijekom nekoliko tjedana, a budući da na očnoj pozadini nisu vidljive nikakve promjene, za tu bolest postoji sintagma: „Ni liječnik ni bolesnik ne vide ništa“.

Budući da proces demijelinizacije može oštetiti središnji živčani sustav na različitim razinama, simptomi bolesti u pojedinim bolesnika variraju. Tako spastički sindrom karakteriziraju spastičke kljenuti različitog rasporeda, pojava patoloških refleksa (npr. refleks Babinskoga) i pojačanje miotatskih refleksa. Kombinacije oduzetosti koje se javljaju su razne: hemiplegija, paraplegija, tetraplegija ili monoplegija. U većine bolesnika oslabljeni su ili ugašeni trbušni refleksi.

Česti su i simptomi oštećenja funkcija malog mozga kao što su poremećaji koordinacije, nistagmus, ataksija, nesiguran hod, intencijski tremor udova i skandirani govor (bolesnik pojedine riječi rastavlja na slogove). Bolest često zahvaća i moždano deblo, te dolazi do klijenuti nekih moždanih živaca, prvenstveno okulomotora, pa se kao rezultat takvih promjena javljaju dvoslike ili strabizam. Česte su i pareze ličnog živca, kao i trigeminalnog živca. Bitno je naglasiti da se svi navedeni simptomi ne javljaju u svih oboljelih osoba. Nakon remisije bolesti, u sljedećem se mahu može javiti isti simptom u težem obliku, no on se i ne mora ponoviti, već se može razviti sasvim drugačiji neurološki ispad. U fazi remisije simptomi se najčešće ne oporave u cijelosti, već izvjestan stupanj funkcionalnog poremećaja ipak trajno zaostaje. Česti su osjetni simptomi, poput parastezija i disestezija, kao i poremećaji u funkciji sfinktera, poput inkontinencije ili retencije urina. Mogući su i određeni duševni poremećaji koji uključuju raznolike psihičke smetnje, upadljivu euforiju, depresiju i slično (Kosinac, 2006).

Osim navedenih, prisutno je još mnogo raznolikih simptoma koji se javljaju u različitim kombinacijama ili zasebno, kod većeg broja oboljelih, ili kod samo nekolicine. Od svih prisutnih i istraživanih, za provedeno istraživanje dva su simptoma i obilježja multiple skleroze posebno bitna, a odnose se na motoričke i kognitivne funkcije. Motorički simptomi karakterizirani su motoričkom slabošću udova i nestabilnošću u hodu. Ponekad se manifestiraju nakon fizičkog napora. Ove poteškoće javljaju se kao posljedica oštećenja gornjeg motoričkog neurona. Osim toga, uz poremećaje motorike veže se i ataksija i tremor kao posljedica demijelinizacijskih plakova u eferentnim i aferentnim putevima malog mozga. Što se tiče kognitivnih poremećaja, za njih je karakteristično da se javljaju u oko polovine bolesnika sa multiplom sklerozom. U to se ubrajaju poremećaji kratkotrajnog pamćenja, pozornosti i govornih funkcija. Uz navedeno se razvijaju i već spomenuta emocionalna labilnost i depresija koja je kod bolesnika koji boluju od multiple skleroze vrlo česta (Brinar i suradnici, 2009).

Nastojeći zahvatiti dio motoričkih i kognitivnih funkcija, u ovom istraživanju primijenjena su dva testa. Jedan se odnosi na mjerenje vremena izborne reakcije, a drugi na mjerenje kapaciteta radnog pamćenja. Pokazalo se kako s obzirom na prisutna oštećenja kod bolesnika koji boluju od multiple skleroze postoje deficiti u motoričkim funkcijama, točnije u vremenu reakcije (CRT) (Elsass i Zeeberg, 1983). Zadatak koji uključuje mjerenje vremena izborne reakcije, osim motoričkih, obuhvaća i vidne funkcije također narušene lezijama nastalim kao posljedica bolesti (Brinar i suradnici, 2009). Brown-Petersonova paradigma se često koristi u kliničkim uvjetima kao mjera kratkotrajnog pamćenja, gdje se ometajuća aktivnost upotrebljava kako bi se ispitala podijeljena pažnja i procesiranje informacija koje je često povezano s radnim pamćenjem i izvršnim funkcijama (Mertens, Gagnon, Coulombe i Messier, 2006).

1.5. Vrijeme reakcije

Vrijeme reakcije je vrijeme koje prođe od podraživanja osjetnog organa do motorne reakcije na taj podražaj. To zapravo predstavlja vrijeme latencije, odnosno vrijeme dok čovjek još ne reagira (Pečjak, 1981). Sintagmu „vrijeme reakcije“ (RT) za označavanje vremena koje prođe od trenutka podražaja do namjerne reakcije prvi je uporabio S.Eksner 1873. godine. Za razliku od refleksa, izvedba ovakvih namjernih reakcija, ostvaruje se kroz procesiranje podražaja na razini kore velikog mozga. To onda zahtijeva uključivanje mnogo većeg broja neurona i složenih neurofizioloških mehanizama. Konkretno, vrijeme reakcije sastoji se od vremena u kojemu receptor formira informaciju o podražaju, vremena za prijenos impulsa do cerebralnog korteksa, vremena za procesiranje podražajnog sadržaja na toj razini, vrijeme za stvaranje naloga za odgovor na taj sadržaj, vrijeme za prijenos impulsa do efektoru i vrijeme potrebno za ostvarivanje odgovora u efektoru (Drenovac, 2009).

U skladu s navedenim, postoji nekoliko faza tijekom kojih se odvija vrijeme reakcije. Među tim fazama pet je glavnih faza koje se odvijaju navedenim redoslijedom: 1. receptorska faza (uključuje vrijeme potrebno za podraživanje receptora), 2. cerebropetalna faza (uključuje vrijeme koje je potrebno da se receptorski signal proširi do senzornih zona korteksa),

3. kortikalna (centralna) faza (uključuje vrijeme potrebno za odgovarajuću obradu pristiglih živčanih impulsa i nastanak osjeta), 4. cerebrofugalna faza (uključuje vrijeme koje je potrebno da živčani impulsi pređu put od korteksa do efektora), 5. efektorska faza (odnosi se na ono vrijeme koje je potrebno da bi se aktivirali efektori) (Bujas, 1974). Razlikuju se brojne vrste vremena reakcije, među kojima su najpoznatije vrijeme jednostavne psihomotorne reakcije (ispitaniku su unaprijed poznati način reagiranja na odgovarajući podražaj, npr. pritisnuti odgovarajući gumb nakon što zasvijetli crveno svjetlo). Nadalje, ukoliko se u nekoj podražajnoj situaciji može pojaviti jedan od dva ili više istovjetnih podražaja s jednakom vjerojatnošću pojavljivanja, to vrijeme između podražaja i reakcije naziva se vrijeme izborne reakcije (npr. dvije vrste svjetla s koje reagira pritiskom na odgovarajući gumb). Vrijeme izborne reakcije za razliku od vremena jednostavne reakcije u većoj ili manjoj mjeri uključuje elaboraciju podražaja, odnosno centralne procese. No tu se mora naglasiti da će sa povećanjem broja događaja koji imaju jednaku vjerojatnost pojavljivanja u određenoj situaciji povećati i vrijeme izborne reakcije, iz razloga što se povećanjem broja alternativa povećava i neizvjesnost, što utječe na produženje vremena reakcije.

Vrijeme reakcije čine vrijeme odluke i vrijeme pokreta. Pod vremenom odluke smatra se ono vrijeme koje je potrebno ispitaniku da uoči sam podražaj te da odluči kako reagirati, dok se pod vremenom pokreta podrazumijeva ono vrijeme od trenutka kada se ispitanik odluči za određeni odgovor pa do samo pokreta mišića ili drugih efektora.

1.6. Kratkoročno pamćenje (KTP)

Pamćenje se određuje kao mogućnost usvajanja, zadržavanja i korištenja informacija. Postoje tri faze pamćenja kroz koje informacija prolazi: senzorno, kratkoročno i dugoročno pamćenje, dok kontrolni procesi, u koje se ubrajaju pažnja, ponavljanje, kodiranje, pronalaženje i dosjećanje, određuju tok kretanja informacije. Nakon što je informacija bila nakratko „zapisana“ ili zvučno „snimljena“ u senzornom pamćenju, ona dolazi u kratkoročno pamćenje, gdje je možemo ponavljanjem zadržati koliko god nam vremena treba. Informacije kojima je poklonjena pažnja kodiraju se u kratkoročnom pamćenju, jer informacije koje dolaze u kratkoročno pamćenje moraju se promijeniti ili interpretirati na način da budu smislene.

Kodiranje pri pamćenju predstavlja promjenu informacije u oblik koji se može pohraniti i kasnije pronaći, te se na takav način informacije pripreme za pohranu u dugoročno pamćenje. Ako nam informacija ne treba za kasnije, zadržavamo je ponavljanjem u nepromijenjenom obliku dok nam je potrebna nakon čega se ona gubi (Zarevski, 2007). Slike pohranjene u KTP-u značajno blijede nakon 10-12 sekundi (Rathus, 2000). Sukladno navedenom, može se zaključiti kako je kratkoročno pamćenje izrazito aktivan proces. Bitno je istaknuti kako je KTP izrazito podložno distrakciji, ali i usprkos tome, između učenja i obnavljanja može se interpolirati neka kratka aktivnost (Pečjak, 1981).

Povezano sa interpoliranom aktivnošću, jedna od najpoznatijih eksperimentalnih paradigmi u psihologiji pamćenja, a gotovo i u cijeloj psihologiji je „Brown-Petersonova“ paradigma. Nazvana je prema autorima Johnu Brownu i Lloyd i Margaret Peterson. Eksperimenti su korišteni kako bi se utvrdilo zašto dolazi do zaboravljanja informacija pohranjenih u radnom pamćenju. Oba istraživanja smatraju se dokazom postojanja kratkoročnog pamćenja koje se sve više poistovjećuje sa radnim pamćenjem ili dijelom istog. Također, oba istraživanja daju podršku postojanju teorije interferencije, prema kojoj do zaboravljanja dolazi zbog interferencije novih informacija sa starima u KTP-u. Peterson i Peterson su od svojih ispitanika tražili da se dosjećaju trigrama (nizova od 3 slova) u intervalima od 3, 6, 9, 12, 15 i 18 sekundi nakon što im je prikazano zadnje slovo. Koristili su samo suglasnike što je otežavalo izgovor trigrama. Svaki ispitanik je ispitan osam puta za svaku od šest duljina intervala što ukupno čini 48 trigrama. Razlog zašto se dosjećanje smanjivalo brzo je taj što su nakon svake oralne prezentacije tražili od ispitanika da broje unazad oduzimanjem broja tri od zadanog troznamenkastog broja koji im je kazan odmah nakon trigrama. Taj zadatak brojanja imao je funkciju sprječavanja ponavljanja tijekom intervala retencije, vremena između prezentacije zadnjeg slova i početka faze dosjećanja. Klasično se ovakav nalaz objašnjava na način da se trigram potpuno zaboravlja nakon 18 sekundi ako ispitanicima nije dopušteno ponavljati ga. Murdock je kasnije pokazao da se takvo zaboravljanje javlja kad se umjesto slova za dosjećanje kao podražaji zadaju riječi. Svi rezultati govore u prilog interferenciji kao uzroku zaboravljanja u kratkoročnom pamćenju (Sternberg, 2005).

Spomenuti zadaci nisu puno ili uopće korišteni kao mjera motoričkih i kognitivnih funkcija kod bolesnika koji boluju od multiple skleroze, a budući da su inače dobra mjera navedenih funkcija, koje su ovom bolesti narušene, cilj je između ostalog bio i provjeriti hoće li ovakvi testovi dobro diferencirati zdrave i bolesne sudionike. Dodatan razlog je i neistraženost navedenih funkcija na populaciji oboljelih od multiple skleroze u Republici Hrvatskoj. Istraživanja mogu pružiti nova i važna saznanja, kako samim istraživačima, tako i oboljelima i njihovim obiteljima, što im kasnije može pomoći u kvalitetnijem nošenju s bolesti i adekvatnom načinu života.

2. Cilj istraživanja:

Ispitati motoričke i kognitivne funkcije pacijenata oboljelih od multiple skleroze i zdravih kontrolnih ispitanika.

3. Problemi i hipoteze:

1. Utvrditi razlike u broju točno reproduciranih riječi iz KTP-a s obzirom na trajanje interpolirane aktivnosti između dvije skupine ispitanika.

Hipoteza 1: S obzirom na rezultate prijašnjih istraživanja koji ukazuju na oštećenja struktura mozga uključenih u procese pamćenja kod pacijenata oboljelih od multiple skleroze, može se pretpostaviti da će broj točno reproduciranih riječi iz KTP-a biti veći kod zdravih ispitanika za različite intervale interpolirane aktivnosti.

2. Utvrditi razlike u komponentama vremena izborne reakcije između dvije skupine ispitanika, odnosno vremenu odluke i vremenu pokreta.

Hipoteza 2a: S obzirom na potencijalna oštećenja motoričkih regija mozga, može se očekivati kraće vrijeme pokreta kod zdravih ispitanika.

Hipoteza 2b: S obzirom na činjenicu da se vrijeme odluke produljuje produljenjem centralne faze vremena reakcije, a u skladu sa cerebralnim oštećenjem, može se očekivati kraće vrijeme odluke kod zdravih ispitanika.

4. Metoda

4.1. Ispitanici:

U ispitivanju je sudjelovalo 30 ispitanika od čega su 15 bili zdravi sudionici, a 15 pacijenti oboljeli od multiple skleroze. U oba uzorka koji su bili izjednačeni po dobi ($M=52$, $sd=13.03$, $t=0.0$, $df=28$, $p>0.05$) i spolu sudjelovalo je po 11 žena i 4 muškarca. Dob ispitanika kretala se od 21 do 73 godine. Uzorak oboljelih od multiple skleroze odabran je prema EDSS kliničkom statusu tako da su svi oboljeli obuhvaćeni stupnjem EDSS-a od 3 do 5 ($M=4.07$, $sd=0.59$). Svi oboljeli pripadaju istom tipu multiple skleroze. Početak bolesti je svima počeo kao relapsno remitirajući tip (RRMS) koji je prerastao u sekundarno progresivni tip (SPMS).

Mjerni instrumenti:

- *Upitnik općih podataka* koji je sadržavao pitanja o dobi, spolu, stupnju obrazovanja i stupnju bolesti određenog prema EDSS ljestvici.
- *MMSE (Mini Mental State Examination)*- upitnik općeg kognitivnog statusa- kratki orijentacijski test koji se koristi u svakodnevnoj kliničkoj praksi za procjenu kognitivnog oštećenja što predstavlja osnovni element kliničke slike. Zbroj od 24 ili više bodova smatra se normalnim. Međutim, neki autori uzimaju rezultat od 20 i manje bodova pouzdano patološkim, rezultat od 21-25 graničnim, a zbroj veći od 25 normalnim.
- *Zadatak pamćenja baziran na Brown-Petersonovoj paradigmi*- Prvi su je upotrijebili Peterson i Peterson (1959). U ovom eksperimentu korištena je 21 trijada jednosložnih riječi. Osim toga, korištena je lista troznamenkastih brojeva odabranih iz tablice slučajnih brojeva, te štoperica.

- *Vrijeme izborne reakcije*- Aparat za mjerenje vremena reakcije se sastoji od aparata za zadavanje podražaja i aparata za reagiranje. Na aparatu za reagiranje se nalazi osam tipki kojima se aktiviraju podražajne žaruljice sa korespondirajućom tipkom za reagiranje. Žaruljica i tipke su raspoređeni u polukrugu u čijem je središtu centralna tipka. Dio ove aparature čine i dva kronometra, kojima se mjeri vrijeme između iniciranja podražaja i reakcije na podražaj.

4.2. Postupak

Ispitivanje je provedeno u periodu od siječnja do travnja 2014.godine. Ispitanici koji boluju od multiple skleroze su ispitani u prostorijama Društva multiple skleroze Zadarske županije. Zdravi sudionici ispitani su prostorijski praktikuma eksperimentalne psihologije u zgradi Sveučilišta u Zadru. Oboljeli sudionici su birani prema EDSS statusu bolesti u čiji uvid imaju oni sami i njihovi liječnici. Nakon što je određen EDSS stupanj adekvatan za istraživanje poslan je upit članovima Društva multiple skleroze Zadarske županije sa objašnjenjem svrhe istraživanja te molbom da se oni koji odgovaraju navedenom stupnju odazovu na istraživanje. Svi ispitanici su obaviješteni o svrsi istraživanja te su dobrovoljno pristali sudjelovati u istom. Kontrolna grupa ispitanika odabrana je nakon što su ispitani svi članovi Društva multiple skleroze. Ispitanici su odabrani prema dobnom kriteriju kako bi skupina bila komparabilna sa eksperimentalnom, a ispitanici su odabrani putem poznanstva. Svi su dali podatke o dobi i obrazovnom statusu, a nisu se tražila imena i prezimena kako bi jamčili anonimnost podataka. Svaki ispitanik je u istraživanju sudjelovao jednom, u trajanju od otprilike 20 minuta. Prije samog zadatka mjerenja vremena izborne reakcije i dosjećanja riječi iz KTP-a svim ispitanicima je testiran opći kognitivni status pomoću MMSE (Mini Mental State Examination) upitnika. Pola ispitanika je najprije obavljalo zadatak ispitivanja KTP-a, a pola ispitanika vrijeme izborne reakcije.

Za vrijeme ispitivanja kapaciteta KTP-a ispitanik je sjedio leđima okrenut eksperimentatoru, koji je razgovijetno, jednoličnim tonom, čitao po tri smislene jednosložne riječi koje je ispitanik trebao zapamtiti. Nakon toga mu je pročitao jedan troznamenasti broj odabran iz tablice slučajnih brojeva.

Zadatak ispitanika bio je da odmah ponovi taj broj te počne odbrojavati unatrag po tri, što je predstavljalo interpoliranu aktivnost. U trenutku kad je ispitanik ponovio zadani troznamenkasti broj, eksperimentator je uključio štopericu. Zaustavio ju je po isteku intervala retencije te je zatražio od ispitanika da ponovi 3 prezentirane riječi po mogućnosti istim redoslijedom kojim su pročitane. Eksperimentator je zatim upisao u protokol riječi onim slijedom kojim ih je ispitanik reproducirao. Intervali retencije iznosili su 6, 9 i 12 sekundi. Trajanje intervala retencije bilo je rotirano po principu latinskog kvadrata. Prije svakog početka svaki je ispitanik imao jednu trijadu za vježbu koja nije ulazila u obradu rezultata.

Tijekom mjerenja vremena izborne reakcije sudionik je sjedio, a aparat za reagiranje na svjetlosne podražaje se nalazio na stolu ispred njega. Kažiprstom dominantne ruke držao je pritisnutu centralnu tipku, a kada bi se jedna od podražajnih žaruljica upalila sudionik je, što je brže moguće, podignuo kažiprst i pritisnuo tipku ispod nje što bi rezultiralo gašenjem žaruljice. Nakon toga sudionik bi ponovno kažiprstom pritisnuo centralnu tipku i čekao sljedeći podražaj. Podražaji su zadavani pomoću uređaja za zadavanje podražaja. Interval među sukcesivnim pokušajima je bio slučajan. Elektronskim kronometrima bilježeno je ukupno vrijeme reakcije i vrijeme odluke (u milisekundama), a na osnovi njih je moguće izračunati vrijeme pokreta koje predstavlja razliku između ove dvije vrijednosti. Oba kronometra su se aktivirala svaki put kad bi eksperimentator pritisnuo tipku kojom se zadaje podražaj. U ovom istraživanju sudionici su reagirali na svjetlo u jednoj situaciji, odnosno zadatak je bio da reagiraju na nasumično paljenje jedne od 4 žaruljice. Prije reagiranja u ovoj situaciji, svi ispitanici su imali nekoliko pokušaja za vježbu u situaciji reagiranja na paljenje jedne lampice.

5. Rezultati

Cilj istraživanja bio je ispitati kognitivne i motoričke funkcije oboljelih od multiple skleroze i zdravih kontrolnih ispitanika pri čemu su postavljena dva problema. Rezultati su prikazani redom odgovarajući na svaki problem pojedinačno. Prije toga prikazani su rezultati (Tablica 1) dobiveni na MMSE upitniku koji je obrađen neovisno o ostalim analizama kako bi se utvrdio kognitivni status svih ispitanika.

Tablica 1 Deskriptivni parametri (M, sd) općeg kognitivnog statusa (testiranog MMSE upitnikom) za skupinu zdravih ispitanika i oboljelih od multiple skleroze te pripadajući t-test.

	<i>N</i>	<i>M</i>	<i>sd</i>	<i>T</i>	<i>df</i>	<i>p</i>
MS	15	29.20	0.94	-0.80359	28	0.428404
ZDRAVI	15	29.53	1.30			

Rezultati (Tablica 1) ispitivanja općeg kognitivnog statusa MMSE upitnikom te ispitivanje postojanja razlike u istom pokazuje kako se dvije skupine ispitanika ne razlikuju značajno u razini općeg kognitivnog statusa. Osim toga, nitko od ispitanika nije imao rezultat niži od 25 što ukazuje na normalno kognitivno funkcioniranje.

Tablica 2 Aritmetičke sredine (M) i standardne devijacije (sd) broja točno reproduciranih riječi iz KTP-a za skupinu ispitanika sa multiplom sklerozom i zdrave ispitanike s obzirom na tri duljine trajanja intervala interpolirane aktivnosti.

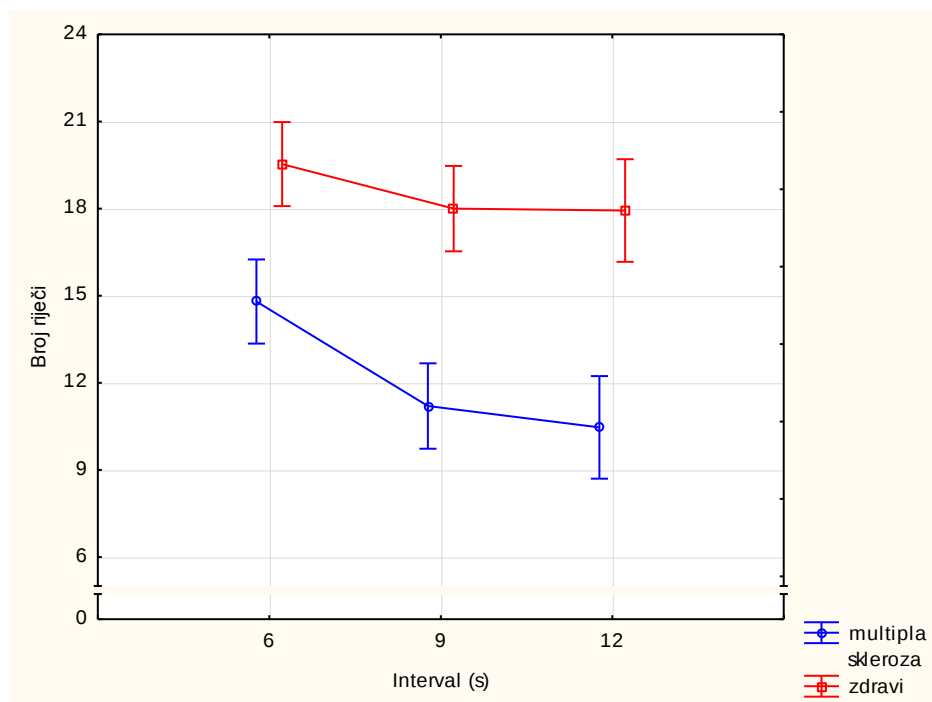
MS				Zdravi		
Interval (s)	<i>N</i>	<i>M</i>	<i>sd</i>	<i>N</i>	<i>M</i>	<i>sd</i>
6	15	14.8	3.68	15	19.53	1.18
9	15	11.2	2.91	15	18.00	2.65
12	15	10.47	4.05	15	17.93	2.43

Tablica 3 Rezultati mješovite dvosmjerne analize varijance kojom se ispitala značajnost razlika u broju točno reproduciranih riječi iz KTP-a s obzirom na duljinu trajanja intervala interpolirane aktivnosti između dvije skupine ispitanika.

Efekti	F	df	p
Skupina	49.437	1	.000**
Interval	19.091	2	.000**
Interval * Skupina	3.741	2	.029*

Legenda: * $p < .05$, ** $p < .01$

Rezultati prikazani u Tablici 3 pokazuju kako postoji statistički značajna razlika u broju točno reproduciranih riječi iz KTP-a s obzirom na duljinu intervala interpolirane aktivnosti između dvije skupine ispitanika, te da su se zdravi ispitanici dosjećali zadanog materijala sa većom točnošću. Rezultati pokazuju kako su značajna oba glavna efekta, odnosno efekt skupine ($F=49.437$, $p < .01$) i efekt trajanja intervala interpolirane aktivnosti ($F=19.091$, $p < .01$), te da je značajna njihova interakcija ($F=3.741$, $p < .05$). Na temelju rezultata provedena je post-hoc analiza pri čemu je korišten Tukey post-hoc test. Rezultati pokazuju da je skupina zdravih imala značajno bolje rezultate neovisno o intervalu interpolirane aktivnosti. Nadalje, testovi pokazuju da kod skupine oboljelih dolazi do značajnog opadanja dosjećanja kad se interval poveća sa 6 na 9 sekundi nakon čega dalje nema značajnog pada kad se poveća sa 9 na 12 sekundi. Kod zdravih nema nikakvog pada, odnosno razlike između svih duljina intervala su neznajne, što znači da su se zdravi ispitanici dosjećali jednakog broja riječi neovisno o intervalu. Navedeni rezultati vidljivi su i na grafičkom prikazu (Slika 1).



Slika 1. Prikaz broja točno reproduciranih riječi iz KTP-a s obzirom na interval interpolirane aktivnosti za skupine oboljelih od multiple skleroze i zdravih ispitanika

Tablica 4 Aritmetičke sredine i standardne devijacije ukupnog vremena izborne reakcije, vremena odluke i vremena pokreta ispitanika oboljelih od multiple skleroze i zdravih ispitanika

	Oboljeli od MS-a			zdravi		
	<i>N</i>	<i>M</i>	<i>sd</i>	<i>N</i>	<i>M</i>	<i>sd</i>
ukupno vrijeme	15	1089.81	367.90	15	736.21	181.36
vrijeme odluke	15	523.21	124.93	15	408.17	86.34
vrijeme pokreta	15	566.59	261.38	15	328.04	107.00

Tablica 5 Rezultati t-testova kojima se testiralo postojanje razlike u vremenu odluke i vremenu pokreta između dvije skupine ispitanika.

Varijable	<i>t</i>	<i>df</i>	<i>p</i>
vrijeme odluke	2.934	28	.0066**
vrijeme pokreta	3.271	28	.0028**

Legenda: ** $p < .01$

Rezultati (Tablica 5) pokazuju kako postoji statistički značajna razlika u vremenu odluke ($t=2.934$, $p<.01$) i vremenu pokreta ($t=3.271$, $p<.01$) između dvije skupine ispitanika, a uvidom u prosječne vrijednosti (Tablica 4) vidljivo je kako su kraća vremena reakcije u oba slučaja imali zdravi ispitanici.

6. Rasprava

S obzirom na lezije i plakove nastale uslijed napredovanja razvoja multiple skleroze, brzina procesiranja informacija se kod takvih pojedinaca smanjuje. Ovakve se funkcije najčešće ispituju različitim neuropsihološkim testovima, koji omogućuju uvid u prosječne razine brzine procesiranja informacija (Mazerolle, Wojtowicz, Omisade i Fisk, 2013). Budući da postoje velike interindividualne, ali i intraindividualne razlike u razvoju bolesti, multiplu sklerozu je teško zahvatiti jednim sveobuhvatnim neuropsihološkim testom. Uobičajeni testovi koriste se kako bi zahvatili smetnje pamćenja, motoričke funkcije, senzorne funkcije, umor, itd. Kako bi se zahvatio dio navedenih funkcija, u provedenom istraživanju korišten je zadatak mjerenja vremena izborne reakcije i test KTP-a. Razlog više za korištenje odabranih testova je i činjenica kako predstavljaju dio temeljnih i klasičnih psiholoških eksperimenata koji su se pokazali kao dobra mjera funkcija čijem su mjerenju namijenjeni. Osobito se ovo odnosi na Brown-Petersonovu paradigmu koja je korištena kako bi se ispitao kapacitet KTP-a.

Budući da kognitivne teškoće pogađaju od 40-65% oboljelih od multiple skleroze (Chiaravalloti i DeLuca, 2008; Hoffman i sur., 2007; Patti i sur., 2009, prema Mazerolle i sur., 2013), a jedan od češćih simptoma su smetnje pamćenja, prvi cilj istraživanja bio je utvrditi razlike u broju točno reproduciranih riječi iz KTP-a s obzirom na trajanje interpolirane aktivnosti između dvije skupine ispitanika. Korištena je Brown-Petersonova paradigma koja je uključivala dosjećanje smislenih slogova nakon interpolirane aktivnosti različitog trajanja. Brown-Petersonova paradigma daje dvije važne mjere pamćenja koje se odnose na sveukupnu točnost dosjećanja i stupanj zaboravljanja (točnost u funkciji duljine intervala ili nagib funkcije zaboravljanja). Ova paradigma u ispitivanju kognitivnih funkcija oboljelih od multiple skleroze nije tipična budući da se najčešće klasične metode nadopunjavaju i zamjenjuju moderniziranim, i uglavnom, kompjuteriziranim verzijama testova među kojima se Brown-Petersonova rijetko koristi u obliku koji je korišten u ovom istraživanju. S druge strane, ovaj zadatak nalazi široku primjenu u kliničkom okruženju kako bi se ispitale kognitivne disfunkcije, a osobito se to odnosi na ispitivanje pamćenja kod oboljelih od Alzheimerove bolesti (Floden, Stuss i Craik, 2000).

Prijašnjim istraživanjima je pokazano kako postoje brojna cerebralna oštećenja koja utječu na poremećaj cijelog niza funkcija, a osobito kognitivnih funkcija. U skladu s tim je postavljena hipoteza kojom je predviđeno postojanje statistički značajne razlike između dvije skupine ispitanika u broju točno reproduciranih riječi iz KTP-a, te da će kapacitet biti veći za zdrave ispitanike za različite intervale interpolirane aktivnosti. Kako bi se ispitalo postojanje razlike, korištena je analiza varijance kojom je utvrđeno postojanje statistički značajne razlike u broju točno reproduciranih riječi iz KTP-a s obzirom na duljinu intervala interpolirane aktivnosti između dvije skupine ispitanika (*Tablica 3*). Rezultati pokazuju kako su značajna oba glavna efekta, odnosno efekt skupine i efekt trajanja intervala interpolirane aktivnosti, te da je značajna njihova interakcija. Na temelju rezultata provedena je post-hoc analiza pri čemu je korišten Tukey post- hoc test. Rezultati pokazuju da je skupina zdravih imala značajno bolje rezultate neovisno o intervalu interpolirane aktivnosti. Kod skupine oboljelih dolazi do značajnog opadanja dosjećanja kad se interval poveća sa 6 na 9 sekundi nakon čega dalje nema značajnog pada. Kod zdravih su razlike između svih duljina intervala neznačajne, što znači da su se zdravi ispitanici dosjećali jednakog broja riječi neovisno o intervalu. Navedeni rezultati vidljivi su i na grafičkom prikazu (*Slika 1*). Iz svega navedenog moguće je zaključiti kako je postavljena hipoteza potvrđena.

Brojna istraživanja (Houtchens i sur., 2007; Sicotte i sur., 2008; Riccitelli i sur., 2011), ali nažalost, gotovo nijedno sa ovih područja, govore u prilog već spomenutim čestim oštećenjima različitih dijelova mozga koji su uključeni u normalan rad različitih funkcija organizma. U jednom takvom istraživanju utvrđeno je dulje vrijeme jednostavne reakcije kod pacijenata oboljelih od multiple skleroze te lošiji rezultat na Sternbergovom zadatku ispitivanja pamćenja. Ovakvi rezultati se posljedično javljaju kao odgovor na smanjenu brzinu procesiranja koja je najvjerojatnije povezana sa demijelinizacijskim procesima koji se odvijaju u centralnim strukturama živčanog sustava (Jančuljak i sur., 1999).

Između ostalog, u brojnim je radovima pronađena direktna veza između oštećenja dijelova mozga sa poremećenim i smanjenim djelovanjem kognitivnih funkcija u koje se ubraja i pamćenje. Pretpostavka je kako će najveći deficiti i lezije biti u područjima frontalnog režnja mozga koji je odgovoran za najveći dio kognitivnih funkcija.

Budući da je multipla skleroza po samom nazivu neodređena jer su oštećenja (skleroze) brojna i poprilično neodređena i varijabilna između pojedinaca, nemoguće je postaviti nekakav općeniti model oštećenja, ali može se govoriti o tako nečemu sa visoko vjerojatnom točnošću, jer su fiziološkim pretragama i metodama (PET, MR, CT i dr.) potvrđeni slični uzorci kod velikog broja oboljelih.

U jednom od recentnijih istraživanja (Riccitelli i sur., 2011) pronađeno je kako se kod oboljelih od multiple skleroze javljaju oštećenja u nekoliko kortikalnih regija u frontalnom, parietalnom i temporalnom režnju, kao i u nekoliko dubokih struktura sive tvari (talamus i nucleus caudatus). Kod istih ispitanika prisutno je bilo oštećenje kognitivnih funkcija u odnosu na zdrave kod kojih nije bilo takvih simptoma, kao ni prisutnih navedenih cerebralnih oštećenja. Oštećenje talamusa pronađeno je i u drugim studijama gdje se pokazalo kako je talamički volumen kod skupine oboljelih od multiple skleroze smanjen za 16,8% u odnosu na kontrolnu skupinu zdravih ispitanika. Ovo oštećenje talamusa je u bliskoj vezi sa istaknutim proširenjem treće mozgovne komore koja je, s druge strane, u snažnoj korelaciji sa kognitivnim oštećenjem. Ovim se pokazalo kako je atrofija talamusa klinički relevantan marker neurodegenerativnog procesa u multipli sklerozi (Houtchens i sur., 2007). Nadalje, jedna od važnih struktura uključena u procese pamćenja je hipokampus. Hipokampus predstavlja strukturu ključnu za funkcije pamćenja, a posebno je osjetljiv na mnogobrojne napade, uključujući i upalne procese, kojih je tijekom razvoja multiple skleroze mnogo. Pokazalo se da razina oštećenja hipokampusa i hipokampalnih regija ovisi o tipu multiple skleroze te su kod relapsno remitirajućeg tipa prisutna selektivna oštećenja hipokampalnih regija, dok su kod sekundarno progresivnog tipa prisutna oštećenja većine ili svih hipokampalnih regija (Sicotte i sur., 2008). U skladu s navedenim je opravdano zaključiti kako su slična ili ista oštećenja prisutna i kod sudionika ovog provedenog istraživanja, budući da su svi u trenutku ispitivanja imali dijagnozu sekundarno progresivnog tipa multiple skleroze (SPMS).

U više se istraživanja pokazalo kako razina oštećenja ovisi o tipu multiple skleroze (Sicotte i sur., 2008; Riccitelli i sur., 2011), no budući da su u ovom istraživanju svi sudionici istog tipa multiple skleroze, nije ni bilo moguće napraviti usporedbu ovog tipa. Kada bi bio moguć uvid u neke fiziološke parametre koji se odnose na period kada je još uvijek prevladavao relapsno remitirajući tip, to bi se dalo usporediti sa trenutnim stanjem,

ali od takvih podataka ne bi imali mnogo bez prethodne provjere istih funkcija koje su provjeravane ovim istraživanjem. Dakako da ovo može biti poticaj na longitudinalnu studiju kojom bi se nešto od navedenog moglo jednog dana provjeriti kako bi se dobila što „čišća“ slika stvarnog stanja stvari.

Što se tiče vremena izborne reakcije, ovaj je zadatak blisko povezan sa već spomenutim oštećenjima, ali zahvaća još jedan aspekt koji je tijekom multiple skleroze narušen, a to je motorika. U sličnim istraživanjima se vremenu reakcije pristupa na pomalo drugačiji način, i kao što je već spomenuto, zanemaruju se klasični eksperimenti koji su se pokazali kao dobra mjera funkcija čijem su mjerenju namijenjeni. Zadatak vremena izborne reakcije je posebno zanimljiv za proučavanje u ovom kontekstu budući da obuhvaća više faktora. Vrijeme izborne reakcije se sastoji od vremena pokreta i vremena odluke. Ove dvije varijable su odredile i dvije hipoteze koje su proizašle iz drugog problema. Jedna hipoteza se odnosi na spomenuto vrijeme odluke, a druga na vrijeme pokreta izborne reakcije. Kako bi se ispitala razlika u vremenu odluke i vremenu pokreta između dvije skupine ispitanika korištena su dva t-testa. U oba slučaja dobivena je statistički značajna razlika između dvije skupine ispitanika (*Tablica 5*) te je vidljivo kako su zdravi ispitanici imali kraće vrijeme reakcije u oba slučaja. Time su i druge dvije hipoteze potvrđene. Ova varijanta, kao što je već spomenuto, nije često korištena sa oboljelima od multiple skleroze, a čak se pokazalo kako je vrijeme jednostavne reakcije odličan pokazatelj brzine procesiranja informacija (Milner, 1986, prema Jančuljak i sur., 1999). Ipak, zanimljivo je vidjeti što je to utjecalo na produljenje vremena izborne reakcije, točnije vremena odluke i vremena pokreta. Korišten je zadatak u kojem su ispitanici morali reagirati na jedan od četiri moguća podražaja. Razlog zašto je odabrana samo jedna situacija je najviše zbog duljine trajanja eksperimenta i potencijalnog umora oboljelih ispitanika. Prije izvođenja zadatka su svi imali nekoliko pokušaja za vježbu kako bi bili sigurni da su zadatak shvatili u potpunosti.

Već je utvrđeno kako je mjerenje vremena reakcije vrlo osjetljiva mjera za progresivne bolesti mozga (Elsass i Zeeberg, 1983). Pitanje na koje tek treba dati odgovor se odnosi na primjenjivost zadatka mjerenja vremena izborne reakcije u diferenciranju motoričkih funkcija između oboljelih od multiple skleroze i zdravih pojedinaca, kao i između različitih tipova multiple skleroze.

Ono na što se stavlja fokus je smanjena brzina procesiranja informacija. Kao i za već elaborirano kratkoročno pamćenje, i za vrijeme izborne reakcije je vrlo važna pažnja. Ona je uslijed nastalih lezija uzrokovanih napredovanjem bolesti narušena, pa je i to jedan od mogućih uzroka duljeg vremena reakcije u odnosu na zdrave ispitanike. Naime, pokazalo se kako usporenost i umor imaju veze sa kognitivnim procesima te procesima pažnje, a uzrokovani su oštećenjima frontalnih i parietalnih puteva (Sepulcre i sur., 2009). Osobito pogođena područja su lijevi superiorni frontalni girus i bilateralni srednji frontalni girusi (Sepulcre i sur., 2009). Smanjeni volumen mozga je okosnica promjena koje se zbivaju tijekom razvoja multiple skleroze. Kada se kliničke mjere, kojima se pokazuje kolika je razina oštećenja, povežu sa specifičnim disfunkcijama, moguće je bolje razumijevanje pojedinih simptoma. U još jednom istraživanju se pokazalo kako brzina procesiranja ovisi o gubitku volumena mozga. Ovo predstavlja glavni problem neurokognitivnog funkcioniranja kod oboljelih od multiple skleroze, osobito kad je uz kontrolu procesiranja informacija važna i podjela pažnje, koja daje odgovor na pitanje o tome što je moglo utjecati na produljenje vremena odluke kod oboljelih (Lazeron, de Sonneville, Scheltens, Polman i Barkhof, 2006). Podjela pažnje u zadatku vremena izborne reakcije igra važnu ulogu jer pojedinac mora biti jako dobro fokusiran budući da ne zna na koju će alternativu od ponuđenih morati reagirati, a svaka ima jednaku vjerojatnost pojavljivanja. Samim time se u proces reagiranja uključuje više kognitivnih procesa, a što je više mogućih alternativa, i centralna faza vremena reakcije se produljuje. Sve navedeno bi se trebalo odraziti na produljenju vremena odluke.

Što se tiče vremena pokreta, bitno je spomenuti tremor kao jedan od čestih simptoma multiple skleroze. Pojavljuje se uz poremećaj ravnoteže i koordinacije, te uz obamrlost ili druga oštećenja osjeta, opću slabost, slabost ruku ili nogu s pojavom spasticiteta i spazama (Demarin i sur., 2005). Javlja se u 25- 60% oboljelih od multiple skleroze (Koch, Mostert, Heersema i De Keyser, 2007). Budući da je za vrijeme izborne reakcije potrebna i preciznost kako bi pojedinac mogao što brže i točnije reagirati na podražaj (gašenje žaruljice pritiskom kažiprsta na korespondentnu tipku), i najmanji nevoljni pokret ruke može znatno utjecati na lošiji rezultat. Tremor je uglavnom povezan sa disfunkcijom malog mozga čije oštećenje dovodi i do brojnih drugih simptoma koji su prethodno navedeni (Koch i sur., 2007).

Osim malog mozga, važnu ulogu ima i već spomenuti talamus. On je povezan sa malim mozgom, ali i sa drugim strukturama preko kojih djeluje na brojne funkcije. Navedeno je da se atrofija talamusa koristi kao klinički relevantan marker neurodegenerativnog procesa u multipli sklerozi (Houtchens i sur., 2007). S obzirom na to, osim na kognitivne funkcije, talamus djeluje i na senzorne i motoričke funkcije. Ove potonje se nastojalo zahvatiti korištenim testom. Nadalje, istraživanja su pokazala kako difuzija corpusa callosuma predstavlja prediktor opadanja funkcije ruku (Kerna, Sarconaa, Montaga, Giessera i Sicottea, 2011) pa i ovo može biti indikator produljenja vremena pokreta.

Bitno je dati kratak osvrt i na upitnik kojim se ispituje opći kognitivni status (MMSE). Rezultati postignuti na ovom testu pokazuju kako svi ispitanici imaju normalne i nenarušene kognitivne funkcije, a rezultati na primijenjenim testovima pokazuju kako postoji razlika između dvije skupine ispitanika. Ovo govori u prilog korištenim instrumentima i njihovoj snazi u diferenciranju zdravih i oboljelih ispitanika u dvije mjerene funkcije. Ipak, važno je naglasiti kako MMSE predstavlja jednu grubu i globalnu mjeru kognitivnog statusa, a u radu sa oboljelima od multiple skleroze ima svojih ograničenja (Kujala i sur., 1996, prema Jančuljak i sur., 1999). Kada se rezultat na MMSE testu uspoređuje sa nekim drugim, preciznijim neuropsihološkim testovima, njegova osjetljivost je vrlo niska. Ipak, uzeta je kao nadopuna uz kliničku mjeru statusa pacijenata oboljelih od multiple skleroze, odnosno uzeta je kao nadopuna EDSS statusu. On se, kao što je već spomenuto, usmjerava na cerebralne i mentalne funkcije (Kurtzke, 1961; 1970, prema Jančuljak i sur., 1999).

Iz svega izloženog moguće je zaključiti kako korišteni zadaci imaju potencijala u pronalasku puta za buduću upotrebu pri diferencijaciji pacijenata oboljelih od multiple skleroze i zdravih ispitanika. S obzirom da se na otkrivanju nekih općenitih uzoraka cerebralnih oštećenja još uvijek intenzivno radi, ovakvi bi zadaci mogli poslužiti kao nadopuna kliničkim mjerama koje se koriste prilikom određenja stupnja oštećenja kod oboljelih. Isto bi se moglo provjeriti i uspoređujući funkcije oboljelih koji se nalaze na različitim stupnjevima na EDSS skali.

Naravno da treba spomenuti i neka ograničenja provedenog istraživanja. Budući da su podaci o oboljelima povjerljivi, nije bilo dubljeg uvida u anamnezu pojedinaca. Nisu dostupne informacije o kliničkim nalazima osim EDSS statusa i tipa multiple skleroze koji su bili relevantni za izjednačavanje pojedinaca. Nadalje, nisu dostupne ni informacije o tijeku bolesti, kao ni o njezinom trajanju što također može bitno utjecati na rezultate. Broj ispitanika je poprilično malen, ali se radi o vrlo specifičnom uzorku koji je biran prema određenim kriterijima. Stoga, uzevši u obzir EDSS status, tip bolesti i područje na kojem je uzorak dostupan, može se reći da je njegova veličina zadovoljavajuća. Općenito je zbog zahtjevnosti uzorkovanja teško pronaći što sličnije ispitanike pa i u drugim istraživanjima broj sudionika jako oscilira. Što se tiče dobi, uzorak je heterogen, a prosječna dob već ulazi u stariju odraslu dob u kojoj se ponegdje može pronaći neko od obilježja kognitivnih disfunkcija. Ipak, skupine su u potpunosti izjednačene po dobi tako da se ovaj utjecaj na uspješnost u zadacima može isključiti.

Brojne su mogućnosti daljnjih istraživanja u ovom području i mnogo je još neshvaćenih mehanizama koji se nalaze u podlozi ovih procesa. Ne smiju se zanemariti ni psihološki faktori koji su se u istraživanjima pokazali itekako značajni, a među kojima svakako prednjači depresivnost (Colombo, Annani, Ferruzza i Zuliani, 1988; Fruehwald, Loeffler-Stastka, Eher, Saletu i Baumhackl, 2001).

Kako je na početku spomenuto, istraživanja ovog područja su potrebna kako bi se olakšao život oboljelim pojedincima i njihovim obiteljima i kako bi im se osigurala što adekvatnija skrb i briga. Kako bi se otkrili što učinkovitiji mehanizmi pomoći pojedincima, potrebno je formirati adekvatne mjere kojima bi se prvenstveno utvrdilo njihovo stvarno stanje. Opravdano je razmišljati u tom smjeru, a ovo istraživanje može biti jedno od polazišta za neka buduća iz kojih se mogu formirati nove mjere narušenih funkcija u oboljelih od multiple skleroze.

7. Zaključci

1. Utvrđena je statistički značajna razlika u broju točno reproduciranih riječi iz KTP-a s obzirom na trajanje interpolirane aktivnosti između dvije skupine ispitanika. Zdravi ispitanici su imali značajno bolje rezultate od oboljelih od multiple skleroze bez obzira na interval interpolirane aktivnosti. Kod skupine oboljelih dolazi do značajnog opadanja dosjećanja kad se interval poveća sa 6 na 9 sekundi nakon čega dalje nema značajnog pada kad se interval poveća sa 9 na 12 sekundi. Kod zdravih nema nikakvog pada, odnosno dosjećali su se jednakog broja riječi neovisno o intervalu interpolirane aktivnosti.
2. Utvrđena je statistički značajna razlika u vremenu izborne reakcije između dvije skupine ispitanika. Oboljeli su imali značajno duže vrijeme odluke i vrijeme pokreta u odnosu na zdrave ispitanike.

8. Literatura

- Brinar, V., Hajnšek, S., Malojčić, B., Habek, M., Klepac, N., Lušić, I., ZAdro, I., Žagar, M., Petravić, D., Bašić, S. i Jurjević, A. (2009). *Neurologija za medicinare*. Zagreb: Medicinska naklada.
- Bujas, Z. (1974). *Uvod u metode eksperimentalne psihologije*. Zagreb: Školska knjiga.
- Colombo, G., Annani, M., Ferruzza, E. i Zuliani, C. (1988). Depression and neuroticism in multiple sclerosis. *The Italian Journal of Neurological Sciences*, 9, 551-557.
- Demarin, V., Podobnik Šarkanji, S., Supanac, V., Bašić, V. i Bosnar, M. (2005). *Kako živjeti s multiplom sklerozom*. Zagreb: Klinika za neurologiju KB "Sestre milosrdnice".
- Drenovac, M. (2009). *Kronometrija dinamike mentalnog procesiranja*. Osijek: Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku; Filozofski fakultet, Osijek.
- Elsass, P. i Zeeberg, I. (1983). Reaction time deficit in multiple sclerosis. *Acta Neurologica Scandinavica*, 68, 257-261.
- Floden, D., Stuss, D. i Craik, F. (2000). Age differences in performance on two versions of the Brown-Peterson task. *Aging, Neuropsychology and Cognition*, 245-259.
- Fruehwald, S., Loeffler- Stastka, H., Eher, R., Saletu, B. i Baumhackl, U. (2001). Depression and quality of life in multiple sclerosis. *Acta Neurologica Scandinavica*, 104, 257-261.
- Houtchens, M., Benedict, R., Killiany, R., Sharma, J., Jasiani, Z., Singh, B., Weinstock-Guttman, B., Guttman, C.R. i Bakshi, R. (2007). Thalamic atrophy and cognition in multiple sclerosis. *Neurology*, 69(12), 1213-1223.
- Jančuljak, D., Mubrin, Z., Brzović, Z., Brinar, V., Barać, B., Palić, J. i Spilich, G. (1999). Changes in short- term memory processes in patients with multiple sclerosis. *European Journal of Neurology*, 6(6), 663-668.
- Kerna, K., Sarconaa, J., Montaga, M., Giessera, B. i Sicottea, N. (2011). Corpus callosal diffusivity predicts motor impairment in relapsing- remitting multiple sclerosis: A TBSS and tractography study. *Neuroimage*, 55(3), 1169-1177.
- Koch, M., Mostert, J., Heersema, D. i De Keyser, J., (2007). Tremor in multiple sclerosis. *Journal of Neurology*, 254, 133-145.
- Kosinac, Z. (2006). *Kineziterapija: Tretmani poremećaja i bolesti organa i organskih sustava*. Split: Sveučilište u Splitu.

- Lazeron, R., de Sonneville, L., Scheltens, P., Polman, C. i Barkhof, F. (2006). Cognitive slowing in multiple sclerosis is strongly associated with brain volume reduction. *Multiple sclerosis*, 12(6), 760-768.
- Mazerolle, E., Wojtowicz, M., Omside, A. i Fisk, J. (2013). Intra-individual variability in information processing speed reflects white matter microstructure in multiple sclerosis. *Elsevier*, 894-902.
- Mertens, V., Gagnon, M., Coulombe, D. i Messier, C. (2006). Exploratory factor analysis of neuropsychological tests and their relationship to the Brown- Peterson task. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 733-739.
- Pečjak, V. (1981). *Psihologija saznavanja*. Sarajevo: "Svjetlost".
- Pinel, J. P. (2002). *Biološka psihologija*. Jastrebarsko: Naklada Slap.
- Rathus, S. A. (2000). *Temelji psihologije*. Jastrebarsko: Naklada Slap.
- Riccitelli, G., Rocca, M., Pagani, E., Rodegher, M., Rossi, P., Falini, A., Comi, G. i Filippi, M. (2011). Cognitive impairment in multiple sclerosis is associated to different patterns of gray matter atrophy according to clinical phenotype. *Human brain mapping*, 32, 1535-1543.
- Sepulcre, J., Masdeu, J., Goni, J., Arrondo, G., Velez de Mendizabal, N., Bejarano, B. i Villoslada, P. (2009). Fatigue in multiple sclerosis is associated with the disruption of frontal and parietal pathways. *Multiple sclerosis*, 15(3), 337-344.
- Sicotte, N. L., Kern, K. C., Giesser, B., Arshanapalli, A., Schultz, A., Montag, M., Wang, H. i Bookheimer, S. Y. (2008). Regional hippocampal atrophy in multiple sclerosis. *Brain*, 131, 1134-1141.
- Sternberg, R. J. (2005). *Kognitivna psihologija*. Jastrebarsko: Naklada Slap.
- Tadinac, M. i Hromatko, I. (2006). *Uvod u biološke osnove doživljavanja i ponašanja*. Zagreb: FF press.
- Zarevski, P. (2007). *Psihologija pamćenja i učenja*. Jastrebarsko: Naklada Slap.