

VILNIUS UNIVERSITY

Rasa Kizlaitienė

**COGNITIVE DYSFUNCTION IN MULTIPLE SCLEROSIS, ITS
RELATIONSHIP WITH DEMOGRAPHIC AND CLINICAL FACTORS AND
CHANGES IN MAGNETIC RESONANCE IMAGING**

Summary of doctoral dissertation
Biomedical sciences, Medicine (06 B)

Vilnius, 2012

Dissertation has been prepared at Neurology and Neurosurgery Clinic, Faculty of Medicine of Vilnius University during the period 2008- 2012.

Scientific supervisor:

Prof.dr. (HP) Valmantas Budrys (Vilnius University, Biomedical sciences, Medicine – 06 B)

Scientific consultant:

Prof. dr. Gintaras Ferdinandas Kaubrys (Vilnius University, Biomedical sciences, Medicine – 06 B)

Dissertation is to be defended at the Medical Research Council of Vilnius University Faculty of Medicine:

Chairman:

Prof. dr. (HP) Janina Tutkuvienė (Vilnius University, Biomedical sciences, Medicine – 06 B)

Members:

Prof. dr. Nomeda Valevičienė (Vilnius University, Biomedical sciences, Medicine – 06 B)

Prof. dr. Antanas Vaitkus (Lithuanian Health University, Kaunas University of Medicine, Biomedical sciences, Medicine – 06 B)

Dr. Dalia Mickevičienė (Lithuanian Health University, Kaunas University of Medicine, Biomedical sciences, Medicine – 06 B)

Prof. dr. Dalius Jatužis (Vilnius University, Biomedical sciences, Medicine – 06 B)

Opponents:

Assoc. prof. dr. Ingrida Ulozienė (Lithuanian Health University, Kaunas University of Medicine, Biomedical sciences, Medicine – 06 B)

Dr. Rūta Mameniškienė (Vilnius University, Biomedical sciences, Medicine – 06 B)

The official defence of the dissertation will be held at the open session of the Medical Research Council on November 22, 2012 at 14.00 in the Conference Hall of the Vilnius University Hospital Santariškių klinikos. Address: Santariškių str. 2, LT- 08661, Vilnius, Lithuania.

A summary of dissertation was distributed on October 17, 2012.

The dissertation is available in the library of Vilnius University.

VILNIAUS UNIVERSITETAS

Rasa Kizlaitienė

KOGNITYVINIŲ FUNKCIJŲ SUTRIKIMAI
SERGANT IŠSĖTINE SKLEROZE,
JŲ RYŠYS SU DEMOGRAFINIAIS KLINIKINIAIS RODIKLIAIS
IR PAKITIMAIS
MAGNETINIO REZONANSO TOMOGRAFIJOS TYRIME

Daktaro disertacija
Biomedicinos mokslai, medicina (06 B)

Vilnius, 2012

Disertacija rengta 2008–2012 metais Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Neurologijos ir neurochirurgijos klinikos Neurologijos centre

Mokslinis vadovas:

Prof. (HP) dr. Valmantas Budrys (Vilniaus universitetas, biomedicinos mokslai, medicina- 06 B).

Mokslinis konsultantas:

Prof. dr. Gintaras Ferdinandas Kaubrys (Vilniaus universitetas, biomedicinos mokslai, medicina- 06 B).

Disertacija ginama Vilniaus universiteto Medicinos mokslo krypties taryboje:

Pirmininkė

Prof. (HP) dr. Janina Tutkuvienė (Vilniaus universitetas, biomedicinos mokslai, medicina – 06 B);

Nariai:

Prof. dr. Nomedą Valevičienė (Vilniaus universitetas, biomedicinos mokslai, medicina – 06 B),

Prof. dr. Antanas Vaitkus (Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, biomedicinos mokslai, medicina – 06 B),

Dr. Dalia Mickevičienė (Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, biomedicinos mokslai, medicina – 06 B),

Prof. dr. Dalius Jatužis (Vilniaus universitetas, biomedicinos mokslai, medicina – 06 B)

Oponentai:

Doc. dr. Ingrida Ulozienė (Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, biomedicinos mokslai, medicina – 06 B),

Dr. Rūta Mameniškienė (Vilniaus universitetas, biomedicinos mokslai, medicina – 06 B).

Disertacija bus ginama viešame Medicinos mokslo krypties tarybos posėdyje 2012 m. lapkričio 22 d. 14 val. Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikos Konferencijų salėje. Adresas: Santariškių g. 2, LT- 08661, Vilnius, Lietuva.

Disertacijos santrauka išsiųsta 2012 m. spalio 17 d.

Disertaciją galima peržiūrėti Vilniaus universiteto bibliotekoje.

CONTENT

ABBREVIATIONS	6
1. INTRODUCTION	7
1.1. Background	7
1.2. The aim of the study	8
1.3. Objectives of the study	8
1.4. The scientific novelty	9
2. MATERIALS AND METHODS	10
2.1. The study population and composition of groups	10
2.2. Methods	11
2.3. Statistical analysis	15
3. RESULTS	15
3.1. Demographic and cognitive characteristics of the study population	15
3.2. Relation of objective fatigue, depression, anxiety to cognitive functions in MS patients and controls	26
3.3. Subjective complaints of memory, fatigue and their relationship with cognitive functions and objective depression, anxiety and fatigue	28
3.4. Relations of cognitive functions with focal brain changes and linear measurements of brain atrophy in MRI tomography in RRMS and SPMS patients	32
3.5. Cognitive tests and MRI parameters mostly reflecting different MS courses	35
4. CONCLUSIONS	38
LIST OF PUBLICATIONS ON THE TOPIC OF THE DISSERTATION	39
CONCISE INFORMATION ABOUT THE AUTHOR	40
RESUME IN LITHUANIAN	41

ABBREVIATIONS

BMS	benign multiple sclerosis
CATfit	Category fluency Test
CD	cognitive dysfunction
CF	cognitive functions
CI	cognitive impairment
CogET	Cognitive Estimation Test
CONTR	control group
DMT	disease modifying treatment
DSST	Digit Symbol Substitution Test
DST	Digit Span Test, forward and backward variants DS-f, DS-b
EDSS	Expanded Disability Status Scale
EF	executive functions
EP	evoked potentials
FDS	Fatigue Descriptive Scale
FPT	Five Point Test
HAD	Hospital Anxiety and Depression Scale
HAD_D	Hospital Anxiety and Depression Scale, Depression
HAD_A	Hospital Anxiety and Depression Scale, Anxiety
LFT-D, LFT-A, LFT-S	Letter Fluency Test, DAS
MRI	magnetic resonance imaging
MS	multiple sclerosis
MSF	MS fatigue
NABM	normal appearing white matter
NAGM	normal appearing grey matter
PPMS	primary progressive multiple sclerosis
PRMS	progressive relapsing multiple sclerosis
RAVLT	Rey Auditory Verbal Learning Test - Rey
RAVLT_atp	RAVLT test recognition
ROCFT	Rey–Osterrieth Complex Figure Test
RRMS	relapsing remitting multiple sclerosis
SPMS	secondary progressive multiple sclerosis
TMT-A, TMT-B	Trail Making Test, A and B
WPA	Word Pair Association Test

1 INTRODUCTION

1.1 Background

Multiple sclerosis is a chronic demyelinating inflammatory neurological disease, classically considered as the most physically disabling non-traumatic neurological disease in young adults. During the past few decades clinical investigators have become increasingly aware of the prevalence and nature of cognitive dysfunction in MS. Prevalence studies indicate that up to 60% of MS patients are cognitively impaired. CD contributes significantly to patient's disability status. CI is an important predictor of health-related quality of life at all stages of MS. It reduces self-sufficiency of patient, his competence in daily activities, ability to work and drive safely, symptom management, medication adherence and rehabilitation potency. Unemployed MS patients are more likely to have CI than working MS patients, and declining results in cognitive tests of attention and verbal memory over time has been shown to predict reduced employment status. CD has been demonstrated at all stages and subtypes of MS, including the CIS, RRMS, SPMS, PPMS and even BMS course. The more severe CI occur in the progressive phase and decline are most pronounced in progressive patients. Although almost all kind of CD can be observed in MS, the typical profile is the impairment of information processing speed, memory, attention and often executive skills, with relative preservation of language.

Literature describes importance of the cognitive domains most commonly impaired in MS and the nature of cognitive MS-related impairments. The assessment of cognitive functions is undoubtedly important for MS patients, however it is not a common part of the routine neurologic examination. Cognitive symptoms are usually hidden by more visible motor, sensory and cerebellar deficits and may be masked by emotional complaints as depression or fatigue. Evaluation of CF is being performed by using cognitive tests according to their sensitivity to the disease, reliability, validity, ease of administration and the presence of alternate types to make the repeat testing feasible. The tests usually cover cognitive domains commonly impaired in MS: processing speed, working memory, learning and memory, executive function, visual-spatial processing and word retrieval.

Conventional and non-conventional MRI findings have been found correlating with cognitive impairment in MS. The relationship between total lesion area, localization of demyelinated lesions, ventricular brain ratio, size of corpus callosum, also gray and white matter damage and CF are investigated. Strong correlation between changes in CF and brain atrophy in

the early stages of disease can predict the later CI. Investigators are looking for the ideal imaging biomarkers in MS, mostly indicating the MS diagnosis, disease phenotypes and progression. However MRI biomarkers related to CF and clinical monitoring of the disease are currently under investigation.

Depression and fatigue must be discriminated from CD throughout the course of MS. Almost 90% of MS patients suffer from fatigue and up to 50% have psychiatric symptoms like anxiety and depression. These conditions may significantly influence cognitive test results. Subjective fatigue and subjective CI are very frequent complaints reported by MS patients. The impact of these subjective complaints on objective CF is not clear.

Decline in CD shows the MS progression despite stable values calculated in EDSS, therefore studies in this field are relevant. Different patterns and expression of cognitive alterations in RRMS and SPMS are revealed, but there are no selected cognitive tests, differentiating the particular course of relapsing and progressive MS. There are MRI markers what could be more typical to RR and SP MS course. Determination of cognitive and MRI markers discriminating the RRMS from SPMS could be helpful in distinguishing MS forms additionally to clinical examination.

There are no publications in Lithuania about characteristics of CD in MS patients and comparison with healthy controls. We don't use cognitive tests during clinical examination in neurology practice, so we are missing cognitive status of MS patients and monitoring of the disease progression is not complex. Radiological evaluation of MRI parameters in MS has to be based not only in calculation of demyelinated lesion load, but to parameters of atrophy as well. Looking for the reliable cognitive and radiological MRI linear markers in MS, not only diagnosis could be stated, but MS course could be differentiated and the disease progression evaluated additionally to clinical examination. If CD and MRI changes are found to be in progress, evaluation of effectiveness of MS DMT could be revised.

1.2 The aim of the study

To investigate the influence of different demographic and clinical markers of the disease and changes in MRI tomography on cognitive functions in MS patients.

1.3 Objectives of the study

1. To evaluate relations between CF, clinical and demographic characteristics in MS patients and to compare with results of control healthy population.

2. To evaluate the influence of depression, anxiety and fatigue on CF in MS patients and to compare with the influence of depression, anxiety and fatigue on CF in healthy controls.
3. To evaluate influence of subjective self-reported memory impairment and subjective fatigue on CF and objective fatigue in MS patients and to compare observed patterns of relationships with the same findings of healthy controls.
4. To determine relations between CF and MRI focal changes, linear markers reflecting brain atrophy, and evaluate differences of CF and MRI parameters between distinct MS courses.
5. To identify best suitable MRI markers and cognitive tests for discrimination between remitting relapsing and secondary progressive type of MS.

1.4 The scientific novelty of the study

For the first time we have evaluated cognitive functions, value and expression of CD in MS patients and healthy controls, compared the differences between distinct MS courses in Lithuanian MS population.

For the first time complex evaluation of influence of depression and fatigue on CD and relation of memory complaints and subjective fatigue to objective CD and objective fatigue was assessed in Lithuanian MS population.

Our study was the first attempt:

- to perform a complex analysis of cognitive MS patterns and to compare with clinical and demographic characteristics,
- to evaluate the complex of different linear MRI parameters and choose the most specific for distinct MS courses,
- to evaluate results of cognitive tests in MS population with selection of most specific tests discriminating RRMS from SPMS course.

For the first time we had made suggestions, that selected MRI parameters and cognitive MS markers could be useful in clinical practice for the discrimination between RRMS and SPMS course additionally to clinical characteristics of the disease.

2 MATERIALS AND METHODS

2.1 The study population and composition of groups

The study was performed at the Neurology and Neurosurgery Clinic, Faculty of Medicine at Vilnius University during the period 2007–2011. The study protocol was approved by the Lithuanian Bioethics Committee. All participants of the study had to sign an informed consent before the start of the study procedures.

The participants of the study were MS patients treated in Vilnius University Hospital Santariškių klinikos. Principal inclusion criteria were:

- 1) the age of participants – 18 years and more;
- 2) MS diagnosis was made according revised McDonald criteria 2005 and had to fulfilled revised McDonald criteria 2010;
- 3) participants had not to have any concomitant diseases causing neurological physical disability, psychiatric disorders or diseases affecting cognitive functions;
- 4) participants had not been treated at least for one month with any medications affecting cognitive functions (antidepressants, anxiolytics, neuroleptics, H2 blockers, opioids and anticholinergics);
- 5) MS patients had not been treated at least for two weeks with high dose of intravenous methylprednisolone and plasmapheresis and at least for six months had not receive constant oral prednisolone therapy;
- 6) every MS patient had undergone brain MRI not earlier than two weeks before cognitive examination. Demyelinated focal lesions had to fulfill radiological Barkhof criteria for MS radiological diagnosis.

Any conditions not fulfilling inclusion criteria were considered as exclusion criteria.

Brain MRI was not performed for healthy controls, because of ethical considerations not to perform MRI without any medical indications. If MRI was previously done with aim to exclude any other disease, it had to be normal allowing to include the person into the study control group.

Every participant of the study was evaluated performing neurological status and demographic data were collected. Data of MS diagnosis, localization of first symptoms, relapses, course of MS and family history were collected for MS patients additionally. Paraclinical investigations (presence of oligoclonal bands in cerebral fluid, index of immunoglobulin G, somatosensory and/or visual evoked potentials) for MS diagnosis confirmation were performed.

Treatment of patients was revised for last high dose methylprednisolone, plasma exchange, ongoing DMT and symptomatic medications.

MS clinical course was established according to criteria of Confavreux and Vukusic for diagnosing RRMS, SPMS, PPMS, BMS and PRMS. All participants were separated into six groups: RRMS, SPMS, PPMS, BMS, PRMS and control group of healthy participants. Benign MS course was considered if MS disability was not higher than 2.0 EDSS points ten or more years from the start of disease. Distribution of MS courses reflected the distribution of courses in MS population generally. MS relapse was confirmed if new neurological symptoms appeared or previous symptoms worsened and lasted more than 24 hours. The time period from the first symptoms of disease till the participation in the study was considered as the duration of MS.

2.2 Methods

Neurological examination was performed and laboratory investigations were made excluding other neurological and concomitant diseases. General physical disability of MS patients was evaluated by performing EDSS scale.

Complaints of memory were evaluated using visual scale from 0 to 10, where 10 meant the greatest subjective memory impairment. Complaints of fatigue were evaluated using visual scale from 0 to 10, where 10 meant the feeling of maximal fatigability.

Depression and anxiety was measured by means of Hospital Anxiety and Depression Scale (HAD). Objective fatigue was measured by means of Fatigue descriptive scale (FDS).

In order to assess cognitive functions the cognitive tests battery consisting of 11 cognitive tests and subtests was applied:

- 1) working verbal memory and attention were tested by performing Digit Span Test variants Forwards Test (DSf) and Backwards Test (DSb);
- 2) speed of psychomotor reactions and attention were tested by using Digital Symbol Substitution Test (DSST);
- 3) attention concentration and mental flexibility were tested by Trail Making Test, (TMT-A and TMT-B). TMT-A additionally reflected speed of psychomotor reactions, TMT-B – frontal functions;
- 4) Frontal, psychomotor functions and attention were evaluated by Five Point Test (FPT);
- 5) Working verbal memory, verbal learning, short, delayed and long memory were tested by Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT);

- 6) Words recognition and delayed remembering tested by variant of RAVLT words recognition test;
- 7) Frontal reactions, verbal fluency and attention were evaluated by Letter Fluency Test (LFT-D,A,S) and Category fluency Test (CATflT);
- 8) Visual constructive memory was tested using Rey-Osterrieth Complex Figure Test (ROCFT);
- 9) Logical verbal memory (working and long term recalling) was evaluated applying short Story test (Story);
- 10) Semantic verbal memory was described by Word Pair Association Test (WPA);
- 11) Conceptual reasoning and executive functions were tested by Cognitive Estimation Test, Axelrot Miles (Cog ET).

Magnetic resonance imaging was performed using a 1,5-T scanner Magnetom Symphony (Siemens, Germany). MRI examinations included the following sequences: T1 (repetition time 526 ms, echo time 14 ms), T2 (repetition time 4110 ms, echo time 105 ms) and fluid–attenuated inversion recovery (FLAIR) T2 (repetition time 9000 ms, echo time 122ms). Slice thickness was 5 mm. Evaluator who was blind to MS patient’s diagnosis, clinical and instrumental data rated brain lesions and calculated linear measurement of atrophy. Brain MRI was performed in aim to evaluate focal demyelinated lesions and to calculate regional linear markers of brain atrophy. T2W and T1W lesion load was calculated and classified, according to the scheme taking into account the amount and localization of T2W and T1W lesions (table.1).

Table 1. Classification of the brain MRI demyelinated lesions

Variants of MRI classification*	1	2	3	4
T2W	0	1-2	3-8	9+
Infratentorial	0	1+		
Juxtacortical	0	1+		
Periventricular	0	1-2	3+	
T1W „black holes“	0	1-2	3+	

Explanations: 0- no lesions; - 1-2 lesions; 3+ three and more lesions; 3-8 lesions; 9+ nine and more lesions.

*There is no relationship between variants of T2W and T1W lesions classification.

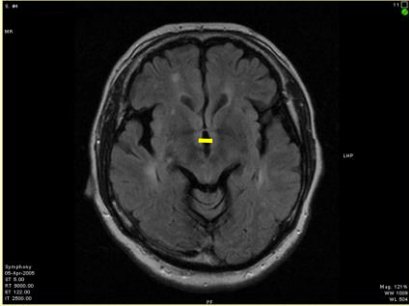
Linear MRI parameters for measuring local atrophy were applied: width of third ventricle, bicaudatus index, bifrontal index, Huckman index, index of frontal atrophy, Evans index and index of corpus callosum (table 2, fig. 1).

Table 2. Brain MRI linear measurements of atrophy, distances and indexes

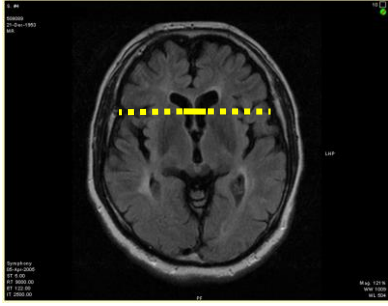
No.	Distance	The value of the distance	Index	Distances ratio
1	E	The width of third ventricle	E	E
2	D	Min distance between <i>nucleus caudatus</i>	Bicaudatus index	D / I
3	I	Max distance between lateral brain dimensions in the same level	Bicaudatus index	D / I
4	F	Max distance between lateral ventricles posterior horns	Bifrontal index	F / C
5	C	Max distance between lateral ventricles anterior horns	Bifrontal index	F / C
	C	Max distance between lateral ventricles anterior horns	Huckman index	C + D
	D	Min distance between <i>nucleus caudatus</i>	Huckman index	C + D
	C	Max distance between lateral ventricles anterior horns	Index of frontal atrophy	C / O
6	O	Max distance between lateral brain dimensions (lateral horns) in the same level	Index of frontal atrophy	C / O
7	G	Distance between third ventricle and <i>sulcus Sylvii</i>	G	G / H
8	H	Max distance between lateral brain dimensions in the same level	H	G / H
	C	Max distance between lateral ventricles anterior horns	Evans index	C / A
9	A	Max brain dimension	Evans infex	C / A
10	L	Dimension of anterior part of <i>corpus callosum</i>	L/K Index of <i>corpus callosum</i>	L/K
11	K	Total sagital dimension of <i>corpus callosum</i>	L/K Index of <i>corpus callosum</i>	L/K

Abbreviations: Max, maximal; Min, minimal; A - Max brain dimension; C - Max distance between lateral ventricles anterior horns; O - Max distance between lateral brain dimensions (lateral horns) in the same level; D - Min distance between nucleus caudatus; I - Max distance between lateral brain dimensions in the same level (*nucleus caudatus*); E - the width of third ventricle; F - Max distance between lateral ventricles posterior horns; G - distance between third ventricle and *sulcus Sylvii*; H - Max distance between lateral brain dimensions in the same (III ventr.- *sulcus Sylvii*) level.

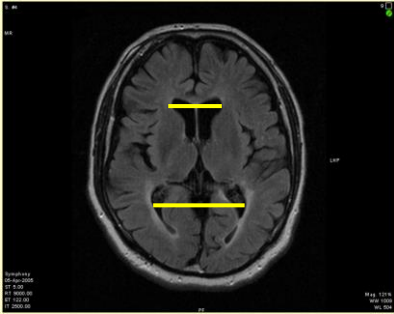
Figure 1. Brain MRI indexes of linear measurements (A-D axial plane, K,L- sagittal plane)



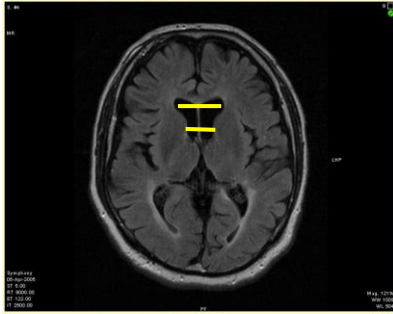
E



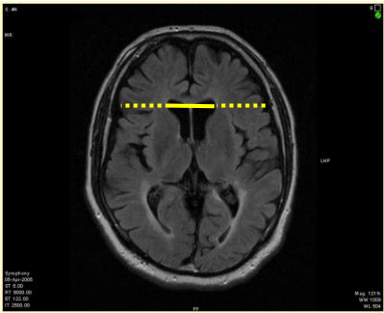
D/I



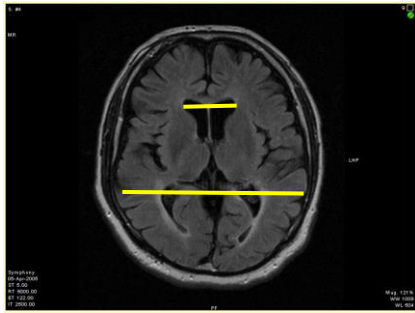
F/C



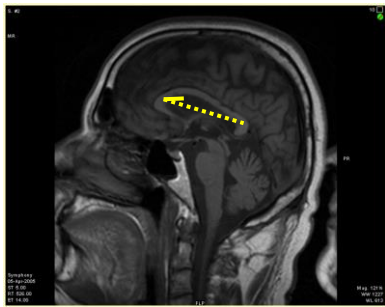
C+D



C/O



C/A



L/K

2.3 Statistical analysis

Data was analyzed using two statistical software packages: SPSS 17.0 (for Windows) and SAS 9.2 (for Windows). Categorical variables were summarized by means of tables of frequencies. In case of quantitative variables means and standard deviations were used. Comparison of two groups with respect to categorical variable was carried out with a help of chi-square of Fisher's exact tests; comparison of two groups with respect to quantitative variable was carried out with a help of t-test for independent sample or Man-Whitney test.

In order to compare more than two groups non-parametric Kruskal-Wallis test was used. Such choice was determined by small sample sizes of certain MS courses. To investigate relationships between two quantitative variables simple and partial correlation coefficients were calculated. To investigate relationships between CF and other variables linear „forward“ regression with entry threshold 0.05 was used. To compare RRMS and SPMS groups with respect to CF and MRI markers we have also employed another type of linear model – covariance analysis. Finally looking for CF tests and MRI markers which have the best predictive ability to discriminate between RR and SP course area under receiver operator curve was estimated together with a threshold values corresponding to maximal Youden's index.

Level of significance was set to 0.05. All reported p values are two sided.

3 RESULTS

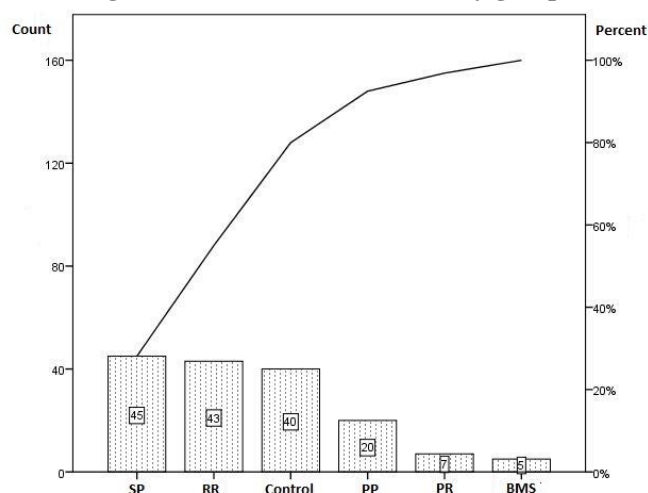
3.1 Demographic and cognitive characteristics of the study population

The study involved 160 participants aged 18 to 65 years; 101 (63.1%) female. 120 patients had MS (mean age \pm SD: 40.34 \pm 11.10 yrs) and 40 were healthy controls (age 36.68 \pm 11.38 yrs). In all MS groups there were 76 (63.3%) female and 44 (36.7%) male patients. In control group there were 25 (62.5%) female and 15 (37.5%) male persons. Characteristics of investigated subjects are presented in the table 3 and figure 2. Distribution of MS courses reflected distribution of the country MS population.

Table 3. Distribution of MS patients by MS course and age

MS	Part % (n)	Age (years)
	100 % (120)	41.58 \pm 10.75
MS course		
RR	35.83% (43)	33.65 \pm 9.23
PP	16.67% (20)	45.05 \pm 8.21
SP	37.50% (45)	47.82 \pm 7.72
PR	5.83% (7)	35.86 \pm 12.27
BMS	4.17% (5)	47.60 \pm 8.08

Figure 2. The structure of the study groups*



*- groups are ordered from largest to smallest. Upper curve shows cumulative frequency.

Demographic and clinical characteristics of investigated persons are presented in tables 4 and 5.1-5.3. Controls differed from MS patients at almost all characteristics. Groups of MS patients was also heterogeneous: SPMS patients were the oldest (47.82 ± 7.72 yrs) whereas RRMS were the youngest (33.65 ± 9.23 yrs). Among RRMS patients there was a highest rate of studying (9.30%, n=4) and working (51.16%, n=22) persons. At the same time RPMS patients were all disabled (invalid). The longest education period was also observed in RRMS patients (14.31 ± 2.67 yrs) and in this group there was highest rate of persons having university education (40.48%, n=17). The disease duration was longest in SPMS (222.11 ± 91.78 months) and BMS (211.60 ± 66.28 months) groups. Total number of relapses was highest in PRMS (6.43 ± 3.82) patients whereas EDSS (2.4 ± 1.02) was highest in PRMS patients.

Table 4. Demographic data of investigative subjects: MS and control groups

	Controls (N=40)	MS patients (N=120)	p value
Age, years	36.68 ± 11.38	41.58 ± 10.75	0.014
Height, cm	174.25 ± 8.38	169.90 ± 9.06	0.009
Weight, kg	73.63 ± 15.30	67.98 ± 14.86	0.026
Education period, years	15.60 ± 2.25	13.53 ± 2.61	<0.001
Gender			0.925
Male	37.50% (15)	36.67% (44)	
Female	62.50% (25)	63.33% (76)	
Education			<0.001
special secondary	7.50% (3)	20.18% (23)	
secondary	5.00% (2)	25.44% (29)	
higher	15.00% (6)	16.67% (19)	
university	52.50% (21)	33.33% (38)	
university not finished	20.00% (8)	4.39% (5)	
Occupation			<0.001

	Controls (N=40)	MS patients (N=120)	p value
studying	25.00% (10)	3.33% (4)	
working	75.00% (30)	32.50% (39)	
social group	0.00% (0)	51.67% (62)	
working and social group	0.00% (0)	10.83% (13)	
studying and social group	0.00% (0)	1.67% (2)	
MS family history*			0.297
present	2.50% (1)	9.17% (11)	
absent	97.50% (39)	90.83% (109)	

* - MS cases in the family

Table 5.1. Demographic data: total MS and MS groups (courses)

	MS total	RRMS	PPMS	SPMS	PRMS	BMS	p*
Age, years	41.58 ± 10.75	33.65 ± 9.23	45.05 ± 8.21	47.82 ± 7.72	35.86 ± 12.27	47.60 ± 8.08	<0.001
Height, cm	169.90 ± 9.06	171.79 ± 9.82	167.90 ± 6.60	168.73 ± 9.37	173.71 ± 8.12	166.60 ± 6.77	0.365
Weight, kg	67.98 ± 14.86	65.35 ± 13.88	72.58 ± 14.76	69.47 ± 16.86	65.14 ± 9.94	64.40 ± 6.23	0.615
Education period, years	13.53 ± 2.61	14.31 ± 2.67	13.37 ± 2.45	13.09 ± 2.67	12.43 ± 2.07	12.80 ± 1.79	0.133
Gender							0.870
male	36.67% (44)	34.88% (15)	45.00% (9)	35.56% (16)	42.86% (3)	20.00% (1)	
female	63.33% (76)	65.12% (28)	55.00% (11)	64.44% (29)	57.14% (4)	80.00% (4)	
Education							0.111
special secondary	20.18% (23)	11.90% (5)	42.11% (8)	19.51% (8)	14.29% (1)	20.00% (1)	
secondary	25.44% (29)	16.67% (7)	10.53% (2)	31.71% (13)	57.14% (4)	60.00% (3)	
higher	16.67% (19)	21.43% (9)	10.53% (2)	14.63% (6)	14.29% (1)	20.00% (1)	
university	33.33% (38)	40.48% (17)	36.84% (7)	31.71% (13)	14.29% (1)	0.00% (0)	
university not finished	4.39% (5)	9.52% (4)	0.00% (0)	2.44% (1)	0.00% (0)	0.00% (0)	
Occupation							<0.001
studying	3.33% (4)	9.30% (4)	0.00% (0)	0.00% (0)	0.00% (0)	0.00% (0)	
working	32.50% (39)	51.16% (22)	35.00% (7)	17.78% (8)	0.00% (0)	40.00% (2)	
social group	51.67% (62)	23.26% (10)	60.00% (12)	68.89% (31)	100.00% (7)	40.00% (2)	
working and social group	10.83% (13)	11.63% (5)	5.00% (1)	13.33% (6)	0.00% (0)	20.00% (1)	
studying and social group	1.67% (2)	4.65% (2)	0.00% (0)	0.00% (0)	0.00% (0)	0.00% (0)	
MS history							0.129
present	9.17% (11)	4.65% (2)	10.00% (2)	8.89% (4)	14.29% (1)	40.00% (2)	
absent	90.83% (109)	95.35% (41)	90.00% (18)	91.11% (41)	85.71% (6)	60.00% (3)	

* - overall p value for comparison of MS subgroups.

Table 5.1. Characteristics describing MS totally and MS groups (courses)

	MS total	RRMS	PPMS	SPMS	PRMS	BMS	p*
MS duration, months	146.98 ± 101.20	90.53 ± 68.74	95.10 ± 79.02	222.11 ± 91.78	112.86 ± 81.09	211.60 ± 66.28	<0.001
Number of relapses	4.66 ± 3.43	4.44 ± 2.29	0.26 ± 0.65	6.36 ± 3.40	6.43 ± 3.82	5.60 ± 3.05	0.000
EDSS total score	4.12 ± 1.83	2.84 ± 1.36	4.68 ± 1.82	4.91 ± 1.32	6.57 ± 1.57	2.40 ± 1.02	<0.001

	MS total	RRMS	PPMS	SPMS	PRMS	BMS	p*
Relapse present ^o	59.17% (71)	65.12% (28)	90.00% (18)	44.44% (20)	28.57% (2)	60.00% (3)	
No relapse	40.83% (49)	34.88% (15)	10.00% (2)	55.56% (25)	71.43% (5)	40.00% (2)	
Age when the first MS symptoms began	29.33 ± 9.39	26.11 ± 8.30	37.13 ± 9.20	29.31 ± 8.46	26.45 ± 8.40	29.97 ± 13.26	0.001
Time from start of MS symptoms when evoked potentials were performed, yrs	3.41 ± 5.43	1.78 ± 3.48	0.45 ± 1.51	7.00 ± 7.14	2.00 ± 3.00	3.00 ± 3.46	0.001

* - overall p value for comparison of MS groups; ^o - the time period between the last relapse and the investigation was at least two weeks long

Table 5.3. Characteristics describing the first symptoms of MS

	MS total	RRMS	PPMS	SPMS	PRMS	BMS	p*
Localization of first MS symptoms							
hemispheres	36.13% (43)	30.23% (13)	65.00% (13)	26.67% (12)	42.86% (3)	50.00% (2)	0.704
spinal cord	5.88% (7)	2.33% (1)	15.00% (3)	6.67% (3)	0.00% (0)	0.00% (0)	
optical nerve	18.49% (22)	20.93% (9)	0.00% (0)	24.44% (11)	14.29% (1)	25.00% (1)	
<i>medulla oblongata and pons</i>	20.17% (24)	25.58% (11)	5.00% (1)	20.00% (9)	28.57% (2)	25.00% (1)	
cerebellum	7.56% (9)	6.98% (3)	10.00% (2)	8.89% (4)	0.00% (0)	0.00% (0)	
hemispheria + optical nerve	2.52% (3)	4.65% (2)	0.00% (0)	2.22% (1)	0.00% (0)	0.00% (0)	
hemispheria + cerebellum	7.56% (9)	4.65% (2)	5.00% (1)	11.11% (5)	14.29% (1)	0.00% (0)	
hemispheria + spinal cord	0.84% (1)	2.33% (1)	0.00% (0)	0.00% (0)	0.00% (0)	0.00% (0)	
<i>medulla oblongata and cerebellum</i>	0.84% (1)	2.33% (1)	0.00% (0)	0.00% (0)	0.00% (0)	0.00% (0)	

* - overall p value for comparison of MS groups.

Radiological characteristics of demyelinated focal lesions did not differ significantly between MS groups. The highest rate of multiple T1W lesions was observed in SPMS (53.33%, n=24) and the lowest in PPMS (38.89, n=7) patients. Considering rate of multiple T2W lesions we have find that four out of five MS groups had the rate over 50%: PRMS (100%, n=7), BMS (80%, n=4), SPMS (77.78%, n=35), RRMS (55.81%, n=24). More detailed radiological and paraclinical characteristics of MS groups are presented in the table 6.

Table 6. Radiological MRI and paraclinical characteristics of MS

	MS total	RRMS	PPMS	SPMS	PRMS	BMS	p*
T1W							0.228
0	24.35% (28)	31.71% (13)	44.44% (8)	13.33% (6)	14.29% (1)	0.00% (0)	
1-2	29.57% (34)	29.27% (12)	16.67% (3)	33.33% (15)	28.57% (2)	50.00% (2)	
3+	46.09% (53)	39.02% (16)	38.89% (7)	53.33% (24)	57.14% (4)	50.00% (2)	
T2W							0.082

	MS total	RRMS	PPMS	SPMS	PRMS	BMS	p*
0	0.00% (0)	0.00% (0)	0.00% (0)	0.00% (0)	0.00% (0)	0.00% (0)	
1-2	6.67% (8)	11.63% (5)	10.00% (2)	2.22% (1)	0.00% (0)	0.00% (0)	
3-8	27.50% (33)	32.56% (14)	45.00% (9)	20.00% (9)	0.00% (0)	20.00% (1)	
9+	65.83% (79)	55.81% (24)	45.00% (9)	77.78% (35)	100.00% (7)	80.00% (4)	
Cerebrospinal fluid							
done	61.02% (72)	92.86% (39)	31.58% (6)	40.00% (18)	85.71% (6)	60.00% (3)	<0.001
not done	38.98% (46)	7.14% (3)	68.42% (13)	60.00% (27)	14.29% (1)	40.00% (2)	
Oligoclonal bands							
present	54.8% (34)	42.9% (15)	83.3% (5)	62.5% (10)	66.7% (2)	100.0% (2)	0.187
absent	45.2% (38)	57.1% (20)	16.7% (1)	37.5% (6)	33.3% (1)	0.0% (0)	
IgG index	0.95 ± 0.63	0.84 ± 0.34	0.71 ± 0.19	1.25 ± 1.09	1.09 ± 0.45	0.95 ± 0.13	0.454
Evoked potentials							
done	78.99% (94)	97.62% (41)	55.00% (11)	68.89% (31)	100.00% (7)	80.00% (4)	<0.001
not done	21.01% (25)	2.38% (1)	45.00% (9)	31.11% (14)	0.00% (0)	20.00% (1)	
EP central/ P 100							
normal	16.67% (20)	27.91% (12)	15.00% (3)	6.67% (3)	0.00% (0)	40.00% (2)	0.026
abnormal	83.33% (100)	72.09% (31)	85.00% (17)	93.33% (42)	100.00% (7)	60.00% (3)	

* - overall p value for comparison of MS subgroups.

Physical disability according to EDDS total score and selected systems (pyramid, cerebellar, brainstem, sensory, bowel and bladder, visual and psychical scores) were different between MS courses and were highest in PRMS group patients (figure 3).

Memory complaints, impairment and fatigue, objective fatigue, anxiety and depression were more expressed in MS patients as compared to healthy controls. Subjective complaints of memory and fatigue, objective fatigue and anxiety did not differ significantly between distinct MS groups. However expression of depression seemed to be significantly higher in SPMS and PPMS patients (table 7).

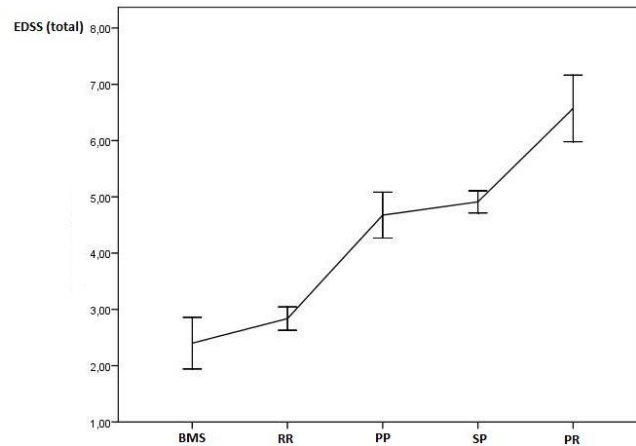
Table 7. Physical state, subjective complaints, objective memory and fatigue in MS

	MS total	RRMS	PPMS	SPMS	PRMS	BMS	p*
EDSS total	4.12 ± 1.83	2.84 ± 1.36	4.68 ± 1.82	4.91 ± 1.32	6.57 ± 1.57	2.40 ± 1.02	<0.001
edss_pyr	2.62 ± 1.15	1.81 ± 1.05	2.95 ± 0.94	3.13 ± 0.73	4.14 ± 0.69	1.40 ± 0.55	<0.001
edss_cerebell	1.87 ± 0.93	1.40 ± 0.76	1.90 ± 0.97	2.20 ± 0.73	3.00 ± 1.29	1.20 ± 0.45	<0.001
edss_brain stem	1.66 ± 0.97	1.21 ± 0.80	1.75 ± 0.91	1.93 ± 0.96	2.71 ± 0.95	1.20 ± 0.45	<0.001
edss_sensory	1.96 ± 0.90	1.47 ± 0.83	2.00 ± 1.03	2.29 ± 0.66	3.00 ± 0.82	1.60 ± 0.55	<0.001
edss_bladder_org	1.35 ± 1.03	0.60 ± 0.69	1.45 ± 0.83	1.91 ± 0.79	2.14 ± 1.68	1.20 ± 1.10	<0.001
edss_visual	1.22 ± 1.19	0.74 ± 1.07	1.30 ± 1.38	1.44 ± 1.08	2.43 ± 1.27	1.20 ± 0.45	<0.001
edss_ment	1.30 ± 0.81	0.81 ± 0.59	1.45 ± 0.89	1.58 ± 0.69	1.86 ± 1.07	1.60 ± 0.89	<0.001
edss_oth	0.78 ± 0.41	0.58 ± 0.50	0.85 ± 0.37	0.91 ± 0.29	0.86 ± 0.38	1.00 ± 0.00	0.002
Memory complaints	6.28 ± 1.79	6.91 ± 1.60	6.20 ± 2.17	5.91 ± 1.62	5.57 ± 2.30	5.60 ± 1.34	0.077
Fatigue complaints	5.50 ± 2.24	5.02 ± 2.40	5.55 ± 1.96	5.87 ± 2.28	5.86 ± 2.12	5.60 ± 1.52	0.815

	MS total	RRMS	PPMS	SPMS	PRMS	BMS	p*
Fatigue_DS	6.50 ± 4.21	4.74 ± 3.44	6.20 ± 3.05	8.09 ± 4.67	6.71 ± 4.86	8.20 ± 4.15	0.007
HADD	6.19 ± 3.78	3.88 ± 2.63	7.26 ± 3.66	7.76 ± 3.95	6.83 ± 3.37	7.00 ± 2.74	<0.001
HADA	8.21 ± 3.91	7.70 ± 3.58	8.00 ± 3.42	8.73 ± 4.40	7.17 ± 3.87	10.00 ± 4.00	0.587

* - overall p value for comparison of MS subgroups.

Figure 3. Distribution of physical disability in MS groups*



* - mean +/- SE.

We evaluated the influence of demographic factors on results of CF tests and also compared all MS patients group with healthy control group (table 8). All CF tests results except MMSE (controls 29.73±0.45 vs MS 29.64±1.94, p=0.788) significantly differed between MS and control groups.

Table 8. Results of cognitive tests: MS versus controls

Test	Control	MS	p
DSF	6.53 ± 1.18	4.92 ± 2.24	<0.001
DSB	5.48 ± 1.11	3.59 ± 0.94	<0.001
DSST	58.50 ± 10.01	31.70 ± 16.95	<0.001
TMA	32.65 ± 9.71	75.16 ± 67.35	<0.001
TMB	76.58 ± 30.44	185.19 ± 149.18	<0.001
FPT	35.05 ± 11.19	18.16 ± 10.12	<0.001
ROCFT_copy	35.98 ± 0.11	32.93 ± 7.32	<0.001
ROCFT_delay3	29.68 ± 4.84	18.30 ± 8.86	<0.001
ROCFT_delay30	28.76 ± 5.24	17.85 ± 9.11	<0.001
CogET	9.30 ± 0.69	7.72 ± 1.51	<0.001
LFT_D	11.88 ± 3.71	8.70 ± 3.68	<0.001
LFT_A	11.68 ± 3.39	8.18 ± 3.84	<0.001
LFT_S	13.38 ± 3.47	8.89 ± 3.58	<0.001
CATfit	22.05 ± 5.19	16.63 ± 5.54	<0.001
Story	20.05 ± 2.17	12.83 ± 4.62	<0.001
RAVLT_A1	7.10 ± 2.16	5.28 ± 1.85	<0.001
RAVLT_A2	10.40 ± 1.88	8.03 ± 2.30	<0.001
RAVLT_A3	12.28 ± 1.63	9.47 ± 2.72	<0.001

Test	Control	MS	p
RAVLT_A4	13.10 ± 1.84	9.92 ± 2.87	<0.001
RAVLT_A5	18.78 ± 22.19	10.53 ± 2.86	<0.001
RAVLT_B1	6.77 ± 2.01	4.55 ± 1.80	<0.001
RAVLT_A6	12.18 ± 2.12	8.38 ± 3.47	<0.001
RAVLT_A7	12.23 ± 2.13	8.33 ± 3.39	<0.001
RAVLT_rec	0.53 ± 1.01	4.18 ± 5.06	<0.001
WPA_1	9.50 ± 0.68	7.74 ± 1.88	<0.001
WPA_2	9.58 ± 0.64	7.74 ± 1.93	<0.001
MMSE	29.73 ± 0.45	29.64 ± 1.94	0.788

CF tests results were very similar in MS groups: in most cases groups significantly differed. Distinct MS courses differed from healthy controls as well. Groups did not differ only in several cases. PRMS group did not differ from control group with respect to TMA, TMB and RAVLT_A1 tests whereas BMS did not differ from control group with respect to RAVLT_B1 test.

We have found that there was a big number of CF tests in MS groups correlating with age and education. In control group this number was considerably smaller. 5 CF tests having highest correlation with age and length of education in MS and control groups are shown in tables 9, 10 and figures 4, 5).

Table 9. Cognitive tests having highest correlation with age in MS and control groups*

Group	Test	Correlation with age (p)**
MS	RAVLT_A3	-0.477 (<0.001)
MS	RAVLT_A2	-0.421 (<0.001)
MS	DSST	-0.406 (<0.001)
MS	RAVLT_A4	-0.402 (<0.001)
MS	RAVLT_A5	-0.395 (<0.001)
Control	RAVLT_A2	-0.460 (0.003)
Control	RAVLT_A4	-0.369 (0.019)
Control	LFT_D	-0.336 (0.034)
Control	CATfit	-0.330 (0.038)
Control	ROCFT_delay3	-0.286 (0.073)

* - 5 tests having highest correlation are presented;

** - correlation coefficient (p value)

Table 10. Cognitive tests having highest correlation with education period in MS and control groups*

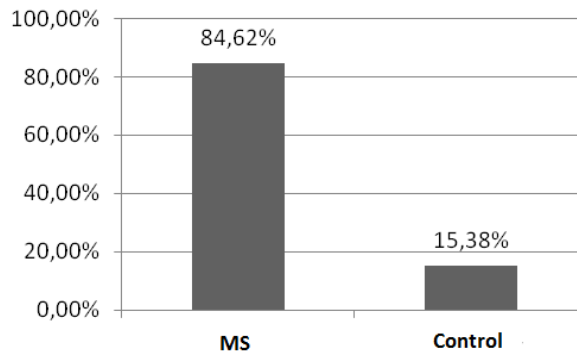
Group	Test	Correlation with period of education (p)**
MS	DSST	0.490 (<0.001)
MS	RAVLT_A4	0.451 (<0.001)
MS	RAVLT_A7	0.438 (<0.001)
MS	RAVLT_A5	0.417 (<0.001)
MS	CogET	0.414 (<0.001)
Control	TMB	-0.340 (0.032)

Control	RAVLT_A1	-0.329 (0.038)
Control	CATFIT	0.322 (0.043)
Control	DSST	0.290 (0.069)
Control	ROCFT_delay3	0.271 (0.090)

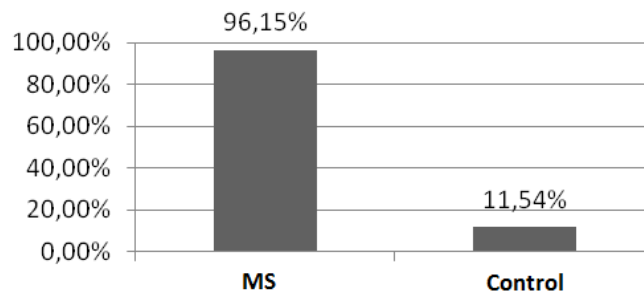
* - 5 tests having highest correlation are presented;

** - correlation coefficient (p value)

Picture 4. Percentage of cognitive tests significantly correlating with age



Picture 5. Percentage of cognitive tests significantly correlating with education



We also have found that 46.2% of all CF tests results significantly correlated with the duration of MS. Mostly correlating tests described verbal memory, learning, delayed verbal memory (RAVLT_A1, RAVLT_A4, RAVLT_A5, RAVLT_B1) and speed of psychomotor reactions (DSST). Five highest correlation coefficients are provided in table 11. The other important finding revealed by this analysis was that more CF domains were affected in progressive disease forms and with longer MS duration.

Table 11. Cognitive tests mostly correlating with MS duration*

Parameter	Correlation with MS duration (p)
RAVLT_A1	-0,347 (<0,001)
RAVLT_B1	-0,268 (0,003)
RAVLT_A4	-0,266 (0,003)
DSST	-0,262 (0,004)
RAVLT_A5	-0,249 (0,006)

* coefficient of correlation and p value provided, to check if it significantly differs from 0;

** five parameters provided with highest correlations

We did not find any significant differences between CF of male and female controls, however male MS patients had worse results in verbal learning, attention and long verbal memory than female (table 12).

Table 12. Influence of gender on CF in MS patients*

	Male (n=44)	Female (n=76)	p
RAVLT_A2	7,27 ± 2,39	8,46 ± 2,15	0,006
RAVLT_A4	8,91 ± 2,88	10,50 ± 2,72	0,005
RAVLT_A6	6,93 ± 2,82	9,21 ± 3,56	<0,001
RAVLT_A7	7,11 ± 3,04	9,04 ± 3,40	0,002
RAVLT_rec	4,51 ± 3,05	4,00 ± 5,92	0,006

* - only significantly differing tests are reported.

In order to investigate relations between education and CF we have divided patients and controls into two groups. The first group consisted of those who had university or higher education, the second was formed from the rest persons. Analysis was carried out separately for controls and MS. Only a few differences of speed of psychomotor reactions, attention (DSST 61,03±8,50 vs 51,82±10,99, p=0,008), frontal functioning, verbal fluency (LFT_S 14,00±3,67 vs 11,73±2,24, p=0,041) and visual memory were observed in controls with better results in a more educated group (table 13). All tests of MS patients showed better results in a more educated group (table 14).

Table 6 Relations between education and cognitive functions in controls*

	University or higher education (n=29)	Other (n=11)	p
DSST	61.03 ± 8.50	51.82 ± 10.99	0.008
ROCFT_delay3	31.10 ± 3.49	25.91 ± 5.97	0.017
ROCFT_delay30	30.36 ± 3.89	24.55 ± 6.16	0.009
LFT_S	14.00 ± 3.67	11.73 ± 2.24	0.041

* - only significantly differing tests are reported.

Table 14. Relations between education and cognitive functions in MS patients*

	University or higher education (n=43)	Other (n=77)	p
DSF	5.07 ± 0.96	4.83 ± 2.70	0.005
DSB	4.00 ± 1.00	3.36 ± 0.83	<0.001
DSST	40.67 ± 15.24	26.69 ± 15.83	<0.001
TMA	57.93 ± 35.61	84.78 ± 78.36	0.006
TMB	145.00 ± 100.95	207.64 ± 166.70	0.003
FPT	21.28 ± 10.76	16.42 ± 9.36	0.011
ROCFT_copy	35.19 ± 1.90	31.66 ± 8.80	0.009
ROCFT_delay3	21.12 ± 7.89	16.70 ± 9.02	0.008
ROCFT_delay30	21.03 ± 7.95	16.03 ± 9.27	0.004
CogET	8.42 ± 1.18	7.33 ± 1.54	<0.001

	University or higher education (n=43)	Other (n=77)	p
LFT_D	9.93 ± 3.55	8.01 ± 3.60	0.006
LFT_A	9.37 ± 3.92	7.52 ± 3.66	0.011
LFT_S	10.47 ± 3.78	8.01 ± 3.16	<0.001
CATfIT	18.50 ± 6.14	15.61 ± 4.93	0.006
Story	15.16 ± 3.92	11.52 ± 4.49	<0.001
RAVLT_A1	5.86 ± 1.85	4.95 ± 1.78	0.009
RAVLT_A2	9.09 ± 1.84	7.43 ± 2.33	<0.001
RAVLT_A3	10.53 ± 2.42	8.88 ± 2.71	0.001
RAVLT_A4	11.47 ± 2.26	9.05 ± 2.82	<0.001
RAVLT_A5	11.88 ± 2.16	9.77 ± 2.93	<0.001
RAVLT_B1	5.33 ± 1.80	4.12 ± 1.65	<0.001
RAVLT_A6	10.00 ± 2.83	7.47 ± 3.49	<0.001
RAVLT_A7	10.16 ± 2.71	7.31 ± 3.31	<0.001
RAVLT_rec	2.09 ± 2.39	5.37 ± 5.76	<0.001
WPA_1	8.44 ± 1.26	7.35 ± 2.05	0.006
WPA_2	8.56 ± 1.18	7.29 ± 2.11	<0.001

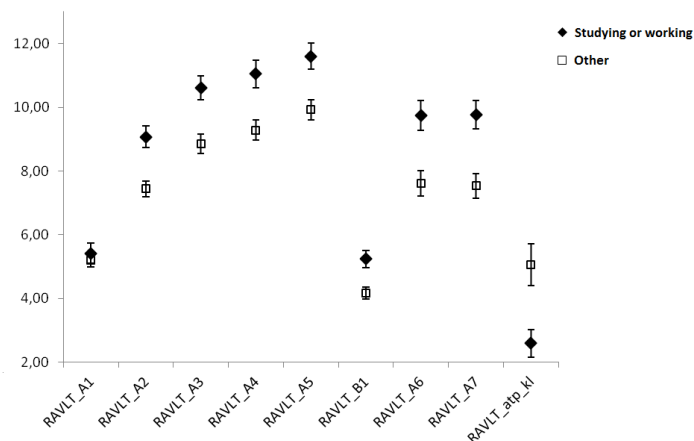
Working/studying MS patients showed better results than disabled ones (table 15, figure 6), although in healthy controls only one test result of verbal learning RAVLT_A2 (11,80±1,48 vs 9,93±1,78, p = 0,005) was better.

Table 15. Relations of occupation and cognitive functions in MS patients

	Studying or working (n=43)	Other (n=77)	p
DSF	4.77 ± 1.07	5.00 ± 2.68	0.901
DSB	3.79 ± 0.90	3.48 ± 0.95	0.070
DSST	41.00 ± 13.57	26.51 ± 16.49	<0.001
TMA	53.60 ± 24.02	87.19 ± 79.84	<0.001
TMB	142.00 ± 78.79	209.31 ± 172.54	0.010
FPT	21.26 ± 10.39	16.43 ± 9.60	0.012
ROCFT_copy	35.24 ± 1.25	31.63 ± 8.85	0.054
ROCFT_delay3	21.98 ± 8.16	16.29 ± 8.62	<0.001
ROCFT_delay30	21.70 ± 8.32	15.72 ± 8.86	<0.001
CogET	8.20 ± 1.35	7.45 ± 1.54	0.013
LFT_D	9.40 ± 3.53	8.31 ± 3.73	0.123
LFT_A	8.77 ± 3.90	7.86 ± 3.80	0.215
LFT_S	9.74 ± 3.77	8.42 ± 3.40	0.051
CATfIT	17.43 ± 5.95	16.19 ± 5.28	0.247
Story	14.40 ± 4.96	11.95 ± 4.20	0.005
RAVLT_A1	5.42 ± 2.06	5.19 ± 1.73	0.528
RAVLT_A2	9.07 ± 2.22	7.44 ± 2.15	<0.001
RAVLT_A3	10.60 ± 2.46	8.84 ± 2.67	<0.001
RAVLT_A4	11.05 ± 2.83	9.29 ± 2.71	<0.001
RAVLT_A5	11.60 ± 2.70	9.92 ± 2.79	0.002
RAVLT_B1	5.23 ± 1.84	4.17 ± 1.67	0.002
RAVLT_A6	9.74 ± 3.02	7.61 ± 3.49	<0.001
RAVLT_A7	9.77 ± 2.97	7.53 ± 3.36	<0.000

	Studying or working (n=43)	Other (n=77)	p
RAVLT_rec	2.60 ± 2.85	5.05 ± 5.77	0.003
WPA_1	8.14 ± 1.87	7.52 ± 1.85	0.043
WPA_2	8.21 ± 1.96	7.48 ± 1.87	0.013

Figure 6. RAVLT test results in differently occupied MS groups*



* - mean ± SE

Relation of positive MS history to CF results was analyzed only in MS group, because between controls only one person had MS relative (table 3). MS patients having positive MS anamnesis have shown significantly worse results of CF tests (table 16).

Table 16. Relation of present MS anamnesis and cognitive functions in MS patients

	positive (n=11)	Negative (n=109)	p
DSF	4.64 ± 0.92	4.94 ± 2.33	<0.001
DSB	3.09 ± 0.54	3.64 ± 0.96	<0.001
DSST	24.64 ± 12.56	32.41 ± 17.22	<0.001
TMA	109.27 ± 144.31	71.72 ± 54.22	<0.001
TMB	224.45 ± 266.33	181.23 ± 133.34	<0.001
FPT	12.64 ± 9.79	18.72 ± 10.02	<0.001
ROCFT_copy	29.09 ± 12.07	33.31 ± 6.63	<0.001
ROCFT_delay3	15.95 ± 8.95	18.51 ± 8.86	<0.001
ROCFT_delay30	15.17 ± 9.86	18.07 ± 9.05	<0.001
CogET	6.55 ± 2.21	7.85 ± 1.38	<0.001
LFT_D	7.82 ± 4.12	8.79 ± 3.65	<0.001
LFT_A	6.64 ± 3.53	8.34 ± 3.85	<0.001
LFT_S	7.55 ± 4.11	9.03 ± 3.52	<0.001
CATIT	15.45 ± 5.94	16.75 ± 5.51	<0.001
Story	10.45 ± 3.64	13.06 ± 4.65	<0.001
RAVLT_A1	4.45 ± 1.57	5.36 ± 1.86	<0.001
RAVLT_A2	7.27 ± 2.10	8.10 ± 2.32	<0.001
RAVLT_A3	8.64 ± 2.58	9.56 ± 2.73	<0.001
RAVLT_A4	8.64 ± 3.78	10.05 ± 2.75	<0.001
RAVLT_A5	8.82 ± 3.16	10.70 ± 2.79	<0.001

	positive (n=11)	Negative (n=109)	p
RAVLT_B1	3.82 ± 1.60	4.62 ± 1.80	<0.001
RAVLT_A6	6.91 ± 3.30	8.52 ± 3.47	<0.001
RAVLT_A7	6.45 ± 3.39	8.52 ± 3.35	<0.001
RAVLT_rec	6.91 ± 7.45	3.91 ± 4.72	<0.001
WPA_1	6.55 ± 2.84	7.86 ± 1.72	<0.001
WPA_2	6.55 ± 2.54	7.86 ± 1.82	<0.001

As SPMS is a natural prolongation of RRMS course, subsequent data analysis involved only RRMS and SPMS groups. Such choice also was determined by a small amount of patients in PPMS, PRMS and BMS groups. RRMS and SPMS groups significantly differed according to age, education, EDSS score and duration of MS.

3.2 Relation of objective fatigue, depression, anxiety to cognitive functions in MS patients and controls

To evaluate relationship of fatigue/depression/anxiety we have built several linear regression models with forward selection. Models were built for MS patients and controls separately. In the each model one of CF tests' acted as dependent variable meanwhile list of independents included objective depression, fatigue, anxiety and additional factors (age, EDSS total score, MS duration, RRMS or SPMS course, gender) to account their possible influence. We used step („forward“) method of variables selection. In the final model only statistically significant variables were left (variable was included into the model if its significance was not higher than 0.05). If any of depression/anxiety/fatigue entered final model we have considered that relationship between CF and mentioned dimension existed. In consequence of this analysis we have obtained that in MS group none of the CF tests was related to objective fatigue or anxiety however there was a series of tests related to objective depression (FPT, RAVLT_A2 , RAVLT_A3, RAVLT_A4, RAVLT_A6; in all cases regression coefficients were negative and ranged from -0.596 to -0.147; p<0.05) (tables 17, 18). In addition, all CFT results depended on MS course.

In controls we have found that delayed and long verbal recall (RAVLT_A6, RAVLT_A7, RAVLT_rec) results depended on objective fatigue and only one test's results, reflecting attention concentration, mental flexibility and frontal functions (TMB) depended on depression (regression coefficient 3.466; p<0.05). Other factor influencing CF tests of healthy controls was age. FPT correlation with depression is presented in figure 7.

In the same way exploring relationship of cognitive function with subjective cognitive impairment and subjective fatigue in MS group we observed no significant relationships.

Table 17. Regression models describing relations in MS group*

Dependant variable	Regression model	Coefficient of determination R ²
CATfit	19.667 - 4.289×MS course	0.172
DSB	3.905 - 0.483×MS course	0.064
DSF	5.481 + 0.625×EDSS - 0.07×age	0.139
DSST	69.86 - 9.688×MS course - 2.806×EDSS - 0.43×age - 6.827×gender	0.530
FPT	25.989 - 5.945×MS course - 0.596×HADD	0.205
LFT_A	9.628 - 1.806×MS course	0.061
LFT_D	10.256 - 2.189×MS course	0.085
LFT_S	10.628 - 2.517×MS course	0.126
RAVLT_A1	6.615 - 0.008×MS duration months	0.185
RAVLT_A2	13.235 - 0.088×age - 1.512×gender - 0.147×HADD	0.404
RAVLT_A3	14.809 - 0.068×age - 1.48×gender - 0.176×HADD - 1.228×MS course	0.460
RAVLT_A4	13.459 - 2.851×MS course - 1.637×gender - 0.187×HADD	0.521
RAVLT_A5	15.336 - 2.421×MS course - 1.264×gender - 0.069×age	0.434
RAVLT_A6	12.141 - 1.655×MS course - 2.73×gender - 0.264×HADD	0.332
RAVLT_A7	11.261 - 3.479×MS course - 1.95×gender	0.363
RAVLT_rec	0.664 + 0.314×HADD + 2.389×MS course	0.166
RAVLT_B1	8.345 - 0.061×age - 0.301×EDSS	0.295
ROCFT_copy	37.347 - 0.897×EDSS	0.100
ROCFT_delay3	37.464 - 0.442×age	0.335
ROCFT_delay30	36.938 - 0.434×age	0.323
Story	17.501 - 3.219×MS course - 0.668×EDSS	0.268
TMA	49.512 + 49.599×MS course	0.132
TMB	114.093 + 141.04×MS course	0.196
WPA_1	8.302 - 0.902×MS course	0.060
WPA_2	8.419 - 1.085×MS course	0.083

* - in each of the models list of independent variables consisted of MS course (dummy coding: 0 – RR, 1 – SP), HAD_D, HAD_N, Fatigue_DS, age, EDSS (total score), disease duration, gender (dummy coding: 0 – female, 1 – male); in each of the presented equations there were left only statistically significant variables (level of significance was equal to 0.05); independent variables are sorted by the order of entrance into the model (the input into R² of the first variable in equation is the biggest); independent variable entered the model if it's significance did not exceed 0.05.

Table 18. Regression models describing relations in control group*

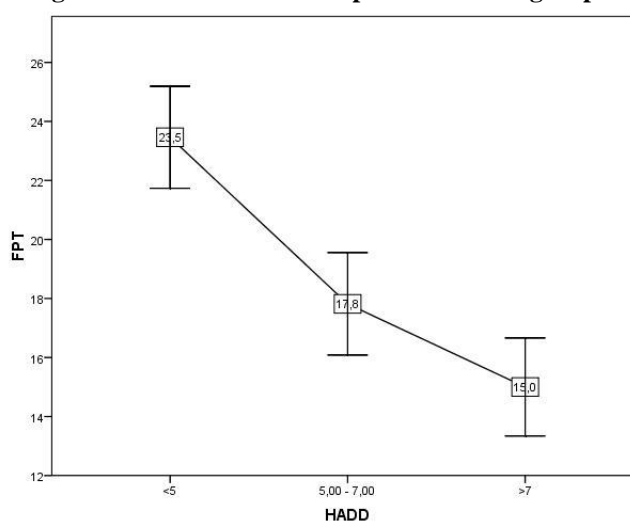
Dependant variable	Regression model	Coefficient of determination R ²
CATfit	27.567 - 0.15×age	0.109
FPT	32 + 8.133×gender	0.127
**	**	**
LFT_D	15.892 - 0.11×age	0.113
RAVLT_A2	13.185 - 0.076×age	0.212
RAVLT_A4	15.282 - 0.059×age	0.136
RAVLT_A6	12.738 - 0.292×Fatigue_DS	0.101
RAVLT_A7	12.926 - 0.364×Fatigue_DS	0.155
RAVLT_rec	0.67 + 0.227×Fatigue_DS - 0.088×HADN	0.319

TMA	$35 - 6.267 \times \text{gender}$	0.100
TMB	$62.45 + 3.466 \times \text{HADD}$	0.182

* - in each of the models list of independent variables consisted of MS course (dummy coding: 0 – RR, 1 – SP), HAD_D, HAD_N, Fatigue_DS, age, EDSS (total score), disease duration, gender (dummy coding: 0 – female, 1 – male); in each of the presented equations there were left only statistically significant variables (level of significance was equal to 0.05); independent variables are sorted by the order of entrance into the model (the input into R^2 of the first variable in equation is the biggest); independent variable entered the model if its significance did not exceed 0.05.

** - DSB, DSF, DSST, LFT_A, LFT_S, RAVLT_1, RAVLT_3, RAVLT_5, RAVLT_B1, ROCF_copy, ROCFT_delay3, ROCFT_delay30, Story, WPA_1, WPA_2—there were no significant variables in the model.

Figure 7. FPT results and depression in MS group*



* - mean ± SE; subdivision by HADD was based on tertiles.

3.3 Subjective complaints of memory, fatigue and their relationship with cognitive functions and objective depression, anxiety and fatigue

To evaluate relationship between complaints of memory and fatigue with objective CF results we have applied the same scheme, i.e. we have built a set of linear models. In each of the models one of CF tests was dependent variable whereas list of independent variables included one of subjective complaints (memory complaint or fatigue complaint), age, EDSS (total score of MS patients), MS duration, MS course and gender. We used the same step („forward“) method of variables selection. Consequently final model contained only statistically significant variables. If some complaints entered final model we did consider that relationship between CF and mentioned complaint existed (tables 19, 20, figure 8). In MS patients groups there were no CF tests related to any of subjective complaints. In control group we have observed positive correlation with subjective fatigue complaints and negative one with memory complaints.

Table 19. Regression models describing relations in MS group*

Dependant variable	Regression model	Coefficient of determination R ²
CATfit	19.667 - 4.289×MS course	0.172
DSB	3.905 - 0.483× MS course	0.064
DSF	5.481 + 0.625×EDSS - 0.07×age	0.139
DSST	69.86 - 9.688× MS course - 2.806×EDSS - 0.43×age - 6.827×gender	0.530
FPT	23.674-8.252× MS course	0.167
LFT_A	9.628 - 1.806× MS course	0.061
LFT_D	10.256 - 2.189× MS course	0.085
LFT_S	10.628 - 2.517× MS course	0.126
RAVLT_A1	6.615 - 0.008×MS duration months	0.185
RAVLT_A2	13.653 - 0.12×age-1.415×gender	0.370
RAVLT_A3	15.141-0.099×age-1.348× gender -1.463× MS course	0.423
RAVLT_A4	15.049-2.59×MS var3-1.57×gender -0.069×age	0.515
RAVLT_A5	15.336 - 2.421× MS course - 1.264× gender- 0.069×age	0.434
RAVLT_A6	11.013-2.68×MS course -2.436×gender	0.269
RAVLT_A7	11.261 - 3.479× MS course - 1.95× gender	0.363
RAVLT_rec	1.884 + 3.605× MS course	0.124
RAVLT_B1	8.345 - 0.061×age - 0.301×EDSS	0.295
ROCFT_copy	37.347 - 0.897×EDSS	0.100
ROCFT_delay3	37.464 - 0.442×age	0.335
ROCFT_delay30	36.938 - 0.434×age	0.323
Story	17.501 - 3.219× MS course - 0.668×EDSS	0.268
TMA	49.512 + 49.599× MS course	0.132
TMB	114.093 + 141.04× MS course	0.196
WPA_1	8.302 - 0.902× MS course	0.060
WPA_2	8.419 - 1.085× MS course	0.083

* - in each of the models list of independent variables consisted of MS course (dummy coding: 0 – RR,1 – SP), fatigue complaints, memory complaints, age, EDSS (total score), disease duration, gender (dummy coding: 0 – female, 1 – male); in each of the presented equations there were left only statistically significant variables (level of significance was equal to 0.05); independent variables are sorted by the order of entrance into the model (the input into R² of the first variable in equation is the biggest); independent variable entered the model if it's significance did not exceed 0.05.

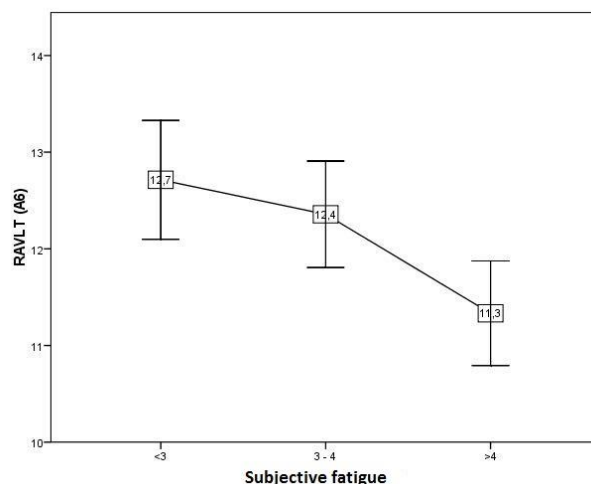
Table 20. Regression models describing relations in control group*

Dependant variable	Regression model	Coefficient of determination R ²
CATfit	27.567 - 0.15×age	0.109
**	**	**
FPT	32 + 8.133×gender	0.127
LFT_D	15.892 - 0.11×age	0.113
RAVLT_A2	13.185 - 0.076×age	0.212
RAVLT_A3	8.166 + 0.522×memory complaints	0.142
RAVLT_A4	15.282 - 0.059×age	0.136
RAVLT_A6	13.408-0.371×fatigue complaints	0.098
ROCFT_delay3	18.397 + 1.432×memory complaints	0.122
TMA	35 - 6.267× gender	

* - in each of the models list of independent variables consisted of fatigue complaints, memory complaints, age, EDSS (total score), disease duration, gender (dummy coding: 0 – female, 1 – male); in each of the presented equations there were left only statistically significant variables (level of significance was equal to 0.05); independent variables are sorted by the order of entrance into the model (the input into R^2 of the first variable in equation is the biggest); independent variable entered the model if it's significance did not exceed 0.05.

** - DSB, DSF, DSST, LFT_A, LFT_S, RAVLT_1, RAVLT_5, RAVLT_7, RAVLT_rec_mist, RAVLT_B1, ROCF_copy, ROCFT_delay30, Story, TMB, WPA_1, WPA_2- there were no significant variables in the model.

Figure 8. RAVLT_A6 results and subjective fatigue in control group*



* - mean+/-SE; subdivision by subjective fatigue was based on tertiles.

Searching for the relations of subjective memory complaints/subjective fatigue complaints with objective fatigue/ depression/ anxiety we have calculated partial coefficients of correlation between these parameters controlling for age, gender, MS duration, MS course and severity (EDSS total score). In MS group subjective fatigue complaints significantly correlated with objective fatigue (Fatigue_DS; $r=0.447$, $p<0.001$). In control group we did not observe significant correlations at all (table 21).

Table 7Relation of subjective and objective parameters in MS patients and controls*

	Controls (n=40)		MS patients (n=88)	
	Memory complaints	Fatigue complaints	Memory complaints	Fatigue complaints
Fatigue_DS	0.133 (0.427)	0.134 (0.422)	0.072 (0.516)	0.447 (<0.001)
HADD	-0.058 (0.731)	0.163 (0.327)	-0.069 (0.534)	0.163 (0.141)
HADA	-0.098 (0.557)	0.115 (0.491)	-0.158 (0.154)	0.083 (0.458)

* - partial correlation coefficient (p value); in MS group the list of control variables included age, gender, MS course, disease duration, EDSS (total score); in control group the list of control variables included age and gender.

In MS group partial coefficient of correlation between subjective memory complaints and subjective fatigue did not significantly differ from zero ($r=0.092$, $p=0.407$), although in control

group it was significant and negative ($r=-0.497$, $p=0.002$). These findings suggests unnatural reverse relationship in control group.

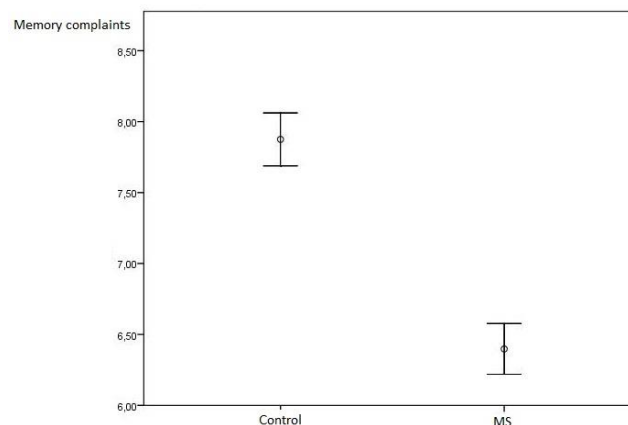
Comparison of controls and MS patients considering subjective and objective complaints has shown that depression/anxiety were more expressed in MS patients, although subjective memory complaints were contrary more expressed in controls (table 22, figure 9). These results confirmed presumption that memory complaints in healthy controls were exaggerated. On the other hand we can state that MS patients are not able to evaluate their memory impairment and they have less complaints on memory. This process developes with the progression of disease.

Table 8. Objective and subjective indexes in control and MS groups*

	Controls (n=40)	MS patients (n=88)	p
Memory complaints	7.88 ± 1.18	6.40 ± 1.68	<0.001
Fatigue complaints	3.33 ± 1.79	5.45 ± 2.36	<0.001
HADD	4.08 ± 3.74	5.86 ± 3.88	0.005
HADA	6.63 ± 4.07	8.23 ± 4.03	0.040
Fatigue_DS	1.93 ± 2.30	6.45 ± 4.43	<0.001

* - Student's t-test or nonparametric Mann-Whitney test was used for comparison.

Figure 9. Memory complaints in MS patients and controls*



* - mean±/ SE.

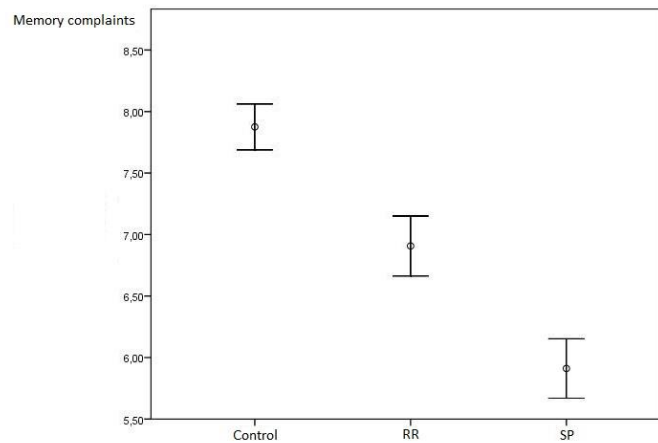
Pair wise comparisons of RRMS, SPMS and control groups is summarized in table 23. RRMS did not differ considering HADD and HADN. Subjective memory complaints were decreasing when MS course was progressing (table 23, figure 10) so it confirms assumption that the self-ability to evaluate memory is decreasing with MS progression.

Table 23. Objective and subjective indexes in controls and MS patients*

Index	RRMS		SPMS		p value for MS course comparison
	Mean ± SD	p value for comparison with controls	Mean ± SD	p value for comparison with controls	
Memory complaints	6.91 ± 1.60	0.003	5.91 ± 1.62	<0.001	0.005
Fatigue complaints	5.02 ± 2.40	0.001	5.87 ± 2.28	<0.001	0.291
HADD	3.88 ± 2.63	0.689	7.76 ± 3.95	<0.001	<0.001
HADA	7.70 ± 3.58	0.113	8.73 ± 4.40	0.025	<0.001
Fatigue_DS	4.74 ± 3.44	<0.001	8.09 ± 4.67	<0.001	<0.001

* - Student's t-test or nonparametric Mann-Whitney test was used for comparison.; the means of control group are in the Table 25.

Figure 10. Memory complaints in different MS courses and controls*



* - mean±/-. SE.

3.4 Relations of cognitive functions with focal brain changes and linear measurements of brain atrophy in MRI tomography in RRMS and SPMS patients

We analyzed the relations of CF in MS to radiological parameters of focal demyelinated brain lesions and linear MRI measurements of brain atrophy. Although formally radiological characteristics of RRMS and SPMS did not differ, we can see that numerically there were more focal T1W and T2W lesions in SPMS group (table 24).

Table 24. Radiological characteristics of MRI demyelinated lesions in RRMS and SPMS patients

MRI lesion load	RRMS (n=43)	SPMS (n=45)	p
T1W			0.114
0	13 (31.7%)	6 (13.3%)	
1-2	12 (29.3%)	15 (33.3%)	
3+	16 (39.0%)	24 (53.3%)	
T2W			0.063
0	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
1-2	5 (11.6%)	1 (2.2%)	
3-8	14 (32.6%)	9 (20.0%)	
9+	24 (55.8%)	35 (77.8%)	

We have compared RRMS and SPMS patients considering CF tests and MRI parameters. Since the groups were different considering age, education, EDSS and MS duration, comparison was done in two ways: using t-test (or Mann-Whitney test) and covariance analysis. To avoid the problem of multicollinearity, EDSS and MS duration were not included in to the model as additional covariates, because of correlation with age; education period also was not taken, since it correlated with EDSS and MS duration. Age was enrolled to the covariance analysis as an additional covariate in order to exclude its possible influence (table 25). Comparison of linear MRI markers did not show difference only in bifrontal index: 1.86 ± 0.23 (RRMS) vs 1.86 ± 0.22 (SPMS); $p = 0.978$.

Table 25. Comparison of RRMS and SPMS groups*

CF / MRI marker	RRMS (n=43)	SPMS (n=45)	p value (1)	p value (2)
Index of Frontal atrophy	0.30 ± 0.03	0.37 ± 0.19	<0.001	0.012
Evans index	0.25 ± 0.03	0.28 ± 0.03	<0.001	<0.001
Huckman index	47.00 ± 6.63	55.30 ± 7.85	<0.001	<0.001
Bicaudatus index	0.12 ± 0.02	0.16 ± 0.03	<0.001	<0.001
The width of third ventricle	4.65 ± 1.64	7.28 ± 1.92	<0.001	<0.001
Bifrontal index	1.86 ± 0.23	1.86 ± 0.22	0.978	0.174
Index of <i>corpus callosum</i>	0.16 ± 0.02	0.13 ± 0.03	<0.001	0.001
DSF	4.88 ± 0.98	5.20 ± 3.47	0.478	0.981
DSB	3.90 ± 0.85	3.42 ± 1.01	0.017	<0.001
DSST	45.05 ± 13.53	23.40 ± 13.43	<0.001	<0.001
TMTA	49.51 ± 25.54	99.11 ± 86.58	<0.001	0.01
TMTB	114.09 ± 48.82	255.13 ± 196.03	<0.001	0.009
FPT	23.67 ± 9.99	15.42 ± 8.66	<0.001	0.027
ROCFT_copy	35.13 ± 1.62	32.63 ± 6.30	0.024	<0.001
ROCFT_delay3	23.38 ± 6.94	15.56 ± 8.09	<0.001	<0.001
ROCFT_delay30	23.28 ± 7.05	15.20 ± 7.97	<0.001	<0.001
LFT_D	10.26 ± 3.40	8.07 ± 3.86	0.006	<0.001
LFT_A	9.63 ± 3.57	7.82 ± 3.60	0.021	<0.001
LFT_S	10.63 ± 3.33	8.11 ± 3.37	0.001	<0.001
CATfit	19.67 ± 4.76	15.38 ± 4.77	<0.001	<0.001
Story	15.60 ± 4.20	11.00 ± 4.24	<0.001	<0.001
RAVLT_A1	5.95 ± 1.83	4.80 ± 1.87	0.004	<0.001
RAVLT_A2	9.37 ± 2.16	7.18 ± 2.05	<0.001	<0.001
RAVLT_A3	11.33 ± 1.91	8.44 ± 2.62	<0.001	<0.001
RAVLT_A4	12.16 ± 1.88	8.58 ± 2.41	<0.001	<0.001
RAVLT_A5	12.58 ± 2.01	9.18 ± 2.55	<0.001	<0.001
RAVLT_B1	5.49 ± 1.74	3.89 ± 1.71	<0.001	<0.001
RAVLT_A6	10.16 ± 2.77	7.47 ± 3.56	<0.001	<0.001
RAVLT_A7	10.58 ± 2.74	7.09 ± 2.89	<0.001	<0.001
RAVLT_rec	1.88 ± 2.04	5.49 ± 6.47	0.001	0.086
WPA_1	8.30 ± 1.54	7.40 ± 2.03	0.026	<0.001
WPA_2	8.42 ± 1.50	7.33 ± 2.08	0.008	<0.001

* - in column "p value (1)" provided p value, comparing groups with t-test (Mann-Whitney); in column "p value (2)" provided p value, comparing groups in covariate analysis.

Brain atrophy in MRI was more expressed in SPMS comparing to RRMS patients. To be more precise differences were obtained with respect to frontal index, Evans index, Huckman index, bicaudatus index, width of third ventricle and index of corpus callosum. Differences still remained significant after evaluation of age influence. Comparison of RRMS and SPMS groups considering CF has shown that there were differences in all cognitive tests (taking the level of significance equal to 0.05) except DSF test: 4.88 ± 0.98 (RRMS) vs 5.20 ± 3.47 (SPMS); $p=0.478$.

Considering the correlations of CF and MRI parameters it is relevant that every MRI parameter reflecting brain atrophy significantly correlated with some CF tests. The correlation of linear parameters and CF tests does exist both in RRMS and in SPMS group.

Only 3 significant correlations between MRI lesions and CF tests results were observed. All of them were in RRMS group (TMA: $r(p)=0.448$ (0.003); TMB: $r(p)=0.378$ (0.012); RAVLT_A3: $r(p)=-0.301$ (0.050). Comparing patients who had different lesion numbers in MRI we determined 4 significant differences (considering DSST, TMTA, TMTB and RAVLT_A3 test's results). All differences were observed only in RRMS group (tables 26, 26.1).

Table 26. Relations of MRI parameters and CF in RRMS and SPMS groups*

MS course	MRI parameter	CF test	r(p)
RRMS	Index of Frontal atrophy	CogET	0.359 (0.018)
		RAVLT_A3	-0.305 (0.047)
	Evans index	CogET	0.352 (0.021)
		Story	0.302 (0.049)
	Huckman index	RAVLT_A3	-0.358 (0.019)
		DSST	-0.309 (0.044)
	Bicaudatus index	DSST	-0.503 (0.001)
		TMA	0.399 (0.008)
		RAVLT_A2	-0.377 (0.013)
		RAVLT_A3	-0.374 (0.014)
	The width of third ventricle	RAVLT_A3	-0.395 (0.009)
		DSST	-0.346 (0.023)
	Bifrontal index	TMB	0.413 (0.006)
Index of <i>corpus callosum</i>	DSB	0.359 (0.019)	
SPMS	Index of Frontal atrophy	RAVLT_rec	0.596 (0.000)
		ROCFT_copy	-0.470 (0.001)
		RAVLT_A5	-0.313 (0.036)
	Evans index	RAVLT_rec	-0.326 (0.029)
	Huckman index	**	**
	Bicaudatus index	RAVLT_A5	-0.336 (0.024)
		RAVLT_A7	-0.315 (0.035)
	The width of third ventricle	RAVLT_A5	-0.315 (0.035)
	Bifrontal index	RAVLT_rec	0.482 (0.001)
		FPT	-0.394 (0.007)
ROCFT_delay3		-0.355 (0.018)	
RAVLT_A4		-0.336 (0.024)	

MS course	MRI parameter	CF test	r(p)
		LFT_A	-0.325 (0.029)
		DSB	-0.318 (0.033)
		ROCFT_delay30	-0.318 (0.038)
		LFT_D	-0.300 (0.045)
		CogET	-0.307 (0.046)
	Index of <i>corpus callosum</i>	**	**

* correlation coefficient (p value); ** - there were no significant correlations at all.

Table 26.1. Correlation of MRI lesions number with CF in RRMS and SPMS groups**

Lesion no→	RRMS			SPMS		
	<=8 (n=19)	>8 (n=24)	p value	<=8 (n=10)	>8 (n=35)	p value
DSST	50.37 ± 12.59	40.83 ± 12.98	0.016*	23.30 ± 10.65	23.43 ± 14.27	0.799
TMTA	39.84 ± 13.01	57.17 ± 30.34	0.004*	74.80 ± 23.39	106.06 ± 96.61	0.581
TMTB	95.42 ± 38.77	128.88 ± 51.57	0.022*	177.30 ± 52.46	277.37 ± 216.13	0.352
RAVLT_A3	12.00 ± 1.94	10.79 ± 1.74	0.036*	8.80 ± 2.74	8.34 ± 2.61	0.545

* - statistically significant difference at level 0.05; ** - presented only those CF tests with respect to which significant differences were observed.

3.5 Cognitive tests and MRI parameters mostly reflecting different MS courses

From the previous analysis it is seen that RRMS and SPMS groups differed considering CF and MRI linear markers. We decided to find out those CF tests and MRI linear parameters which are mostly suitable to discriminate between RRMS and SPMS. Additionally we aimed to provide practical recommendations based on mathematical models which could be helpful in differentiation of MS courses (more detailed version of these recommendations is presented in the thesis).

For each CF test and MRI marker we have evaluated area under receiver operator curve characterizing its ability to “differentiate” RRMS and SPMS (tables 27, 28).

Table 27. Discriminative characteristics of CF tests*

	AUC (Stand. dev.)	p value	95 % CI for AUC	Direction**
RAVLT_A4	0.884 (0.035)	<0.001	(0.815;0.954)	-
DSST	0.873 (0.038)	<0.001	(0.799;0.947)	-
RAVLT_A5	0.855 (0.041)	<0.001	(0.775;0.936)	-
TMA	0.816 (0.045)	<0.001	(0.728;0.905)	+
TMB	0.814 (0.045)	<0.001	(0.725;0.903)	+
RAVLT_A7	0.808 (0.046)	<0.001	(0.718;0.898)	-
RAVLT_A3	0.807 (0.045)	<0.001	(0.718;0.897)	-
Story	0.793 (0.049)	<0.001	(0.696;0.890)	-
RAVLT_A2	0.774 (0.050)	<0.001	(0.676;0.872)	-
ROCFT_delay30	0.773 (0.050)	<0.001	(0.674;0.871)	-
ROCFT_delay3	0.764 (0.051)	<0.001	(0.663;0.865)	-
RAVLT_A6	0.756 (0.052)	<0.001	(0.655;0.858)	-

CaTHT	0.757 (0.052)	<0.001	(0.656;0.858)	-
RAVLT_B1	0.753 (0.051)	<0.001	(0.653;0.854)	-
RAVLT_rec	0.746 (0.051)	<0.001	(0.645;0.847)	+
FPT	0.737 (0.053)	<0.001	(0.635;0.840)	-
LFT_S	0.709 (0.055)	0.001	(0.600;0.817)	-
RAVLT_A1	0.676 (0.057)	0.004	(0.564;0.788)	-
LFT_D	0.662 (0.058)	0.009	(0.549;0.775)	-
WPA_2	0.660 (0.058)	0.010	(0.546;0.774)	-
Cog_ET	0.646 (0.060)	0.020	(0.529;0.763)	-
DSB	0.639 (0.059)	0.025	(0.524;0.755)	-
LFT_A	0.636 (0.059)	0.028	(0.521;0.751)	-
WPA_1	0.635 (0.060)	0.029	(0.518;0.752)	-
ROCFT_copy	0.635 (0.060)	0.030	(0.518;0.751)	-
DSF	0.542 (0.062)	0.499	(0.421;0.663)	-

* - for each parameter there is provided AUC showing its ability to differentiate between MS courses; p value indicates whether AUC significantly differs from 0.5; variables are sorted by AUC in descending order; ** - „+“ means that higher values of variable indicate presence of SPMS whereas „-“ means that smaller values of variable indicate presence of SPMS.

Table 28. Discriminative characteristics of MRI parameters*

MRI parameter	AUC (Stand. Dev)	p value	95 % PI	Direction**
Bicaudatus index	0.864 (0.038)	<0.001	(0.789;0.938)	+
The width of third ventricle	0.846 (0.042)	<0.001	(0.764;0.928)	+
Huckman index	0.802 (0.047)	<0.001	(0.709;0.894)	+
Index of Frontal atrophy	0.778 (0.050)	<0.001	(0.681;0.876)	+
Evans index	0.737 (0.053)	<0.001	(0.634;0.841)	+
Index of <i>corpus callosum</i>	0.747 (0.101)	0.030	(0.639;0.855)	-
Bifrontal index	0.514 (0.062)	0.815	(0.392;0.637)	+

* - for each parameter there is provided AUC showing its ability to differentiate between MS courses; p value indicates whether AUC significantly differs from 0.5; variables are sorted by AUC in descending order; ** - „+“ means that higher values of variable indicate presence of SPMS whereas „-“ means that smaller values of variable indicate presence of SPMS.

Between cognitive tests the best predictive ability was demonstrated by RAVLT4 (AUC=0.884; p<0.001, figure 11) and DSST (AUC=0.873; p<0.001) whereas between linear MRI markers the most informative was bicaudatus index (AUC=0.864; p<0.001, figure 12) and width of third ventricle (AUC=0.846; p<0.001). For these markers we provide threshold values, what could be useful as supportive tools to differentiate RRMS and SPMS (table 29).

Figure 11. ROC curve characterizing discriminative capability of RAVLT_A4

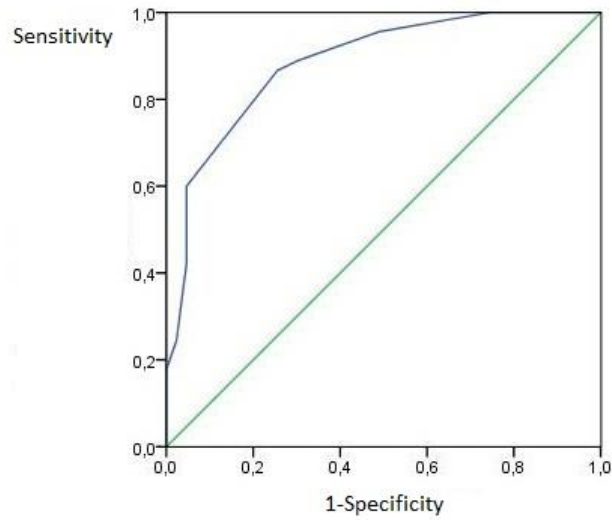


Figure 12. ROC curve characterizing discriminative capability of bicaudatus index

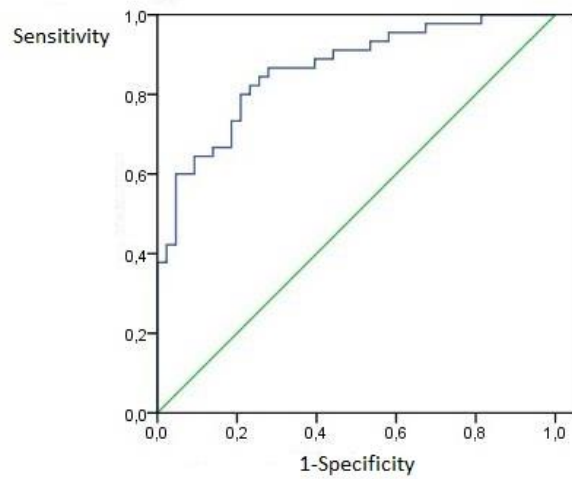


Table 29. Threshold values and characteristics of classification for best characterizing markers

Parameter	Threshold value	Sensitivity	Specificity	Accuracy*	Youden's index
RAVLT_A4	10.000	86.7%	74.4%	80.7%	0.611
DSST	29.000	73.3%	93.0%	83.0%	0.664
Bicaudatus index	0.137	80.0%	79.1%	79.5%	0.591
The width of third ventricle	5.400	91.1%	72.1%	81.8%	0.632

* - overall classification accuracy; reported threshold values as well as classification characteristics correspond to maximal Youden's index provided along in the last column.

4 CONCLUSIONS

1. The impairment of cognitive functions is much more expressed in multiple sclerosis patients as compared to healthy subjects. Cognitive functions in multiple sclerosis are mostly affected by demographic factors: age, education, occupation, multiple sclerosis family history and gender.
2. Cognitive functions of multiple sclerosis patients are negatively affected by objective depression and disease course; however there is no relationship with objective fatigue or objective anxiety. Cognitive functions in healthy subjects are influenced by fatigue. Only attention and frontal functions are linked to depression.
3. Subjective memory complaints and subjective fatigue in multiple sclerosis patients do not correlate with cognitive functions however they do correlate with objective fatigue. Self-reported memory impairment worsens with the progression of disease. Subjective memory complaints of healthy people are not related to cognitive functions, objective fatigue and depression and are exaggerated as compared to multiple sclerosis patients. Fatigue complaints of healthy subjects are related to cognitive functions.
4. Cognitive dysfunction and brain atrophy reflected by MRI linear parameters are more expressed in secondary progressive MS as compared to relapsing remitting MS. Results of cognitive functions tests do correlate with MRI linear markers in both relapsing remitting and secondary progressive multiple sclerosis. Number of lesions is related to cognitive functions in relapsing remitting multiple sclerosis in the beginning of the disease, when the brain atrophy is less expressed.
5. MRI linear measurements as bicaudatus ratio and width of the third ventricle demonstrate best discriminating ability to distinguish between relapsing remitting and secondary progressive multiple sclerosis. Cognitive tests reflecting verbal learning and memory (Rey Auditory Verbal Learning Test), speed of psychomotor reactions and attention (Digit Symbol Substitution Test) are mostly suitable to differentiate between relapsing remitting and secondary progressive multiple sclerosis.

LIST OF PUBLICATIONS ON THE TOPIC OF THE DISSERTATION

1. Kizlaitienė R., Budrys V., Kaubrys G. Nusiskindimų atmintimi ir nuovargiu ryšys su objektyviomis kognityvinėmis funkcijomis, nuovargiu ir depresija, sergant išsėtine skleroze. *Neurologijos seminarai* 2012; 16(52):128-142.
2. Kizlaitienė R., Budrys V., Kaubrys G., Aleknaitė L. Kognityvinių funkcijų sutrikimai, sergant recidyvuojančia remituojančia ir antrine progresuojančia išsėtine skleroze, ir jų ryšys su MRT pakitimais. *Neurologijos seminarai* 2011; 15(50):266-283.
3. Kizlaitienė R., Budrys V., Kaubrys G., Danilevičiūtė V. Kognityviniai, afektiniai ir psichoziniai sutrikimai sergant išsėtine skleroze. *Neurologijos seminarai* 2008; 12(38):189-198.
4. Kizlaitienė R., Budrys V., Kaubrys G., Budrys T. Kognityvinių funkcijų sutrikimai sergant išsėtine skleroze ir jų ryšys su pakitimais galvos smegenų magnetinio rezonanso tomografijos tyrime: žvalgomieji tyrimai ir literatūros apžvalga. *Neurologijos seminarai* 2008; 13(41):143-155.

REPORTS ON THE TOPIC OF THE DISSERTATION IN INTERNATIONAL CONFERENCES

1. Kizlaitienė R., Budrys V. Multiple sclerosis: changing concept of isolated physical to contiguous cognitive disability. Evolutionary medicine: new solutions for the old problems. Vilnius, Lithuania, Jun 12- 15, 2012.
2. Kizlaitienė R. Nugaros smegenų MRT svarba diferencijuojant išsėtinę sklerozę. Tarptautinė konferencija. Išsėtinės sklerozės klinikinė bei radiologinė diferencinė diagnostika: teorija ir praktika. Kovo 23 d., 2012, Kaunas, Lietuva.
3. Kizlaitiene R., Budrys V., Kaubrys G., Liutkiene J., Petrauskiene D., Kizlaitis RJ. Long-term immunomodulating treatment in relapsing remitting Multiple Sclerosis: how to reduce the number of drop-out patients. XIX World congress of Neurology. Bangkok, Thailand, October 24- 30, 2009.
4. Kizlaitiene R, Budrys V, Kaubrys G, Arefjev P, Budrys T, Puskova I, Dementaviciene J. Correlation of cognitive dysfunction and MRI findings in multiple sclerosis. 6th Baltic Congress of Neurology, Vilnius, Lithuania, May 13-16, 2009.
5. Kizlaitene R. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis: natural history, pathophysiology and management. 5th Baltic Congress of Neurology, June 1-3, 2006, Riga, Latvia.
6. Kizlaitienė R. Kognityvinės funkcijos sergant išsėtine skleroze. Mokslinė praktinė konferencija. Aktualūs išsėtinės sklerozės klausimai, Gegužės 18, 2006, Kaunas, Lietuva.

BRIEF INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

Education

2008–2012 PhD studies at Vilnius University Faculty of Medicine, Neurology and Neurosurgery Clinic.

1996–1999 Neurology residentship in Vilnius University Hospital Santariškių klinikos.

1994–1996 Therapy residentship in Vilnius University Hospital Santariškių klinikos.

1993–1994 Primary residentship in Vilnius University Hospital.

1986–1993 Medicine studies at Vilnius University Faculty of Medicine.

Postdoctoral training:

2010 Multiple sclerosis in Sheba Medical Centre, Tel Hashomer, Izrael.

2008 Neurology in H. Heine University, Dusseldorf, Germany.

2004 Neurology, multiple sclerosis in Cornell University, Presbyterian hospital, NY, USA.

2002 Salzburg Cornell Seminars, Salzburg, Austria.

Work experience

Since 1999 Neurologist in Vilnius University Hospital Santariškių klinikos.

1999- 2008 Clinical physiologist in Vilnius University Hospital Santariškių klinikos.

RESUME IN LITHUANIAN

KOGNITYVINIŲ FUNKCIJŲ SUTRIKIMAI SERGANT IŠSĖTINE SKLEROZE, JŲ RYŠYS SU DEMOGRAFINIAIS KLINIKINIAIS RODIKLIAIS IR PAKITIMAIS MAGNETINIO REZONANSO TOMOGRAFIJOS TYRIME

Ižanga

Išsėtinė sklerozė (IS) – demielinizuojanti uždegiminė neurologinė liga, kylanti dažniausiai jauniems žmonėms. Susirgus anksti liga prasideda recidyvuojančiais remituojančiais simptomais, sergant ilgiau nuolatinės negalios simptomai pamažu progresuoja. Negalia labai veikia žmogaus gebėjimą dirbti, bendrauti, žymiai pablogina gyvenimo kokybę. Nustatyta, kad ligoniui svarbi ne tik IS fizinė negalia, kelianti socialinių ir asmeninių ryšių problemas. Ne mažiau svarbi ir kognityvinė negalia, kuri reiškiasi kognityvinių funkcijų sutrikimu (KFS). KFS stebimas daugiau nei pusei IS sergančiųjų, prasideda labai anksti, pačioje ligos pradžioje ir ilgai progresuoja. Net esant stabiliai fizinei negaliai, progresuojantys KFS rodo, kad ligos eiga nėra stabili ir kad bendra ligonio būklė blogėja. Būtent tai daugiausia lemia ligonio negebėjimą prisitaikyti prie socialinės aplinkos, pasikeitusių ir su liga susijusių aplinkybių darbe ir namuose. Todėl natūralu, kad ieškoma kuo detalesnių, specifiskesnių ir jautresnių klinikinių ir paraklinikinių ligos raiškos, diagnozavimo, įvertinimo ir stebėjimo būdų.

Ligonio KFS įvertinimas yra ne mažiau svarbus nei fizinės negalios. Kognityviniai sutrikimai gali reikštis sergant įvairios eigos IS ir bet kurioje ligos stadijoje. Svarbu nustatyti, kurie kognityvinių funkcijų (KF) parametrai labiausiai nukenčia sergant IS. Nors KFS simptomai ir jų stiprumas gali būti labai įvairūs, dažniausiai nukenčia išmokimas, atmintis, dėmesys, informacijos apdorojimo greitis, vizualiniai konstrukciniai gebėjimai ir valdomosios funkcijos. Nors KF tyrimai plačiai rekomenduojami klinikiniuose tyrimuose ligos sunkumui ir dinamikai vertinti, klinikinėje praktikoje KF tyrimas taikomas nepagrįstai retai. Norint KFS objektyvizuoti, labai svarbu sukurti IS kognityviniam profiliui specifiskai jautresnius kognityvinius testus ir jų rinkinius, atrinkti kognityvinius testus, kurie papildomai padėtų įvertinti IS eigą. Be to, labai svarbu įvertinti paties IS sergančio ligonio požiūrį į atminties problemas, lygiagrečiai IS dažnai esamas gretutines (komorbidines) būkles (nuovargį, depresiją) ir nustatyti, kaip nusiskundimai atmintimi, nuovargiu ir nuotaikos sutrikimu atspindi objektyvius rodiklius. Aktualu įvardinti galimus KF ryšius su epidemiologiniais ir klinikiniais ligos rodikliais, fizinės negalios laipsniu.

Norint įvertinti priežastis, dėl kurių KFS galimai progresuoja, svarbu įvertinti galimas KF sąsajas su klinikiniais ar paraklinikiniais rodikliais. Vienas svarbiausių IS diagnostikai taikomų

metodų yra magnetinio rezonanso tomografijos (MRT) tyrimas, kuriuo nustatomas demielinizuojančių židinių skaičius, išsidėstymas ir įvertinama smegenų atrofija. Nurodoma, kad KFS, panašiai kaip ir fizinę negalią, lemia pakitimai, kuriuos galima objektyvizuoti MRT tyrimu. Todėl labai svarbu įvardinti, kurie radiologiniai žymenys galėtų būti labiausiai lemiantys KF pokyčius ir labiausiai padėtų įvardinti skirtumus tarp skirtingos eigos IS.

Lietuvoje apie IS sergančių ligonių kognityvinių funkcijų tyrimus pradėta kalbėti neseniai, o išsamus KF vertinimas neatliktas. KFS diagnostika sergantiesiems IS neurologo praktiniame darbe iki šiol netaikoma. Lietuvos IS sergančių ligonių grupėje nebuvo atlikta ir išsamių tyrimų, kurie įvertintų KFS profilį sergant skirtingos eigos IS, jų ryšį su radiologiniais MRT rodikliais, paaiškintų subjektyvių ir objektyvių atminties, KF ir nuovargio bei depresijos ryšį, palygintų su sveikų asmenų rodikliais. Standartizuotų kognityvines funkcijas įvertinančių testų įdiegimas į neurologo klinikinę praktiką ir nuorodos apie išsėtinei sklerozei būdingų radiologinių MRT žymenų specifiškumą, suteiktų Lietuvos gydytojams galimybę sergantiesiems IS diagnozuoti KFS, vertinti KFS dinamiką, pačios IS progresavimą, papildomai vertinti ir diferencijuoti ligos eigą, skirti efektyvų ligos eigą veikiančių ir simptominių gydymą.

Darbo tikslas

Įvertinti demografinių ir klinikinių ligos rodiklių bei pakitimų magnetinio rezonanso tomografijos tyrime įtaką išsėtinei skleroze sergančių ligonių kognityvinėms funkcijoms.

Darbo uždaviniai

1. Įvertinti KF ryšį su IS demografiniais, klinikiniais rodikliais ir palyginti su sveikų asmenų KF tyrimų rezultatais;
2. Įvertinti sergančiųjų IS depresijos, nerimo ir nuovargio įtaką KF ir palyginti su sveikų asmenų depresijos, nerimo ir nuovargio įtaka KF;
3. Įvertinti sergančiųjų IS nusiskundimų atmintimi ir nuovargiu ryšį su objektyviais nuovargio ir KF testų duomenimis, palyginti su sveikų asmenų skundais atmintimi, nuovargiu ir objektyviais nuovargio bei KF tyrimų rezultatais;
4. Įvertinti KF ryšį su MRT židininiais pakitimais ir linijiniais matmenimis, atspindinčiais galvos smegenų atrofiją. Įvertinti skirtingos eigos IS sergančių asmenų KFS tarpusavio skirtumus ir ryšį su MRT duomenimis;
5. Atrinkti kognityvinius testus ir radiologinius MRT parametrus, kurie geriausiai atspindėtų skirtumus tarp skirtingos eigos IS.

Darbo naujumas

Šiame darbe į išsėtinę sklerozę pažvelgta ne tik kaip į neurologinę ligą, ilgainiui sukeliančią fizinę negalią, bet išsamiai įvertintos ir ligonių kognityvinės funkcijos, jų sutrikimo reikšmė, pobūdis ir stiprumas, įvertinti skirtumai tarp skirtingos eigos IS ir rezultatai palyginti su sveikų asmenų tyrimų duomenimis. Kompleksiškai įvertinta depresijos ir nuovargio įtaka kognityvinių funkcijų pobūdžiui bei nusiskundimų atmintimi ir nuovargiu ryšys su objektyviai nustatomais KF sutrikimais ir objektyviu nuovargiu.

Tokių išsamių išsėtine skleroze sergančių ligonių kognityvinių funkcijų tyrimų, vertinančių subjektyvius ir objektyvius KF sutrikimo veiksnius, literatūroje neaprašoma, o Lietuvoje tokio pobūdžio darbas atliktas pirmą kartą.

Tai pirmas darbas Lietuvoje, nagrinėjantis radiologinių parametrų ryšį su IS kognityvinėmis funkcijomis, kuriame naujai pažvelgta į radiologinių MRT galvos smegenų židinių ir atrofinių pakitimų įtaką IS kognityvinėms funkcijoms. Darbe atrinkti IS KF tyrimui taikomi testai ir MRT linijiniai matmenys, kurie greta klinikinės IS raiškos geriausiai diferencijuoja recidyvuojančios remituojančios (RR) ir antrinės progresuojančios (AP) eigos IS, bei pasiūlytos skaitinės atrinktų parametrų vertės.

Tiriamieji ir tyrimo metodai

Į tyrimą buvo įtraukta 160 asmenų: 1) 120 Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų Nervų ligų skyriuje ir Konsultacijų poliklinikoje tirti ir gydyti vyresni kaip 18 metų amžiaus ligoniai, kuriems išsėtinė sklerozė buvo diagnozuota pagal 2005 metais peržiūrėtus McDonaldo kriterijus ir atitiko peržiūrėtus 2010 metų McDonaldo kriterijus, kuriems ne anksčiau kaip 2 savaitės iki KF ištyrimo buvo atliktas galvos smegenų MRT tyrimas, nesergantys gretutinėmis ligomis ir mažiausiai mėnesį laiko nevartoję KF veikiančių vaistų; 2) 40 sveikų asmenų, nesergančių IS, nervų sistemos, metabolinėmis ar kitomis ligomis, kurie sudarė kontrolinę grupę.

Kiekvienam tiriamajam buvo atliktas neurologinis ištyrimas, įvertinti demografiniai duomenys, IS eigos ir paraklininiai duomenys.

Tiriamieji buvo suskirstyti į šešias grupes: pagal IS eigą – sergantieji recidyvuojančia remituojančia IS (RRIS), antrine progresuojančia IS (APIS), pirmine progresuojančia (PPIS), gerybine IS (GerybIS), progresuojančia recidyvuojančia (PRIS) ir sveikieji (kontrolinė grupė).

Fizinė sergančiojo IS negalia buvo vertinta taikant išplėstinę negalios vertinimo skalę (angl. *Expanded Disability Status Scale*, EDSS). **Subjektyvių nusiskundimų atmintimi ir nuovargiu** vertinimui kiekvienam tiriamajam naudotas vizualinis klausimynas, kuriame 10 balų

skalėje reikėjo pažymėti savo atmintį ir nuovargį. **Depresijos ir nerimo** objektyviam vertinimui naudota ligoninės nerimo ir depresijos skalė, (angl. *Hospital Anxiety and Depression Scale*, HAD). **Nuovargio** objektyviam vertinimui visiems tiramiesiems taikyta nuovargio apibūdinimo skalė (angl. *Fatigue descriptive scale*, FDS, *Fatigue_DS*).

Kognityvinių funkcijų vertinimui buvo atlikta 11 testų. Girdimosios darbinės atminties apimtis ir dėmesys vertintas taikant skaičių eilės testo DST variantus DS-f ir DS-b. Psichomotorinių reakcijų greitis ir dėmesys vertintas taikant skaičių keitimo simboliais testą DSST. Protinis lankstumas ir dėmesio koncentracija buvo vertinama skaičių ir raidžių jungimo testu TMT-A ir TMT-B. Frontalinės, psichomotorinės funkcijos ir dėmesys vertintos taikant penkių taškų testą FPT. Darbinė žodinė atmintis, išmokimo kreivė, uždelstas ir ilgalaikis prisiminimas buvo vertinamas taikant Rey auditorinį žodžių sąrašo išmokimo testą RAVLT. Žodžių atpažinimui ir uždelstam prisiminimui vertinti buvo taikytas RAVLT testo žodžių atpažinimo variantas. Frontalinės funkcijos, kalbos sklandumas ir dėmesys vertinti raidžių (LFT-D, LFT-A, LFT-S) ir kategorijų (CATflT) sklandumo testais. Regimoji konstrukcinė atmintis vertinta taikant Rey-Osterrieth sudėtingos figūros testą ROCFT. Verbalinei loginei atminčiai (trumpalaikiam ir uždelstam prisiminimui) vertinti buvo naudojamas trumpos istorijos atpasakojimo (IST, *Story*) variantas. Verbalinė semantinė atmintis vertina žodžių porų asociacijų testu WPA. Konceptualus sprendimas ir vykdomosios funkcijos vertintos CogET, kognityvinio vertinimo testu Axelrot Miles (angl. *Cognitive Estimation Test Axelrot Miles*).

MRT parametrų tyrimuose buvo vertintas židinių skaičius ir jų išsidėstymas. Lokalios galvos smegenų atrofijos vertinimui matuota 11 MRT linijinių arba tiesinių matmenų ir skaičiuotas jų santykis: trečiojo skilvelio plotis, bikaudalinis santykis, priekinių ragų indeksas, Hukmano indeksas, frontalinės atrofijos indeksas, Evanso santykis ir didžiosios smegenų jungties indeksas.

Rezultatai

Ištirta 160 asmenų nuo 18 iki 65 metų (vidurkis \pm SD – 40,34 \pm 11,10), iš jų 101 moteris ir 59 vyrai. Ištirta 120 Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų Nervų ligų stacionaro arba Konsultacijų poliklinikos pacientų, sergančių IS, kurių amžius buvo nuo 19 iki 64 metų (41,58 \pm 10,75) ir 40 sveikų kontrolinės grupės asmenų, nesergančių IS, centrinės ar periferinėmis nervų sistemos, metabolinėmis ir kitomis reikšmingomis ligomis, jų amžiaus buvo 36,68 \pm 11,38 metų. IS sergančių ligonių grupėje buvo 76 (63,3%) moterys ir 44 (36,7%) vyrai, sveikųjų – 25 (62,5%) moterys ir 15 (37,5%) vyrų. IS sergančių ligonių grupėje 43 ligoniai sirgo RRIS (amžius 33,65 \pm 9,24 metų), 45 ligoniai – APIS (47,82 \pm 7,72 metų), 20 – PPIS (45,05 \pm 8,21

metų), 7 – PRIS (35,86±12,27 metų), 5 ligoniai – GerybIS (amžius 47,60±8,08 metų). Kontrolinės grupės asmenys pagal beveik visus rodiklius skyrėsi nuo IS grupės tiriamųjų. IS sergantys ligoniai dažniausiai buvo vyresni, žemesnio ūgio, mažesnio svorio, turėjo patikimai žemesnį išsilavinimą ir jų užimtumas buvo mažesnis. IS ligonių grupė taip pat buvo netolygi daugelio rodiklių atžvilgiu. APIS sergantys ligoniai buvo vyriausi (47,82±7,72 metų), o RRIS – jauniausi (33,65±9,23 metų). Daugiausia ir dažniausia mokėsi (9,30%) bei dirbo (51,16%) RRIS sergantys ligoniai, tuo tarpu visi sergantieji PRIS turėjo negalią. Taip pat sergantieji PRIS buvo mažiausio išsilavinimo (trukmė 12,43±2,07 metų), o RRIS sergantys ligoniai mokėsi ilgiausiai (14,31±2,67 metų) ir dažniau buvo įgiję aukštąjį mokslą (40,48%). IS paveldimumo anamnezė tarp grupių patikimai nesiskyrė, nors GerybIS sergantys pacientai turėjo daugiausia IS sirgusių giminių (60%). Skirtingų grupių ligonių ligos trukmė patikimai skyrėsi, ji buvo ilgiausia APIS (222,11±91,78 mėn.) ir GerybIS (211,60±66,28 mėn.) sergantiems ligoniams. Bendras ligos paūmėjimų skaičius buvo didžiausias PRIS sergančiųjų grupėje (6,43±3,82). PRIS sergantieji turėjo didžiausią negalią (EDSS 6,57±1,57 balo), GerybIS – mažiausią (EDSS 2,4±1,02 balo). Sergantieji RRIS ligoniai susirgo IS būdami jauniausi (26,11±8,30 metų), o PPIS – vyriausi (37,13±9,20 metų) iš visų IS grupių tiriamųjų.

Radiologinės MRT charakteristikos tarp grupių patikimai nesiskyrė, tačiau stebėta tendencija, kad T1W židinių daugiausia rasta APIS (53,33%) sergančiųjų grupėje ir mažiausia – PPIS (38,89) grupėje, o T2W židinių – daugiausia PRIS, GerybIS ir APIS (atitinkamai 100%, 80% ir 77,78%) grupėse.

Likvoro tyrimas buvo atliktas dviems trečdaliams (61,02%) IS sergančių ligonių. Teigiamos oligokloninės juostos likvore nustatytos 54,8% pacientų, IgG indekso reikšmė buvo padidėjusi (0,95±0,63) visiems IS sergantiems ligoniams be reikšmingo skirtumo tarp įvairios eigos grupių. Sukeltųjų potencialų tyrimas atliktas 78,99% IS sergančių ligonių, neatliktas 21,01% pacientų, daugiausia sergantiems PPIS ir APIS. Pakitimai sukeltųjų potencialų tyrime nustatyti 83,33% pacientų; visiems PRIS sergantiems ligoniams SP buvo patologiniai.

Tyrėme demografinių veiksnių įtaką KF testų rezultatams. Taip pat lyginome IS sergančių ligonių grupių KF testų rezultatus su kontrolinės grupės asmenų kognityvinių testų rezultatais. Visi KF testų rezultatai, išskyrus MMSE testo rezultatus, reikšmingai skyrėsi tarp IS ir kontrolinės grupių. MMSE rezultatas tarp grupių reikšmingai nesiskyrė (kontroliniai 29,73±0,45 vs IS 29,64±1,94, p=0,788), tačiau paneigė demenciją ir lengvą kognityvinį sutrikimą abejose tiriamųjų grupėse. Lygindami skirtingos eigos IS sergančių ligonių KF nustatėme tas pačias tendencijas – dažniausiai radome reikšmingų skirtumų. Tą patį galima pasakyti apie atskirų IS eigos variantų KF palyginimus su kontroline grupe: statistiškai reikšmingo skirtumo nebuvo vos

keliems tiriamiesiems. PRIS sergančiųjų grupė nuo kontrolinės grupės nesiskyrė TMA, TMB ir RAVLT_A1 rezultatais, o GerybIS grupė nuo kontrolinės nesiskyrė RAVLT_B1 rezultatais.

IS sergančiųjų grupėje didelis skaičius KF testų rezultatų koreliavo su amžiumi ir mokymosi trukme, tuo tarpu kontrolinėje grupėje tokių ryškių tendencijų nestebėta. Su amžiumi labiausiai koreliavo žodinį įsiminimą (RAVLT_A3-5) ir psichomotorinių reakcijų greitį bei dėmesį (DSST) vertinantys testai. Su mokymosi trukme labiausiai koreliavo psichomotorinių reakcijų greitį ir dėmesį (DSST), žodinio įsiminimo apimtį (RAVLT_A4-5), ilgalaikį žodinį prisiminimą (RAVLT_A7), konceptualų sprendimą ir valdomąsias funkcijas (CogET) atspindintys testai.

Papildomai IS sergančiųjų grupei apskaičiavome koreliacijas tarp ligos trukmės ir KF testų rezultatų. 46,2% visų KF testų reikšmingai koreliavo su ligos trukme. Labiausiai neigiamai ilgesnė ligos trukmė veikė darbinę žodinę atmintį, išmokimo kreivę, uždelstą prisiminimą (RAVLT_A1, RAVLT_A4, RAVLT_A5, RAVLT_B1) ir psichomotorinių reakcijų greitį (DSST) atspindinčius testus. Analizuodami skirtingos eigos IS grupes pastebėjome kiek mažiau reikšmingų koreliacijų, tačiau nustatyta, kad daugiau nukenčia panašios KF (darbinė žodinė atmintis, išmokimo kreivė, uždelstas ir ilgalaikis žodinis prisiminimas, kalbos sklandumas, vizualinė atmintis) sergant labiau progresuojančios eigos IS, t.y. ilgėjant ligos trukmei, KFS progresuoja.

Lygindami vyrų ir moterų KF testų rezultatus, kontrolinėje grupėje nenustatėme nė vieno statistiškai reikšmingo skirtumo, tuo tarpu IS sergančiųjų grupėje kelių testų rezultatai skyrėsi. IS sergančių vyrų buvo blogesni testų, atspindinčių žodinį įsiminimą, dėmesį, išmokimo kreivę ir ilgalaikį žodinį prisiminimą, rezultatai.

Lygindami skirtingo išsilavinimo asmenų KF rezultatus, kontrolinėje grupėje nustatėme vos kelis reikšmingus skirtumus, rodančius, jog aukštąjį ir nebaigtą aukštąjį išsilavinimą turinčių sveikųjų psichomotorinės reakcijos ir dėmesys (DSST $61,03 \pm 8,50$ vs $51,82 \pm 10,99$, $p=0,008$), frontalinės reakcijos, kalbos sklandumas (LFT_S $14,00 \pm 3,67$ vs $11,73 \pm 2,24$, $p=0,041$) ir vizualinis prisiminimas geresnis negu mažiau išsilavinusių asmenų. Tuo tarpu IS sergančiųjų skirtumai stebėti visuose KF testuose rodė, kad ligonių, kurių išsilavinimas yra aukštasis ir nebaigtas aukštasis, frontalinės funkcijos, psichomotorinių reakcijų greitis, dėmesys, kalbos sklandumas, dėmesio apimtis ir žodinis įsiminimas, atgaminimas ir verbalinė semantinė atmintis yra patikimai geresni.

Lygindami skirtingo užimtumo grupių KF rezultatus, kontrolinėje grupėje stebėjome vos vieną skirtumą – besimokančių kontrolinių asmenų RAVLT_A2 testų rezultatai buvo geresni,

negu dirbančių ($11,80 \pm 1,48$ vs $9,93 \pm 1,78$; $p = 0,005$). Tuo tarpu IS sergančiųjų grupėje buvo tik keli rodikliai, pagal kuriuos besimokantys ir dirbantys ligoniai nebuvo pranašesni už likusius.

IS šeiminio paveldimumo įtaką KF testų rezultatams galėjome tirti tik sergančiųjų grupėje, nes kontrolinėje grupėje buvo vienas tiriamasis, šeimoje turėjęs giminių, sirgusių išsėtine skleroze. Ligoniai, kurių šeimoje buvo IS sergančių giminių, KF testus atliko patikimai blogiau.

Norėdami iširti KF ir nuovargio, depresijos bei nerimo ryšį taikėme specialią schemą. Kiekvienam KF charakterizuojančiam testui konstravome tiesinės regresijos modelį, kuriame priklausomu kintamuoju laikytas KF testo rezultatas, o nepriklausomais – Fatigue_DS, HAD_D, HAD_N, amžius, EDSS, ligos trukmė, ligos eiga (RRIS ar APIS), lytis. IS sergančiųjų grupėje nė vieno KF testo rezultatai nebuvo susiję su objektyviu nuovargiu ar nerimu, tačiau buvo nemažai rodiklių, kurie priklausė nuo depresijos sunkumo. Sveikų asmenų grupėje dominuojantis veiksnys, susijęs su KF, yra nuovargis, o IS sergančiųjų grupėje – depresijos išreikštumas.

Norėdami įvertinti ryšį tarp subjektyvių nusiskundimų atmintimi ir nuovargiu bei objektyvių KF testų rezultatų, konstravome tiesinės regresijos modelius, kuriuose priklausomu kintamuoju ėmėme KF charakterizuojančio testo reikšmes, o nepriklausomais – subjektyvius nusiskundimus atmintimi, subjektyvius nusiskundimus nuovargiu, amžių, EDSS, ligos trukmę, ligos eigą, lytį. Tokie kintamieji kaip amžius, ligos eiga ar ligos sunkumą charakterizuojantis EDSS, įtraukti norint išvengti jų galimos įtakos ir gauti objektyvesnį vaizdą. Naudotas žingsninis (*forward*) kintamųjų atrankos metodas. IS sergančiųjų grupėje KF testų rezultatai nebuvo susiję nei su skundais nuovargiu, nei skundais atmintimi. Tuo tarpu kontrolinėje grupėje kelių testų rezultatai buvo susiję su pacientų skundais nuovargiu: RAVLT_A6, RAVLT_A3, ROCFT_delsimo3. Kontrolinėje grupėje labiau skundėsi nuovargiu, testus atliko blogiau, tuo tarpu labiau besiskundžiantys atmintimi testus atliko geriau.

Tirdami subjektyvių nusiskundimų atmintimi ir nuovargiu ryšį su objektyviai nustatytais nuovargiu, depresija ir nerimu, skaičiavome dalinės koreliacijos koeficientus tarp šių rodiklių, atmesdami galimą amžiaus, lyties, ligos trukmės, eigos ir EDSS įtaką. IS sergančiųjų grupėje subjektyvūs skundai nuovargiu reikšmingai koreliavo su objektyviu nuovargio vertinimu (Fatigue_DS; $r=0,447$, $p<0,001$). Kontrolinėje grupėje nė vienos reikšmingos koreliacijos nenustatyta.

Apskaičiavę dalinės koreliacijos koeficientą tarp subjektyvių nusiskundimų atmintimi ir subjektyvių nusiskundimų nuovargiu IS sergančiųjų grupėje nustatėme, kad jis reikšmingai nesiskyrė nuo nulio ($r=0,092$, $p=0,407$), tuo tarpu kontrolinėje grupėje jis buvo reikšmingas ir neigiamas ($r=-0,497$, $p=0,002$). Šie radiniai leidžia teigti, kad sveikieji, kurie labiau skundžiasi

nuovargiu, mažiau linkę skųstis atmintimi, o tie, kurie labiau skundžiasi atmintimi, mažiau linkę skųstis nuovargiu.

Palyginę kontrolinę ir IS sergančiųjų grupes pagal subjektyvius nusiskundimus nuovargiu ir atmintimi bei objektyvius nuovargio, depresijos ir nerimo rodiklius nustatėme, kad objektyvūs depresijos, nerimo ir nuovargio rodikliai buvo didesni IS sergančiųjų grupėje, tuo tarpu subjektyvūs skundai atmintimi buvo labiau išreikšti kontrolinėje grupėje

Atskirai palyginę kiekvieną sergančiųjų IS grupę tarpusavyje ir su kontroline gavome, kad RRIS sergantys ligoniai subjektyviais skundais ne visada skyrėsi nuo kontrolinių asmenų ir nesiskyrė nuo APIS sergančiųjų ligonių. Svarbu pažymėti, kad subjektyvių skundų atmintimi mažėjo sunkėjant IS eigai, kas dar labiau patvirtina prielaidą, kad ligai progresuojant mažėja pacientų gebėjimas vertinti savo atmintį.

Vertindami radiologines MRT charakteristikas, nustatėme tendenciją, kad APIS sergantiems ligoniams MRT židinių rasta daugiau negu sergantiejiems RRIS. MRT T1W režime 3 ir daugiau židinių turėjo atitinkamai 24 (53,3%) APIS ir 16 (39,0%) RRIS sergančiųjų ligonių. T2W režime 9 ir daugiau židinių turėjo 35 (77,8%) APIS ir 24 (55,8%) RRIS sergantys ligoniai.

Lyginome sergančiųjų RRIS ir APIS grupes pagal kognityvinių testų rezultatus ir MRT rodiklius. APIS sergančiųjų grupėje buvo labiau išreikšta MRT galvos smegenų atrofija, kurią atspindėjo frontalinės atrofijos indeksas, Evanso santykis, Hukmano indeksas, bikaudalinis santykis, trečiojo skilvelio plotis ir didžiosios smegenų jungties indeksas. Šis skirtumas tarp grupių išliko ir įvertinus amžiaus įtaką. Kognityvinių funkcijų tyrime APIS ir RRIS grupės reikšmingai skyrėsi atliekant DSB, DSST, TMTB, FPT, ROCFT po 3 ir 30 minučių testus, LFT, CATfit, IST, RAVLT testo užduotis ir WPA testus. Įvertinus amžiaus (tuo pačiu ir kitų reikšmingai su amžiumi koreliavusių veiksnių) įtaką, TMTB ir FPT testų reikšmės buvo blogesnės APIS sergantiems pacientams. RAVLT teste žodžių atpažinimo klaidų daugiau darė APIS sergantieji (RRIS $1,88 \pm 2,04$ vs APIS $5,49 \pm ,47$; $p_1=0,001$, $p_2=0,086$).

Tirdami KF ryšį su MRT rodikliais apskaičiavome koreliacijos koeficientus tarp KF ir MRT kiekvienoje IS sergančiųjų grupėje. Nustatėme, kad kiekvienas MRT atrofiją atspindintis rodiklis reikšmingai koreliavo su nedideliu KF testų skaičiumi, daugiausia atspindinčių frontales funkcijas, žodinių isiminimą ir atmintį, dėmesį, psichomotorinių reakcijų greitį ir regimąją atmintį (CogET, RAVLT, DSST, TMB, ROCTFT), todėl ryšys tarp MRT atrofijos linijinių matmenų ir KF sergant RRIS ir APIS neabejotinai egzistuoja.

Apskaičiavę koreliacijas tarp MRT židinių skaičiaus ir KF testų rezultatų bei palyginę skirtingą židinių skaičių turinčių ligonių rezultatus pastebėjome pavienius skirtumus tik RRIS sergančiųjų grupėje.

Tirdami ryšius tarp KF, IS eigos ir MRT parametrų suformulavome du tikslus: 1) atrinkti parametrus, geriausiai diferencijuojančius IS eigą (RRIS ir APIS), 2) pasiūlyti skaitines atrinktų parametrų vertes, kurios galėtų būti taikomos klinikinėje praktikoje kaip pagalbinė priemonė IS eigai diferencijuoti. Kiekvienam KF testui ir MRT žymeniui nubraižėme ROC kreivę, charakterizuojančią jo gebėjimą „atskirti“ APIS ir RRIS, ir apskaičiavome plotą po ja. Gauti rezultatai parodė, kad iš KF testų IS eigą geriausiai diferencijavo RAVLT_A4 ir DSST testai, o iš MRT rodiklių – trečiojo skilvelio plotis ir bikaudalinis santykis. Šiems rodikliams pateikėme slenkstines vertes, kurios galėtų būti naudojamos kaip pagalbinė priemonė RRIS ir APIS diferencijuoti, ir pasiūlėme algoritmą jų taikymui. Naudodami kelis gerai atskiriančius rodiklius sukonstravome matematinį modelį, kuris duoda geresnį, nei pavieniai atskiri rodikliai, klasifikavimo tikslumą ir antrinei progresuojančiai IS eigai diferencijuoti sukūrėme modelį, naudojantį RAVLT_A4 ir Hukmano indeksą.

Išvados

1. Išsėtine skleroze sergančių ligonių kognityvinės funkcijos blogesnės nei sveikų asmenų. Sergančiųjų išsėtine skleroze kognityvinėms funkcijoms žymiai didesnę įtaką negu sveikųjų turi demografiniai veiksniai – amžius, mokymosi trukmė, išsilavinimas, užimtumas, išsėtinės sklerozės anamnezė ir lytis.
2. Išsėtine skleroze sergančiųjų kognityvinės funkcijos priklauso nuo išsėtinės sklerozės eigos, susijusios su objektyviai nustatoma depresija (ji blogina kognityvinių funkcijų rezultatus), bet nesusijusios su nuovargiu ir nerimu. Sveikųjų kognityvinėms funkcijoms labiau daro įtaką objektyvus nuovargis, tik dėmesiui ir frontalinėms funkcijoms – depresija.
3. Išsėtine skleroze sergančiųjų subjektyvūs skundai atmintimi ir nuovargiu neturi ryšio su kognityvinėmis funkcijomis, tačiau priklauso nuo objektyvaus nuovargio. Progresuojant ligai mažėja subjektyvių nusiskundimų atmintimi. Sveikųjų nusiskundimai atmintimi perdėtai didesni negu sergančiųjų išsėtine skleroze, nesusiję su kognityvinėmis funkcijomis, objektyviu nuovargiu ir depresija. Sveikųjų nusiskundimai nuovargiu turi ryšį su jų kognityvinėmis funkcijomis.
4. Išsėtine skleroze sergančių ligonių kognityvinių funkcijų sutrikimai ir galvos smegenų atrofija, kurią atspindi linijiniai MRT matmenys, labiau išreikšti sergant antrinės progresuojančios negu recidyvuojančios remituojančios eigos išsėtine skleroze. Kognityvinių funkcijų rezultatai su MRT linijiniais rodikliais koreliuoja recidyvuojančios

remituojančios ir antrinės progresuojančios eigos išsėtine skleroze sergančiųjų grupėse. MRT židinių skaičiaus įtaka kognityvinių funkcijų testų rezultatams labiau atspindi išsėtinės sklerozės pradžioje, recidyvuojančios remituojančios eigos metu, kai galvos smegenų atrofija dar nėra išreikšta.

5. Sergančiuosius recidyvuojančios remituojančios ir antrinės progresuojančios eigos išsėtine skleroze labiausiai padeda atskirti galvos smegenų atrofiją apibūdinantis MRT radiologinis bikaudalinio santykio rodiklis ir trečiojo skilvelio plotis. Recidyvuojančią remituojančią ir antrinę progresuojančią išsėtinės sklerozės eigą geriausiai gali padėti diferencijuoti kognityviniai testai, vertinantys darbinę žodinę atmintį ir išmokimo kreivę (Rey klausomojo žodžių sąrašo išmokimo testas) bei psichomotorinių reakcijų greitį ir dėmesį (skaičių keitimo simboliais testas).

Trumpa informacija apie disertantę

Išsilavinimas

2008–2012 Doktorantūros studijos Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Neurologijos ir neurochirurgijos klinikoje.

1996–1999 Nervų ligų rezidentūra Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikose.

1994–1996 Vidaus ligų rezidentūra Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikose.

1993–1994 Pirminė rezidentūra Vilniaus universiteto ligoninėje.

1986–1993 Medicinos studijos Vilniaus universiteto Medicinos fakultete.

Podiplominės studijos:

2010 Išsėtinė sklerozė, Sheba Medicinos centras, Tel Hashomer, Izraelis.

2008 Neurologija, H. Heine universitetas, Diuseldorfas, Vokietija.

2004 Neurologija, išsėtinė sklerozė, Cornelio universitetas, Presbyterian ligoninė, Niujorkas, JAV.

2002 Salzburgo Cornelio seminarai, Salzburgas, Austria.

Darbo patirtis

Nuo 1999 Gydytoja neurologė Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikose.

1999–2008 Gydytoja klinikinė fiziologė Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikose.

Padėka

Profesoriui Valmantui Budriui - už visapusišką profesinę, mokslinę ir moralinę paramą rengiant šį mokslinį darbą.

Prof. Gintarui Ferdinandui Kaubriui - už konsultavimą, pastabas.

Gydytojams neurologams ir radiologams – už pagalbą atliekant tyrimus.

Šeimos nariams – vyrui Romualdai Jonai ir sūnui Kasparui - už kantrybę, šilumą ir palaikymą.

Ligoniams ir sveikiems tiriamiesiems, be kurių šis darbas nebūtų atliktas.