

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

Mokslinis konsultantas:

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

NUOŠIRDŽIAI DĖKOJU

Moksliniam vadovui profesoriui Valmantui Budriui už perduotas žinias ir skirtą laiką, vertingas mintis ir patarimus, už sudarytą galimybę domėtis išsėtine skleroze, pasitikėjimą ir palaikymą.

Moksliniam konsultantui profesoriui Gintarui Kaubriui už mokslines konsultacijas ir pagalbą.

Tarybos disertacijai ginti nariams ir oponentams, įvertinusiems šį darbą.

Dr. Viktorui Skorniakovui už pagalbą apdorojant statistinius tyrimo duomenis.
Lietuvių kalbos redaktorei dr. Miglei Klimantavičienei.

Vyrui Romualdai Jonui už įdiegtą e-ligos istoriją, palaikymą ir buvimą kartu.

Sūnui Kasparui Jonui už gerumą.

Mamai ir tėtei už rūpestį.

Kolegėms gydytojoms neurologėms už darbą gydant ir tiriant išsėtinės sklerozės ligonius: Loretai Leščinskienei, Justinai Liutkienei, Bronei Eriksonienei, Ievai Sereikei, Aušrai Klimašauskeinei, Ingai Maciulevičienei.

Nervų ligų skyriaus vedėjui gydytojui Vigintui Kleziui už sudarytas sąlygas išsėtinės sklerozės ligonių ištyrimui ir gydymui.

Docentei Jūratei Dementavičienei už patarimus vertinant radiologinius vaizdus ir gydytojams radiologams už atliktus magnetinio rezonanso tomografijos tyrimus.

Išsėtinės sklerozės kabineto seselei Linai Taškūnienei ir Neurologijos centro seselėms už nuoširdų ir kruopštų darbą su išsėtinės sklerozės ligoniais.

Kolegoms gydytojams neurologams, rezidentams ir slaugytojoms už pasitikėjimą ir bendrą darbą.

Brangiems savo draugams ir gydytojams už nuoširdumą, pagalbą, išmintį ir tikėjimą.

TURINYS

SANTRUMPOS	6
1. ĮVADAS	8
1.1. Tiriamoji problema	8
1.2. Darbo aktualumas	9
2. GINAMIEJI TEIGINIAI, DARBO TIKSLAS IR UŽDAVINIAI	10
2.1. Ginamieji teiginiai	10
2.2. Darbo tikslas	10
2.3. Darbo uždaviniai	10
2.4. Darbo mokslinis naujumas	11
2.5. Darbo originalumas ir praktinė reikšmė	11
3. LITERATŪROS APŽVALGA	12
3.1. Išsėtinės sklerozės epidemiologija, etiologija, patofiziologija, patologija, klinika ir diagnostika	12
3.2. Sergančiųjų išsėtinė skleroze gretutinės (komorbidinės) būklės	23
3.3. Sergančiųjų išsėtinė skleroze nusiskundimai nuovargiu ir atmintimi	28
3.4. Sergančiųjų išsėtinė skleroze kognityviniai sutrikimai	30
3.5. Sergančiųjų išsėtinė skleroze kognityvinių funkcijų vertinimas	39
3.6. Kognityvinių funkcijų sutrikimų ryšys su pakitimais MRT tyrime	42
3.7. Naujų vizualinių metodų reikšmė kognityvinių funkcijų sutrikimų nustatyme	49
3.8. Sergančiųjų išsėtinė skleroze kognityvinių sutrikimų gydymo principai	50
4. DARBO METODAI	51
4.1. Tiriamųjų atranka, grupių sudarymas, įtraukimo ir neįtraukimo į grupes kriterijai	52
4.2. Tyrimo metodai	54
4.2.1. Bendras klinikinis ir neurologinis ištyrimas	54
4.2.2. Kognityvinių funkcijų ištyrimas	54
4.2.3. MRT parametrų tyrimai	58
4.2.4. Statistiniai metodai	61
5. TYRIMŲ REZULTATAI	61
5.1. Demografinės ir kognityvinės tiriamųjų charakteristikos	61

5.2.	IS sergančiųjų ir kontrolinės grupės tiriamųjų objektyvių nuovargio, depresijos ir nerimo rodiklių ryšys su kognityvinėmis funkcijomis	82
5.3.	Subjektyvūs nusiskundimai atmintimi ir nuovargiu, jų ryšys su KF ir objektyviais depresijos, nerimo, nuovargio rodikliais	85
5.4.	Kognityvinių funkcijų ryšys su MRT židininiais pakitimais ir linijiniais atrofijos matmenimis sergant IS	90
5.5.	Kognityviniai testai ir MRT parametrai, geriausiai atspindintys IS eigą	94
6.	REZULTATŲ APTARIMAS	100
7.	IŠVADOS	119
8.	PRAKTINIAI PASIŪLYMAI IR REKOMENDACIJOS	120
9.	LITERATŪROS SĄRAŠAS	121
10.	DISERTACIJOS TEMA PASKELBŲ DARBŲ SĄRAŠAS, KONFERENCIJOS, STRAIPSNIAI KITOMIS TEMOMIS, TEZĖS	141
11.	PRIEDAI	148

SANTRUMPOS

APIS	antrinė progresuojanti išsėtinė sklerozė
CATfit	<i>Category fluency Test</i> , kategorijų sklandumo testas
CogET	<i>Cognitive Estimation Test</i> , kognityvinio vertinimo testas Axelrot Miles;
DSST	<i>Digit Symbol Substitution Test</i> , skaičių keitimo simboliais testas
DST	<i>Digit Span Test</i> , skaičių eilės testas variantai, DS-f ir DS-b
EDSS	<i>Expanded Disability Status Scale</i> , išplėstinė negalios vertinimo skalė
FDS	<i>Fatigue Descriptive Scale</i> , nuovargio apibūdinimo skalė
FPT	<i>Five Point Test</i> , penkių taškų testas
GeryBIS	gerybinė išsėtinė sklerozė
HADS	<i>Hospital Anxiety and Depression Scale</i> , ligoninės depresijos ir nerimo skalė
IS	išsėtinė sklerozė
ISN	išsėtinės sklerozės nuovargis
KD	kognityvinė disfunkcija
KF	kognityvinės funkcijos
KFS	kognityvinių funkcijų sutrikimai
KIS	kliniškai izoliuotas sindromas
KONTR	kontrolinė grupė
LEM	ligos eigą modifikuojantis (gydymas)
LFT-D,LFT-A,LFT-S	<i>Letter Fluency Test_ DAS</i> , raidžių sklandumo testas
MRT	magnetinio rezonanso tomografija
NABM	normaliai atrodanti baltoji medžiaga
NAPM	normaliai atrodanti pilkoji medžiaga
Nusisk_Atm	subjektyvūs nusiskundimai atmintimi
Nusisk_Nuov	subjektyvūs nusiskundimai nuovargiu
PPIS	pirminė progresuojanti išsėtinė sklerozė
PRIS	progresuojanti recidyvuojanti išsėtinė sklerozė
RAVLT	<i>Rey Auditory Verbal Learning Test</i> , Rey klausomojo

	žodžių sąrašo išmokimo testas
RAVLT_atp	RAVLT testo žodžių atpažinimo variantas
ROCFT	<i>Rey-Osterrieth Complex Figure Test</i> , Rey-Osterrieth sudėtingos figūros testas
RRIS	recidyvuojanti remituojanti išsėtinė sklerozė
SD	<i>Standard Deviation</i> , standartinis nuokrypis
SP	sukeltieji potencialai
Story, Istorija	trumpos istorijos atpasakojimo variantas
TMT-A, TMT-B	<i>Trail Making Test</i> , skaičių ir raidžių jungimo testas
VF	valdomosios (egzekutyvinės) funkcijos
WPA	<i>Word Pair Association Test</i> , žodžių porų asociacijų testas

1 ĮVADAS

1.1 Tiriamoji problema

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. Nežiūrint to, ligonių išgyvenamumas lyginant su sveikaisiais yra nedaug mažesnis. Kadangi paskutiniaisiais metais liga diagnozuojama geriau, jau ankstyvose stadijose pradedamas veiksmingas ligos eigą keičiantis gydymas, todėl IS įtaka gyvenimo trukmei dar labiau sumažėjo. Tačiau anksti atsiradusi ir pamažu progresuojanti negalia labai veikia žmogaus gebėjimą dirbti, bendrauti, žymiai pablogina gyvenimo kokybę. Todėl IS lieka viena aktualiausių ir brangiausiai kainuojančių neurologinių ligų.

IS moksliniams tyrimams skiriama daug dėmesio. Daugelis jų nagrinėja epidemiologinius ligos ypatumus, klininkines išraiškas, ankstyvos diagnostikos principus ir ankstyvo veiksmingo gydymo algoritmus. Paskutiniais dešimtmečiais 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). Šių sutrikimų atsiranda daugiau negu pusei IS sergančiųjų, jie 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. Turintys KFS IS sergantys ligoniai sunkiau supranta ir pačios ligos progresavimo aspektus, medikamentinio ar reabilitacinio gydymo būtinumo ir veiksmingumo įvertinimą. Todėl natūralu, kad ieškoma kuo detalesnių, labiau specifinių ir jautresnių ligos raiškos, diagnozavimo, įvertinimo ir stebėjimo būdų.

Ligonio KFS įvertinimas yra ne mažiau svarbus negu fizinės negalios. Kognityviniai sutrikimai gali reikštis sergant įvairios eigos IS ir bet kurioje ligos stadijoje. Jau pačioje ligos pradžioje nustatomi KFS dažniausiai nurodo kognityvinių simptomų progresavimą per pirmuosius dvejus metus ir tai gali prognozuoti kognityvinę negalią po dešimties ligos metų. Svarbu nustatyti, kurie KF parametrai labiausiai nukenčia sergant IS. Nors KFS simptomai ir jų stiprumas gali labai

įvairuoti, dažniausiai nukenčia išmokimas, atmintis, dėmesys, informacijos apdorojimo greitis, vizualiniai konstrukciniai gebėjimai ir vykdomosios 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 jautrius 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, kartu su IS dažnai esančias 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. Vieni svarbiausių IS diagnostikai taikomų metodų yra radiologiniai. Auksiniu IS diagnostikos standartu pripažintas magnetinio rezonanso tomografijos tyrimas, kuriuo nustatomas demielinizuojančių židinių skaičius, išsidėstymas, židinių specifiskumas ir įvertinami atrofijos procesai. MRT kartojamas vertinant ligos aktyvumą, paūmėjimus ir progresavimo dinamiką. 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 įvairios eigos IS.

1.2 Darbo aktualumas

Lietuvoje apie ligonių, sergančių įvairiomis degeneracinėmis, uždegiminėmis, demielinizuojančiomis ir kraujagyslinėmis nervų sistemos ligomis, kognityvinių funkcijų tyrimus pradėta kalbėti neseniai. KFS diagnostika sergantiesiems IS neurologo praktiniame darbe iki šiol netaikoma. Lietuvos IS sergančių ligonių grupėje nebuvo atlikta ir išsamių tyrimų, kurie įvertintų kognityvines funkcijas ir jų sutrikimo profilį sergant skirtingos eigos IS, jų ryšį su radiologiniais MRT rodikliais, paaiškintų subjektyvių ir objektyvių atminties, kognityvinių funkcijų ir nuovargio bei depresijos ryšį, palygintų su sveikų asmenų rodikliais, o nedideli mažos apimties tyrimai buvo tik pavieniai.

Standartizuotų kognityvines funkcijas įvertinančių testų įdiegimas į neurologo klinikinę praktiką ir nuorodos apie išsėtinei sklerozei būdingų radiologinių MRT žymenų specifiškumą, suteiktų Lietuvos gydytojams galimybę diagnozuoti KFS sergantiesiems IS, vertinti KFS dinamiką, pačios IS progresavimą, papildomai vertinti ir diferencijuoti ligos eigą, skirti efektyvų ligos eigą veikiančių ir simptominių gydymą.

2 GINAMIEJI TEIGINIAI, DARBO TIKSLAS IR UŽDAVINIAI

2.1 Ginamieji teiginiai

- Sergančiųjų IS ir sveikų asmenų KF skiriasi.
- Sergančiųjų IS nusiskundimai atmintimi ir nuovargiu skiriasi nuo sveikųjų ir neatspindi KFS.
- KFS turi ryšį su galvos smegenų MRT židininiais pakitimais, galvos smegenų atrofiją atspindinčiais linijiniais matmenimis ir skiriasi sergant skirtingos eigos IS.
- Kognityviniai testai ir radiologiniai MRT duomenys padeda diferencijuoti IS eigą.

2.2 Darbo tikslas

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

2.3 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 galėtų atspindėti skirtumus tarp skirtingos eigos IS.

2.4 Darbo mokslinis 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.

Darbe naujai pažvelgta į radiologinių MRT galvos smegenų židinių ir atrofinių pakitimų įtaką ne tik sergančiųjų IS fizinei negaliai, bet ir kognityvinėms funkcijoms, įvertinant skirtingus MRT linijinius atrofijos matmenis ir atrenkant labiausiai specifinius skirtingai ligos eigai. Tai pirmas darbas Lietuvoje, nagrinėjantis sergančiųjų IS radiologinių parametrų ryšį su kognityvinėmis funkcijomis.

2.5 Darbo originalumas ir praktinė reikšmė

Darbe atrinkti IS kognityvinių funkcijų tyrimui taikomi testai ir MRT linijiniai matmenys, kurie greta klinikinės IS išraiškos geriausiai diferencijuoja recidyvuojančios remituojančios (RR) ir antrinės progresuojančios (AP) eigos IS. Jie galėtų būti papildomi diagnostikos veiksniai, kai IS anamnezė nežinoma ar netiksli. Darbe pasiūlytos skaitinės atrinktų parametrų vertės galėtų būti taikomos kaip pagalbinė priemonė vertinant IS dinamiką ar diferencijuojant eigą.

IS kognityvines funkcijas vertinančių testų įdiegimas į neurologo klinikinę praktiką ir žinios apie išsėtinei sklerozei ir jos skirtingai eigai būdingų radiologinių MRT žymenų bei kognityvinių testų specifiškumą išplėstų Lietuvos gydytojų IS klinikos įvertinimą, padėtų nustatyti ne tik fizinę negalią, bet papildomai įvertinti ir

kognityvines funkcijas. Testus kartojant būtų galima vertinti KFS dinamiką. Jei stabilios fizinės būklės ligoniui, vartojančiam ligos eigą veikiančius vaistus, būtų nustatytas KFS ir galvos smegenų atrofijos progresavimas, būtų galima teigti, kad IS negalia progresuoja ir todėl tikslinga peržiūrėti ar keisti IS gydymą į veiksmingesnį.

3 LITERATŪROS APŽVALGA

3.1 Išsėtinės sklerozės epidemiologija, etiologija, patofiziologija, patologija, klinika ir diagnostika

Išsėtinė sklerozė – demielinizuojanti uždegiminė centrinės nervų sistemos liga, kuri reiškiasi recidyvuojančiais ar nuolat progresuojančiais neurologinės disfunkcijos simptomais, sukeliančiais negalią [1].

IS epidemiologija

Išsėtinė sklerozė, skirtingai negu daugelis kitų dažniausiai pasitaikančių neurologinių ligų, nebuvo aprašyta nei graikų, nei romėnų gydytojų. Jokių užuominų apie išsėtinę sklerozę sergančius asmenis nėra ir viduramžių knygoje. Pirmasis neabejotinas išsėtinės sklerozės aprašymas rastas sero Augusto D'Este dienoraštyje, rašytame 1822 metais. J. M. Charcot išsamiai aprašė išsėtinės sklerozės kliniką ir patologiją. Būtent su jo vardu sietina išsėtinės sklerozės, kaip atskiros ligos, samprata. Nors nuo J. Charcot, M. Carswello ir J. Cruveilhier laikų, kai buvo aprašyti klinikiniai ir patologiniai IS požymiai, yra sukauptas milžiniškas eksperimentinių ir klinikinių duomenų kiekis, neaiškios išlieka šios ligos priežastys, nevisiškai aiški patogenezė, vis keičiasi IS klasifikacija, nėra priemonių ją išgydyti ar prognozuoti ligos eigą. Išsėtinė sklerozė yra viena sunkiausių neurologijos problemų, tačiau per pastaruosius du dešimtmečius atlikti genetiniai, imunologiniai ir klinikiniai tyrimai bei naujų, ligos progresavimą stabdančių, gydymo priemonių atradimas, verčia gydytojus ir mokslininkus aktyviai domėtis šia liga. Tai teikia vilčių, kad išsėtinės sklerozės mįslės bus įmintos [1,2].

Manoma, kad visame pasaulyje IS serga apie 2,5 milijono žmonių. Vien tik JAV išsėtinė sklerozė serga apie 400 000 žmonių. Šioje šalyje kiekvienais metais užregistruojama 10 000 naujų susirgimo IS atvejų. [2]. Nors dauguma tyrimų rodo, kad bendrasis sergamumas išsėtinė sklerozė yra toks pat, tačiau kai kuriose srityse jis didėja. IS paplitimas labai priklauso nuo geografinių veiksnių ir gyventojų etninių požymių. Ši liga labai paplitusi (daugiau kaip 30 ligonių 100 000 gyventojų) Šiaurės

Europoje, Kanadoje, Naujojoje Zelandijoje ir Pietų Australijoje, vidutiniškai (5–29 ligoniai 100 000 gyventojų) – Viduržemio jūros baseine, pietinėse JAV valstijose, pietinėje Pietų Amerikos dalyje; mažai (mažiau kaip 5 ligoniai 100 000 gyventojų) – Azijoje, Afrikoje, Centrinėje Amerikoje ir šiaurinėje Pietų Amerikos dalyje. JAV šiaurinėse valstijose IS serga daugiau kaip 100 asmenų 100 000 gyventojų, o pietinėse valstijose 100 000 gyventojų tenka tik 20 sergančiųjų. Vidurio Europos, Skandinavijos šalyse išsėtine skleroze serga daugiau kaip 100 žmonių 100 000 gyventojų: Prancūzijoje paplitimas siekia 170, Didžiojoje Britanijoje svyruoja nuo 120 pietuose iki 200 šiaurėje, Danijoje 112, Švedijoje iki 154, Norvegijoje 120 susirgimų 100 000 gyventojų. Sulig kiekvienu laipsniu tolstant nuo pusiaujo link šiaurės sergamumas IS didėja maždaug 0,33 sergančiųjų 100 000 gyventojų. Kasmet Europos šalyse naujai nustatoma nuo 4 iki 7 susirgimų 100 000 gyventojų. Škotijoje šis skaičius siekia iki 12 naujų susirgimų 100 000 gyventojų per metus [2–5]. Lietuvoje 2007 metų duomenimis buvo 2621 sergantysis IS. Taigi, IS paplitimas Lietuvoje siekia 78 susirgimus 100 000 gyventojų ir Lietuva priklauso didelio paplitimo zonai [6]. Kasmet Lietuvoje nustatoma iki 80 naujų susirgimų IS, tai sudaro 4 atvejus 100 000 gyventojų ir atitinka vidurio Europos sergamumo IS rodiklius. Priklausomybė Šiaurės Europos tautoms arba kilmė iš jų laikoma vienu pagrindinių IS rizikos veiksnių. Išsėtine skleroze šiek tiek dažniau serga labiau išsilavinę ir aukštesnės socialinės bei ekonominės padėties žmonės. „Švari“ aplinka, atrodo, skatina didesnę sergamumą išsėtine skleroze. Sergamumas kitomis autoimuninėmis ligomis nėra susijęs su sergamumu išsėtine skleroze. Dvynių tyrimai rodo, kad yra šią ligą predisponuojantys genetiniai veiksniai. Išsėtine skleroze moterys serga 1,5–2 kartus dažniau negu vyrai. Šis santykis dar didesnis (3:1) tarp asmenų, kurie suserga išsėtine skleroze iki 15 arba vyresni negu 50 metų. Vyrai dažniau serga pirmine progresuojančia IS forma. Išsėtine skleroze dažniausiai susergama tarp 18 ir 50 metų, tačiau liga gali pasireikšti bet kurio amžiaus žmonėms [1,7]. Kadangi mes gyvename didelio IS paplitimo zonoje, kurioje dažniausiai suserga jauno amžiaus žmonės, ligonio negalia ilgainiui progresuoja, per 8, 20 ir 30 metų pasiekia atitinkamai 4, 6 ir 7 EDSS (angl. *Expanded Disability Status Scale*), balus: po 8 metų labai sumažėja ligonio gebėjimas būti nepriklausomu, po 20 metų būna reikalingas vienas ramentas, po 30 ligonio judėjimui prireikia vežimėlio. Tačiau ligonio gyvenimo trukmė sutrumpėja tik keliais metais ir jo gydymo kaštai tampa didele našta visuomenei.

Todėl IS moksliniai tyrimai, nagrinėjantys ne tik IS epidemiologiją, bet ir etiopatofiziologiją, diagnostiką, kliniką ir gydymą yra vieni aktualiausių neurologijoje [7,8].

IS etiologija, patofiziologija ir patologija

IS patologinių procesų patogenezės pagrindas yra CNS uždegimas. Kokios yra specifinės uždegimo pradžios priežastys vis dar lieka neaišku. Tyrimai rodo, kad genetiniai, aplinkos ir infekciniai veiksniai gali lemti IS išsivystymą. Daug imunologinių IS tyrimų buvo atlikta su gyvūnų, vadinamaisiais eksperimentinio autoimuninio encefalomyelito (EAE), modeliais. Remiantis jais ir žmonių su IS stebėjimais, aprašoma keletas imuninių mechanizmų, būdingų IS išsivystymo procesui. Norint suprasti šiuos mechanizmus, visų pirma, svarbu suprasti kai kuriuos esminius sergančiųjų IS imuninės sistemos principus. Nors apie EAE imuninius mechanizmus žinoma daug, apžvelgiant eksperimentinius ir imunologinius tyrimus lieka nepakankamai paaiškinti EAE ir IS skirtumai, IS kompleksiskumas, skirtingi imunologiniai IS pogrupiai [9].

Ekzistuoja du pagrindiniai imuninio atsako tipai: įgimtas ir prisitaikantis, arba įgytas. Įgimtą imuninį atsaką sukelia mikrobu produktai, kurie aktyvuoja specifinius receptorius nespecifiniu antigenui būdu. Specifinių receptorių potipių aktyvacija vyksta dėl su patogenu susietų molekulių, kurios yra specifinės skirtingoms patogenų grupėms. Šių molekulių susirišimas su receptoriais sukelia citokinų, moduluojančių įgytą imuninį atsaką, gamybą. Įgimta imuninė sistema turi įtakos IS pradžiai ir progresavimui, kai veikiama efektorinė T ir B limfocitų funkcija [10]. Pavyzdžiui, kai per receptorius aktyvuotos dendritinės ląstelės tampa pusiau subrendusiomis, jos indukuoja reguliacinius T limfocitus, kurie gamina uždegimą slopinančius citokinus, tokius kaip IL-10 arba TGF- β [11]. Kai dendritinės ląstelės bręsta toliau, jos pradeda diferencijuoti CD4⁺ T ląsteles į skirtingus Th1, Th2 arba Th17 fenotipus. Kai T limfocitai diferencijuojasi į Th1 fenotipą, aktyvuojamas uždegimas. Dabartiniai EAE modelio tyrimai rodo, kad kai kurie vaistai gali indukuoti II tipo monocitų, kurie sukelia Th2 limfocitų produkciją ir T limfocitų, kurie slopina uždegimą, išsivystymą [12].

Įgytą atsaką sukelia specifinis antigenas, aktyvuojantis antigeną pateikiančias ląsteles T limfocitams. Šias antigeną pateikiančias ląsteles sudaro B limfocitai, dendritinės ląstelės, mikroglia ir makrofagai. Antigeną pateikiančių ląstelių ir T

limfocitų sąveika yra svarbiausias adaptyvaus imuninio atsako pradžios komponentas. Keletas T limfocitų tipų, tokių kaip $CD4^+$ ir $CD8^+$ fenotipai, gali būti aktyvuojami antigeną pateikiančių ląstelių. Veikiamos skirtingų interleukinų Th1, Th2 ir Th17 ląstelės sukelia skirtingą atsaką. Diferencijuoti į Th1, Th2 ar Th17 efektoriniai T limfocitai sekretuoja specifinius citokinus. Th1 gaminami citokinai yra uždegimą skatinantys, pvz., IF- γ (interferonas gama). Th2 ląstelės sekretuoja uždegimą slopinančius citokinus IL-4 ir IL-13. Th17 yra naujai nustatytas $CD4^+$ T limfocitų potipis, kuris išskiria interleukinus IL-17, IL-21, IL-22 ir IL-26. Kaip ir Th1 ląstelės, Th17 sukelia uždegimą sergant IS. IL-17 receptorių randama aktyviose ir lėtinėse IS plokštelėse. Tyrimai su IL-17 deficitą turinčiomis pelėmis rodo EAE klinikinės eigos sunkumo sumažėjimą [13].

Th1 ir Th17 ląstelės patekusios į periferinę kraujotaką migruoja į centrinę nervų sistemą, kurioje vėliau sukelia demielinizaciją ir aksonų netekimą [10]. Kita $CD4^+$ T ląstelių rūšis, dalyvaujanti IS patogenezėje, yra vadinamosios reguliacinės T ląstelės (T reg). T reg ląstelių funkcija yra reguliuoti efektorines Th1, Th2 ir Th17 ląsteles. T reg ląstelių skaičius IS sergančių ligonių ir kontrolinių asmenų organizme nesiskiria, tačiau IS sergančiųjų T reg ląstelių funkcija susilpnėjusi [14].

IS progresavimo patogenezėje greta $CD4^+$ T ląstelių dalyvauja $CD8^+$ T ląstelės, aptinkamos demielinizacijos židiniuose. $CD8^+$ ląstelės, išskirdamos perforiną, kuris yra $CD4^+$ T ląstelėms citotoksinis, palaiko $CD4^+$ T ląstelių supresiją, lemiančią jų inaktyvaciją. Be to, $CD8^+$ ląstelės pažeidžia glijos ląsteles ir aksonus skersai, padidina kraujagyslių pralaidumą ir sukelia oligodendrocitų žūtį [11].

Greta T limfocitų IS patogenezėje dalyvauja B limfocitai ir jų išskiriamos medžiagos. Ilgai buvo manoma, kad B limfocitai tampa plazminėmis ląstelėmis, gaminančiomis antikūnus. Polikloninių antikūnų IS sergančių ligonių likvoroje randama oligokloninių juostų pavidalu. Šių antikūnų reikšmė dar nežinoma. Greta antikūnų gamybos, B limfocitai išskiria uždegimą skatinančius (limfotoksiną, atminties B limfocitų gaminamą TNF-alfa) ir uždegimą slopinančius (paprastųjų - *naive* - B limfocitų gaminamą IL-10) citokinus [15]. CD20 receptorių randama ant subrendusių B limfocitų, tačiau nėra ant plazmos ląstelių paviršiaus. CD20 ekspresuojančių B limfocitų folikulų aptinkama IS sergančių ligonių smegenyse [16].

Genetiniai veiksniai lemia imlumą IS susirgimui. Šeimų ir dvynių tyrimai parodė 40 kartų didesnę imlumą tarp pirmos kartos IS giminaičių ir patvirtino

genetinę IS įtaką. HLA chromosomos 6p21 lokusas, kuris turi DR antigenus, yra siejamas su IS imlumu. HLA-DRB1*1501-DQB1*0602 haplotipas (DR2) Šiaurės Europos kilmės gyventojų populiacijoje susijęs su didele rizika susirgti IS. Papildomą imlumą taip pat lemia chromosomų 10p15, 5p13 ir 1p36 lokusai [17]. Lietuvoje atliktame genetiniame IS tyrime nustatyta, kad IS susijusi su HLA-DRB1*15 aleliu. Jis dominuoja 55,8% sergančiųjų IS, daugiau tarp moteriškos lyties IS sergančių ligonių, tuo tarpu, tarp sveikųjų asmenų jis nustatytas 10.0%. IS dažniau paveldima iš motinos negu iš tėvo, tačiau ryšys su HLA-DRB1*15 aleliu neįrodytas. HLA-DRB1*01, *03 ir *16 aleliai Lietuvos populiacijoje daugiau siejami su mažesne rizika susirgti IS [18].

Aplinkos veiksniai, pvz., infekcija, saulės poveikis, vitaminas D, nurodoma, netenka įtakos IS išsivystymo rizikai, jeigu asmuo migruoja iš vienos rizikos zonos į kitą iki 15 metų amžiaus [19]. Kai kurie tyrimai, atlikti IS sergantiems vaikams ir paaugliams, nurodo infekcinę etiologiją. Tarp patogenų galimai yra žmogaus herpesviruso 6 tipas, Epsteino ir Barr virusas ir *Mycoplasma pneumoniae* [20]. Manoma, kad viena iš IS išsivystymo patogenezės teorijų galėtų būti molekulinės mimikrijos teorija, teigianti, kad patogenai gali turėti baltymų, kurių aminorūgščių eilės seka identiška mielino komponentams. Žinoma, kad įprastos infekcijos, tokios kaip viršutinių kvėpavimo takų virusinė infekcija ar šlapimo takų bakterinė infekcija gali sukelti IS paūmėjimą, nors šio proceso mechanizmas yra neaiškus. Daugelis tyrimų, nagrinėjusių saulės šviesos ir vitamino D įtaką, rodo potencialiai apsauginį saulės spinduliuotės ir vitamino D pakankamo kiekio poveikį ankstyvame žmogaus gyvenime [21]. Kartais minima ir neįprasta IS išsivystymo teorija, teigianti, kad IS patogenei įtakos turi sutrikęs lipidų metabolizmas, kurį sukelia patogenas, trauma ar stresas, lemiantis oksidacinio streso padidėjimą, uždegiminį organizmo atsaką, aktyvių ląstelių formų, kurios praeina hematoencefalinį barjerą, padaugėjimą. Lipidų metabolizmas sutrinka esant ūminiam uždegimui, vyksta mielino katabolizmo procesai, stabdoma remielinizacija [22].

IS pataloginiai pakitimai – lokaliai demielinizacijos židiniai, vadinami plokštelėmis, kurias sudaro įvairaus stiprumo gliozė, uždegiminės ląstelės ir dalis išlikusių aksonų. Tokių plokštelių išsidėstymas, skaičius, dydis ir forma IS sergantiems ligoniams labai įvairi. Židiniai išsidėstę visoje CNS, tačiau dažniausiai randami regos nervuose, nugaros smegenyse po voratinkliniu dangalu, smegenų

kamiene, smegenėlėse ir periventrikulinėje baltojoje medžiagoje [23,24]. IS židiniai susidaro skirtingu laiku, vieni anksčiau, kiti vėliau, todėl kiekvienoje fazėje nustatomas skirtingas demielinizacijos proceso aktyvumas. IS plokštelių klasifikacijos kriterijai yra priešaringi, taikomos kelios klasifikacijos schemas. Diagnostika remiasi esamų IS židinių klasifikacija ir mielino bei makrofagų išsidėstymu demielinizuojančiame židinyje, kuris vizualizuojamas pritaikius specifinius imunohistocheminius dažymo metodus.

Ūminių ir lėtinių plokštelių dažniausiai randama sergantiesiems agresyvia ar ankstyvąja IS, antrine progresuojančia su recidyvais eigos IS. Rusenančios ir neaktyvios plokštelės dominuoja sergant pirmine progresuojančia ar antrine progresuojančia IS.

Demielinizacinės plokštelės skirstomos į keturis tipus. I tipo plokštelių randama 15% ligonių su IS, jos daugiausia siejamos su T ląsteliniu uždegimu, dėl aktyvuotų makrofagų išskiriamų toksinių vykstančia aktyvia demielinizacija, mikroglijos aktyvacija be imunoglobulinų ir komplemento telkinių. Tokios plokštelės sudaro EAE modelio pataloginį pagrindą, jos išsidėsčiusios periventrikuliariai. II tipo plokštelių randama 58% ligonių. Jose matoma ne tik makrofagų infiltracija, bet ir imunoglobulino sankaupos, komplemento aktyvacija, tačiau aksonai išlikę. Tai rodo, jog dėl antikūnų ir komplemento sukeltų procesų galima demielinizacija. Tokios plokštelės taip pat yra aiškiais ribomis, išsidėsčiusios periventrikuliariai. Antikūnų sukelti demielinizacijos židiniai randami MOG sensitizuotuose EAE modeliuose. III tipo plokštelių randama 26% sergančiųjų IS, joms būdinga oligodendrocitų apoptozė, T ląstelinis uždegimas, makrofagų ir mikroglijos aktyvacija ir ankstyvas mielino netekimas. Jose nėra imunoglobulino ar komplemento sankaupų, jos neišsidėsto išilgai venulių. IV tipo plokštelių randama tik 1% sergančiųjų IS. Joms būdingas išreikštas ne apoptozės lemiamas oligodendrocitų žuvimas baltojoje medžiagoje, supančioje plokštelę. Tokio tipo plokštelės nustatomos tik sirgusiems PPIS atliekant autopsinį tyrimą. Nors jų patogenezė nėra pakankamai aiški, manoma, kad dėl pačiuose oligodendrocituose atsiradusių metabolinių pakitimų juos lengvai pažeidžia toksinai ir uždegiminiai mediatoriai [25]. Anksčiau manyta, kad sergant IS aksonai nenukenčia, tačiau pastarųjų metų tyrimų duomenys rodo, kad jau ūminės demielinizacijos židinyje stebimas aksonų nutrūkimas. Jis yra progresuojantis ir sukelia didėjančią negalią. Aksonų netekimas IS židinių baltojoje medžiagoje yra

išreikštas ir negrįžtamas procesas, koreliuojantis su negrįžtama invalidizacija. Paskutiniųjų metų tyrimai įrodė, kad IS židiniai gali būti labiau išplitę, atsirasti ne tik baltojoje medžiagoje, bet ir galvos smegenų žievės srityje ar pilkojoje medžiagoje. Logiška manyti, kad dėl besivystančios demielinizacijos, aksonų netekimo ir galvos smegenų pusrutuliuose susidarančių plokštelių gali progresuoti ne tik fizinė negalia, bet ir kognityvinių funkcijų blogėjimas [26].

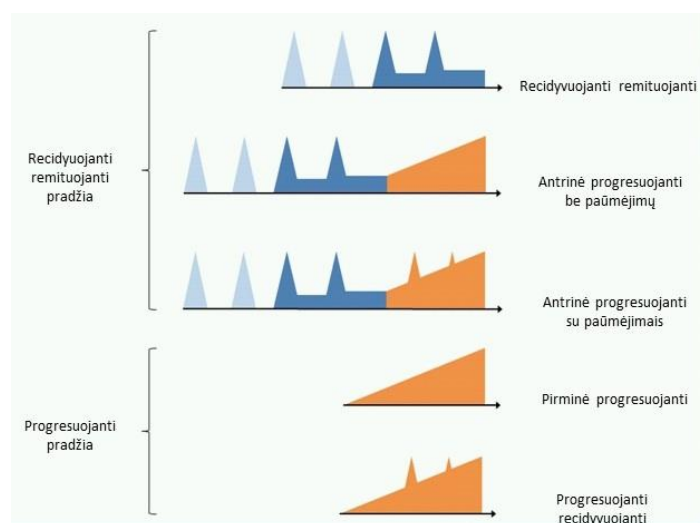
IS klinika

IS klinikinė eiga ir požymiai, kuriais ji reiškiasi, yra sunkiai prognozuojami, tačiau galima išvelgti kai kurias tendencijas. Vyresniame amžiuje prasidedanti IS dažniau yra pirminė progresuojanti, o jaunesniame amžiuje liga dažniausiai reiškiasi kaip recidyvuojanti remituojanti ir pamažu pereina į antrinę progresuojančią [9]. Susirgusių IS jaunų žmonių ligos prognozė labai įvairi. Praėjus 15 metų nuo ligos pradžios 50% ligonių reikalinga nuolatinė pagalba vaikstant [2]. Dažniausiai liga reiškiasi regos nervų, smegenų kamieno, smegenėlių ir kaklinės nugaros smegenų dalies pažeidimo simptomais: 35% vienos ar kelių galūnių silpnumu, 20% regos nervo neuritu, 20% parestezijomis, 10% dvejinimusi akyse, 5% galvos svaigimu, 5% šlapinimosi sutrikimu. Mažiau nei 5% sudaro kiti įvairūs ligos pradžios simptomai. Kognityviniai sutrikimai gali būti nustatomi jau pačioje IS pradžioje, o ilgainiui sergant IS jų nustatoma nuo 43 iki 72%. Kognityvinių simptomų remisija reta, jų progresavimas esant stabiliai fizinei negaliai rodo progresuojančią ligos eigą [27,28]. Tiesioginės priklausomybės tarp fizinės negalios ir KF blogėjimo nėra. Ligonio neurologinių simptomų įtaka negalios laipsniui vertinama naudojant J. Kurtzke sukurtą išplėstinę negalios vertinimo skalę (angl. *Expanded Disability Status Scale*, EDSS) [203]. Ši skalė leidžia kiekybiškai įvertinti ligos progresavimą ir yra plačiai naudojama klinikinėje praktikoje ir moksliniuose tyrimuose [1]. IS sergantys ligoniai EDSS skalės 4 balus pasiekia būdami vidutiniškai 44,3 metų, EDSS 6 balus – 54,7 metų, 7 balus – 63,1 metų. EDSS 7 balai nurodo, kad ligonis juda vežimėlio pagalba. EDSS skalė labiausiai jautri įvertinant sugebėjimą judėti, tačiau menkai atspindi elgsenos ir pažinimo (kognityvines) funkcijas. KF vertinimui taikomi papildomi neuropsichologiniai ištyrimo metodai [27].

Skiriami keturi IS eigos variantai: recidyvuojanti remituojanti IS (RRIS), antrinė progresuojanti IS (APIS), pirminė progresuojanti IS (PPIS) ir progresuojanti recidyvuojanti IS (PRIS). RRIS būdingi ūminiai recidyvai (paūmėjimai), kai naujai

atsiranda ir ilgiau kaip 24 val. trunka ar paūmėja seniau buvę neurologiniai simptomai, tarp kurių būna remisija, kai neurologiniai požymiai visiškai išnyksta ar lieka stabilus neurologinis defektas. Remisija laikomas ligos stabilizacijos periodas, trunkantis vieną mėnesį ar ilgiau [1]. Apie 80–87% ligonių IS prasideda recidyvuojančia remituojančia eiga, paūmėjimai pradžioje kartojasi vidutiniškai kas pusę metų, vėliau – rečiau [1,29]. Po kelerių ar keliolikos metų nuo susirgimo pradžios 65–85% recidyvuojančios remituojančios išsėtinės sklerozės atvejų pereina į antrinę progresuojančią IS, kai recidyvai darosi mažiau išreikšti ir pamažu išnyksta, o liga nuolat progresuoja. Sergant PPIS ligos simptomai progresuoja nuo ligos pradžios be aiškių paūmėjimų ir remisijos laikotarpių. PRIS būdingas laipsniškas ir nuolatinis progresavimas nuo pat ligos pradžios, tačiau yra aiškūs paūmėjimai ir dalinis simptomų regresavimas paūmėjimui praėjus (1 pav.). Jei visos funkcinės sistemos praėjus 15 metų nuo ligos pradžios išlieka santykinai nepažeistos, diagnozuojama gerybinės eigos išsėtinė sklerozė [1,27].

1 Pav. IS klasifikacija pagal eigą. Adaptuota pagal C. Confavreux ir A. Compston (2006) [27]



IS eigą ir prognozę lemia ligonio amžius: jei IS prasideda ankstyvame amžiuje, jos eiga pradžioje dažniau recidyvuojanti remituojanti (RRIS), jei IS prasideda vėlai, jos eiga dažniau pirminė progresuojanti (PPIS). Nurodoma, kad amžiaus vidurkis, kai prasideda RRIS yra maždaug 28 gyvenimo metai, o IS progresavimo pradžia – 31–38 metai. Amžius svarbus ir IS prognozei: kuo anksčiau susergama, tuo jaunesniame amžiuje pradeda progresuoti negalia. Jauname amžiuje dažniau kyla gerybinės, vyresniame – agresyvios eigos IS. Tačiau tai nereiškia, kad anksti susirgus gerybine

IS, progresavimas vyresniame amžiuje ligoniui sukels mažiau diskomforto negu susirgus vyresniame amžiuje labiau agresyvia IS. Priežastys, kodėl IS kartais *de novo* prasideda pamažu progresuojančiai, o ne po keleto paūmėjimų pradeda pamažu progresuoti, lieka neaiškios. Kai kurie autoriai teigia, kad RRIS ir APIS skiriasi nuo PPIS ne tik kaip eigos variantai, bet yra apskritai ligos skirtingos formos. Tačiau sutariama, kad APIS yra RRIS klinikinė išraiška ir tąsa ilgiau sergant IS [27].

IS diagnostika

IS diagnozei nustatyti įvairiais laikotarpiais buvo taikoma daugelis kriterijų. 1965 metais G. Schumakeris ir bendr. pasiūlė diagnostikos kriterijus, kurie rėmėsi tuo, kad turėjo būti objektyvūs simptomai dėl CNS baltosios medžiagos pažeidimo, du paūmėjimai, kurių trukmė ne trumpesnė kaip 24 val. (dabartiniu metu paūmėjimo apibūdinimas išlieka toks pats), ligonių amžius nuo 10 iki 50 metų ir paneigta kitos etiologijos neurologinė liga [30]. 1985 metais buvo pasiūlyti nauji, vadinamieji Poserio kriterijai, pagal kuriuos buvo atrinkti ligoniai klinikiniams ligos eigą modifikuojančių vaistų tyrimams. Jų jautrumas patvirtintai IS siekė 87% lyginant su *post mortem* patvirtinta IS diagnoze. Papildomai buvo įtraukti paraklinikinių tyrimų duomenys, teigiamos oligokloninės juostos likvoro tyrime ir MRT tyrimo potencialios diagnostinės galimybės vertinant židinių išplitimą erdvėje ir laike. Buvo pasiūlytos „laboratorijoje patvirtintos“ ir „galimos IS“ kategorijos, todėl tapo įmanoma prognozuoti numanomos IS konversiją į kliniškai patvirtintą IS [31]. Vėliau prognostinė MRT tyrimo vertė buvo panaudota kuriant dabartinius IS diagnostikos kriterijus, sukurtus W. McDonaldo ir bendr., kurie paskelbti 2001 metais [32], peržiūrėti 2005 ir vėliau pakartotinai – 2010 metais (1 lentelė). Atsirado „IS“, „ne IS“ ir „galimos IS“ kategorijos [32,33]. McDonaldo kriterijuose, siekiant įrodyti išplitimą erdvėje, buvo panaudoti radiologiniai F. Barkhofo ir bendr. pasiūlyti MRT kriterijai, modifikuoti pagal M. Tintore [34,35]. Siekiant atmesti galimai kitos etiologijos T2 padidinto tankio (hiperintensinius) židinius, buvo palikta objektyvaus, būdingo IS, klinikinio pažeidimo reikšmė ir nurodyta, kad nugaros smegenų MRT židiniai turi būti mažesni nei dviejų stuburo slankstelių ilgis, židinių skaičius turėtų būti ne mažiau 9 (įskaitant nugaros ir galvos smegenų židinius) ir jų lokalizacija turėtų būti ne tik periventrikulinė, bet ir jukstakortikinė ar infratentorinė. Papildomai buvo įvesta išplitimo laike sąvoka: IS patvirtinimui turėjo būti pakartotinai atliktame MRT tyrime T2 režime nustatomi židiniai (po 30 dienų) arba kontrastą kaupiantis židiny, kurio

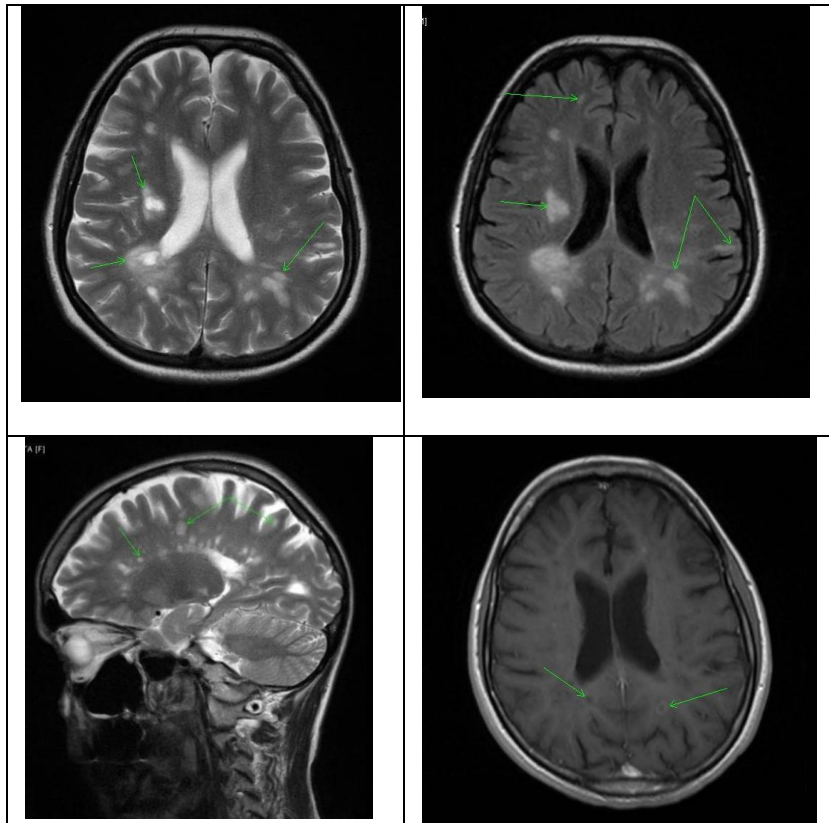
sukeliami simptomai skirtingi nuo pirmojo IS pasireiškimo (praėjus 3 mėnesiams nuo simptomų pradžios) (2 pav.). 2005 metų McDonaldo kriterijai supaprastino PPIS diagnozės kriterijus, nurodydami, jog teigiamos oligokloninės juostos ar imunoglobulino G (IgG) santykio padidėjimas likvoro nėra absoliučiai būtinas, bet paremiantis diagnozę. 2001 metų McDonaldo kriterijai rodė 80% tikslumą, 74% jautrumą ir 86 % specifiškumą diagnozės virtimui į kliniškai patvirtintą IS pagal Poserio kriterijus [36]. Paskutiniaisiais metais yra patikslinti likvoro tyrimų ir MRI atlikimo sekų kriterijai [37,38]. IS diagnostikoje šiuo metu taikoma McDonaldo kriterijų 2010 metų peržiūrėta versija. Supaprastinus CNS židinių išplitimo erdvėje ir laike įrodymus, diagnozę gali būti nustatoma atlikus vienintelį MRT tyrimą. Remiantis supaprastintais kriterijais, kurie išlaikė jautrumą ir specifiškumą ir gali būti plačiai taikomi įvairioms populiacijoms, IS galima diagnozuoti anksčiau. Tačiau nurodoma, kad kriterijai gali būti taikomi tik atmetus kitus galimus susirgimus, esant tipiškam kliniškai izoliuotam sindromui arba diagnozuojant PPIS, kai progresuoja paraparezė, smegenėlių pažeidimo ar kognityvinių sutrikimų simptomai [40].

1 lentelė. McDonaldo IS diagnostiniai kriterijai. Modifikuota pagal C. H. Polman [33,39]

2005 metų	2010 metų
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Du ar daugiau paūmėjimai, objektyvūs du ar daugiau klinikiniai pažeidimai; ▪ Du ar daugiau paūmėjimai, objektyvus vienas klinikinis pažeidimas: <p>+ Išplitimo laike įrodymas: - MRT (Barkhofo kriterijai) ar - 2 ir daugiau MRT židiniai + teigiamas likvoras ar - kito paūmėjimo (skirtingos lokalizacijos) laukimas.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Vienas paūmėjimas ir objektyvus klinikinis įrodymas dviejų ir daugiau pažeidimų : +papildomai: Išplitimas laike: MRT ar antras paūmėjimas. <ul style="list-style-type: none"> ▪ Vienas paūmėjimas, objektyvus klinikinis įrodymas vieno pažeidimo (KIS): +papildomai: Išplitimas erdvėje: MRT (Barkhof) ar du/ daugiau židinių ir + teigiamas likvoras. Išplitimas laike: MRT ar antra klinikinė ataka. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Galvos smegenų T2/T2 <i>flair</i> židiniai >3mm skersmens: 0-9 (taip/ne)/ 10-20 (taip/ne)/ >20. ▪ Išplitimo erdvėje įrodymas (MAGNIMS*, McDonald) (<i>turi būti 2 iš 4 kriterijų</i>): <ul style="list-style-type: none"> ▪ Nors 1 jukstakortikinis T2 židinis ▪ Nors 1 infratentorinis T2 židinis ▪ Nors 1 periventrikulinis T2-židinis ▪ Nors 1 T2 židinis nugaros smegenyse <ul style="list-style-type: none"> ▪ Išplitimo laike įrodymas (McDonald 2010) (<i>1 /2 kriterijus</i>): <ol style="list-style-type: none"> 1. Tuo pat metu turi būti I ir II: <ul style="list-style-type: none"> ▪ I. Besimptomis Gd+ židinis (-iai) ▪ II. Nekaupiantys Gd- židinis (-iai) 2. Naujas židinis lyginant su ankstesniu MRT tyrimu (I ar II turi atitikti): <ul style="list-style-type: none"> ▪ I. Nors 1 naujas hiperintensinis-iai T2W režime ▪ II. Nors 1 naujas Gd+ židinis

Paaiškinimai: * MAGNIMS – Europos multicentrinio bendradarbiavimo tyrimo tinklas, kuris palygino MRT Barkhofo ir Tintore kriterijus išplitimui erdvėje su Swantono kriterijais ir patvirtino kriterijus išplitimui laike [42].

2 pav. Išsėtinė sklerozė, MRT vaizdai



Paaiškinimai: Matyti abiejų smegenų pusrutulių dauginiai demielinizaciniai židiniai (rodyklės). Galvos smegenų MRT, T2 režimas, aksialinė plokštuma. A – T2 režimas. B – T2W „dark fluid“ režimas. C- T1 režimas kontrastuojant gadoliniu - židinyje kaupia kontrastą [1].

Pabrėžiama, kad IS diagnozė remiantis vien atsitiktiniais MRT tyrimu nustatytais radiniais, net jei yra paremiantys kriterijai, sukeltųjų potencialų ar būdingi likvoro pakitimai, abejotina tuo atveju, kai nėra su IS susijusių klinikinių simptomų. Patvirtintos IS diagnozė tuomet priklausytų nuo neurologinių simptomų evoliucijos [41,42]. Tyrimai rodo, kad atliekant MRT tyrimą galingesniu 3T galios aparatu, įvertinus išplitimo laike ir erdvėje griežtus kriterijus, IS nenustatoma anksčiau ir šių kriterijų taikymas nelemia IS hiperdiagnostikos, todėl IS tyrimams galima taikyti ir 3T galios MRT aparatus [43]. Remiantis MRT IS tyrimo algoritmais, nurodoma, kad tyrimą būtina atlikti su paramagnetiniu kontrastavimu. Jei įtariama IS prasideda nugaros smegenų pažeidimo simptomais, pradžioje atliekamas nugaros smegenų MRT kitoms ligoms paneigti. Jei IS įtarimas išlieka, papildomų demielinizacijos židinių vizualizavimui būtina atlikti galvos smegenų MRT [44].

Reikšminga IS diagnostikos dalis – smegenų skysčio (likvoro) tyrimai. Klinikinėje praktikoje dažniausiai vertinamos oligokloninės juostos likvoro arba skaičiuojamas imunoglobulino G (IgG) indeksas. **Oligokloninės juostos** yra

elektroforezės būdu nustatoma grupė monokloninius antikūnus atspindinčių juostų. Oligokloninės juostos smegenų skystyje rodo patologiškai padidėjusią IgG sintezę, vykdomą kelių klonų plazmocitų. Likvoro tyrimų jautrumas sergantiesiems IS būna 85%, specifiskumas – 92%, teigiamos ir neigiamos prognostinės reikšmės svyruoja atitinkamai tarp 86,5% ir 90% [45,46]. **IgG indeksas** sergant IS dažniausiai padidėja. Jis skaičiuojamas pagal formulę: $\text{IgG indeksas} = (\text{IgG likvoro} / \text{IgG serume}) / (\text{albuminas likvoro} / \text{albuminas serume})$. Daugeliui IS sergančių ligonių IgG indeksas yra padidėjęs virš 0,77, neretai didesnis kaip 1,7. Plačiai tiriama daugelis biologinių žymenų, kurie galimai turėtų sąsajas su IS diagnoze ar prognoze: antimielino antikūnai (prieš mielino bazinį baltymą – MBP, mielino oligodendrocito glikoproteiną – MOG), antikūnai prieš Epsteino ir Barr viruso baltymus (BRRF2 ir EBNA1), akvaporino-4 antikūnai (NMO-IgG), svarbūs optinio neuromielito diagnostikai. Vertinama citokinių, chemokinių ir jų receptorių galima įtaka, ląstelinio imuniteto biologinių žymenų, glutamato eksitotoksiškumo ir hipoksienio pažeidimo žymenų reikšmė IS diagnostikai. Ieškoma ligos aktyvumo laboratorinių rodiklių tiriant tirpius baltymus, adhezijos molekules, metaloproteinazes ir su apoptoze susijusias molekules [46].

Sukeltųjų potencialų (vizualinių, somatosensorinių) tyrimas yra labai informatyvus nustatant kliniškai besimptomį pažeidimą, įrodant sunkiai nusakomų skundų organinį pagrindą, prognozuojant konversiją į kliniškai patvirtintą IS. Sukeltųjų potencialų patologija taip pat gerai koreliuoja su ligonio negalios dydžiu. Vizualinių (regos) sukeltųjų potencialų jautrumas sergant IS yra 70-90%, somatosensorinių – 60-80%. Sukeltųjų potencialų tyrimas ypač vertingas, kai MRT ir smegenų skysčio tyrimuose patologijos nenustatoma. Klausos sukeltųjų potencialų tyrimo reikšmė ligonių su padidėjusia rizika atrankai ir kliniškai patvirtintos IS išsivystymui šiuo metu nepatvirtinta [1,47].

3.2 Sergančiųjų išsėtine skleroze gretutinės (komorbidinės) būklės

Fizinės negalios simptomai labai svarbūs, tačiau pačiam ligoniui ir gydytojui ne mažiau svarbios yra psichinės sveikatos ir emocinės problemos, kurias EDSS atspindi menkai ir kurių atsiranda anksti beveik pusei ligonių. Jos lemia dažniausias nedarbo priežastis, pablogėjusią gyvenimo kokybę ir, kas yra labai svarbu, blogina ligonio ligos supratimą ir pasirengimą gydytis pagal tam tikrus rekomenduojamus gydymo algoritmus bei menkina jam taikomo etiologinio ir somatinio gydymo veiksmingumą

įvertinimą. D. Pratts 1951 metais pirmasis sistemingai apžvelgė IS psichiatrinių simptomų spektrą ir dažnį, tokiu būdu sudarydamas prielaidas moderniam pažintinių, dar kitaip vadinamų, kognityvinių funkcijų sutrikimų aiškinimui [27]. Prieš įvertinant pačias kognityvines funkcijas, būtina diagnozuoti ir diferencijuoti neuropsichiatrinis sutrikimus, tokius kaip depresija, bipolinis afektinis sutrikimas ir euforija, pseudobulbarinis afektas, psichozė, įvertinti jų pokyčius ir raiškos stiprumą [48]. Dažniausios komorbidinės būklės sergant IS – depresija ir nuovargis.

Depresija – viena iš gyvenimo kokybę lemiančių būklių. Ji dažnai būna savarankiška lėtinė liga, nepriklausoma nuo IS kognityvinės disfunkcijos, arba gali prasidėti pačioje IS pradžioje, bloginti tarpusavio bendravimą ir motyvus tęsti adekvatų IS gydymą [49-53]. Nustačius depresiją, ją būtina gydyti, tačiau labai dažnai net pradėjus IS depresijos gydymą, jis skiriamas nepakankamai dažnai [54]. Depresijos rizika sergant IS siekia 50% ir paplitimas įvairuoja tarp 27 ir 54%. IS ankstyvojoje stadijoje net 40% ligonių gali būti nustatoma depresija. Buvusį depresijos epizodą anamnezėje nurodo iki 51% IS sergančių ligonių. Tokie ligoniai nurodo daugiau IS simptomų ir skundų, daugiausia pabrėždami raumenų silpnumą ir nuovargį. Labai dažnai sergantiesiems IS nustatomi mažieji depresijos simptomai ir nerimas. Sergančiųjų IS depresija būna dažniau lydima dirglumo ir nusivylimo. Svarbu atskirti didžiąją depresiją ir depresinius simptomus sergantiesiems IS. Depresinių požymių vertinimui yra naudojama ligoninės depresijos ir nerimo skalė (angl. *Hospital Anxiety and Depression Scale*, HAD) ir Becko greito depresijos vertinimo skalė (angl. *Beck Fast Screen for Depression*), bet šios skalės nėra tinkamos didžiąjai depresijai vertinti [55,56]. Depresijos požymius reikia atskirti nuo nemigos, nuovargio simptomų, kurie klaidingai gali būti interpretuojami kaip susiję IS, bet ne su depresija [57]. Manoma, kad depresijos patofiziologija greičiausiai yra daugiaveiksnė, apimanti psichosocialinius ir biologinius veiksnis. Magnetinio rezonanso tomografijos tyrimų duomenys pateikia įrodymus, kad yra ryšys tarp depresijos ir struktūrinių pakitimų galvos smegenyse, bet konkrečiai tik depresijai būdingų pakitimų MRT vaizduose nėra išskirta. Egzistuoja ryšys tarp demielinizacijos, tam tikrų galvos smegenų dalių atrofijos ir emocinių sutrikimų sergant IS. Depresija IS sergantiems ligoniams kyla dažnai ir jos simptomų dažniau nustatoma tiems, kuriems MRT tyrime pakitimai daugiau stebimi galvos negu stuburo smegenyse. Tai rodytų, kad patofiziologinis demielinizacijos procesas galvos

smegenyse turi įtakos depresijos išsivystymui. Kita vertus, tai, kad nerandama aiškios koreliacijos tarp depresijos ir židinių išplitimo galvos smegenyse, rodo, kad depresijos išsivystymo mechanizmai yra daugiaveiksniai [56]. Nustatytas ryšys tarp specifinių pakitimų galvos smegenyse ir depresijos. Depresija susijusi su mažo tankio (hipointensiniais) MRT T1 židiniiais, depresijos sunkumas koreliuoja su frontaliųjų skilčių ir šoninių skilvelių atrofija. Tai pagrindžia hipotezę, jog depresiniai nuotaikos sutrikimai sergant IS vystosi dėl struktūrinių pataloginių pokyčių galvos smegenyse. Ligoniams su depresiniais nuotaikos sutrikimais stebimi atrofiniai pokyčiai frontalinėse galvos smegenų dalyse. Giliau, frontaliųjų skilčių baltojoje medžiagoje ir pamato branduoliuose, išsidėstę židiniai pakitimai rodo, kad nuotaikos sutrikimų patofiziologiniuose procesuose dalyvauja pamato branduolių frontalinis žiedas [58]. Manoma, kad sergantiesiems IS depresija gali vystytis kai: įtraukiamos temporalinės skiltys arba kairysis arkinis pluoštas, pažeidžiama limbinės sistemos funkcija, dėl frontaliųjų ir parietaliųjų pažeidimų nutrūksta žievės ir požievio ryšiai. Įrodžius, kad depresijos dažnis ir stiprumas sergantiems IS ir kitomis lėtinėmis ligomis asmenims yra labai panašus, bet reikšmingai skiriasi nuo sveikų kontrolinės grupės asmenų, kad egzistuoja stipri koreliacija tarp depresijos ir negalios, paaiškėtų, kad depresija – tai psichologinė reakcija į pačią ligą. Tačiau koreliacija, stebima tarp depresijos ir pažeidimų dešiniojo pusrutulio frontalinėje ir temporalinėje skiltyse, rodo priežastinį organinio smegenų pažeidimo ir depresijos ryšį [59,60]. Lyginant depresiją ir nerimą išgyvenančių IS sergančių ligonių grupę su sveikųjų nurodoma, kad smegenų reakcija į emocinį ar neutralų dirgiklį skiriasi: IS sergančiųjų grupėje nustatytas didesnis aktyvumas ventrolateralinėje prefrontalinėje žievėje ir sumažėję ryšiai tarp migdolinių kūnų, ventrolateralinės prefrontalinės žievės ir medialinių parietofrontocentriinių sričių [61]. Padidėjusi serumo kortizolio koncentracija nuo depresijos kenčiantiems IS sergantiems ligoniams susijusi su hipokampo tūrio sumažėjimu [62]. Kadangi IS pakitimų veikiamos smegenys turi sunkiau dirbti, kad palaikytų normalią nuotaiką, lieka mažiau funkcinų rezervų prisitaikyti prie stresinių aplinkybių [63]. Kai kuriuose tyrimuose nurodoma, kad depresija nuovargiui įtakos neturi, tačiau lemia subjektyvų nuovargį [64]. Depresijos simptomus reikia diferencijuoti nuo nuovargio požymių, nemigos, kurie klaidingai gali būti interpretuojami kaip susiję IS, bet ne su depresija. Tokie ligoniai turi daugiau fizinių

skundų, savižudiškų minčių [65,66]. Depresija gali keisti kognityvinių funkcijų tyrimų rezultatus ar nuovargio vertinimą [67].

Nerimas sergant IS ir jo ryšys su pakitimais MRT tyrime nėra taip išsamiai ištyrinėtas, kaip kad depresija. Beveik ketvirtadaliui IS sergančių ligonių atsiranda nerimas be depresijos. Kai kurie autoriai nurodo, kad nerimo stiprumas yra panašus kaip ir sveikiems kontroliniams asmenims ir aiškios koreliacijos tarp nerimo ir negalios, amžiaus, ligos trukmės ir ligos eigos bei profesinio užimtumo neranda [68]. Kiti autoriai teigia randantys stiprų ryšį tarp nerimo požymių ir fizinės negalios. Nepakankamas galimo ryšio tarp nerimo simptomų ir pokyčių MRT tyrime ar klinikoje įrodymų kiekis leidžia manyti, kad nerimas galimai egzistuoja kaip reaktyvus atsakas į psichosocialinę ligonio įtampą [60,68].

Nuovargis yra vienas iš dažniausių ir labiausiai sergančiuosius IS varginančių simptomų. Jis nustatomas iki 53–90% IS sergančių ligonių. Nuovargio sąvoka nėra vienareikšmė, ji gali būti skirtingai suprantama ligoniui ir tyrėjui, ją gali būti sunku apibūdinti. Ligonis gali nemokėti pasiskųsti nuovargiu, tuomet tyrėjui sunku nuovargį atpažinti. Į nuovargio, kaip į simptomo, sudėties apibūdinimą gali įeiti daugelis sąvokų: fizinis ir protinis nuovargimas, motyvacijos stoka, pasunkėjusi dėmesio koncentracija, nesugebėjimas užbaigti užduočių, liūdesio ir nerimo, nepakankamo poilsio po miego pojūtis, bendras ar tam tikrų raumenų grupių silpnumas, prastas darbingumas namuose ar darbe, nusivylimas sugebėjimu atlikti planuotas užduotis, skausmas ar fizinis diskomfortas ir miego sutrikimai. IS nuovargis (ISN) nepaaiškinamas psichosomatiniiais procesais, miego disfunkcija, nepriklauso nuo lyties. Jis labai neigiamai veikia gebėjimą dirbti ir gyvenimo kokybę. Daugelis tyrimų rodo, kad nuovargis neigiamai veikia ir kognityvines funkcijas. Nėra įrodyta tiesioginė koreliacija tarp KFS ir nuovargio, tačiau nurodoma jų sąveika. Yra duomenų, rodančių, kad sergant IS KFS gali sukelti nuovargį, bet padidėjęs nuovargis paprastai neblogina KF [69,70]. Įdomu tai, kad egzistuoja tik keletas objektyvių kriterijų, kurie gali padėti gydytojui diagnozuoti nuovargį. Nors sergant IS nuovargis dažnas, ilgalaikis, o 40% ligonių jį patiria kasdien, tyrimų šioje srityje nėra daug [71]. Remiantis gydytojų specialistų rekomendacijomis, nuovargis yra apibūdinamas kaip subjektyvus fizinės ir (arba) protinės energijos trūkumas, kuris individo ar prižiūrinčiojo suvokiamas kaip neigiamai veikiantis kasdienį pageidaujamą aktyvumą. Nuovargis skirstomas į ūminį ir lėtinį. Ūminis atsiranda tam tikromis

aplinkybėmis, dirbant fizinį darbą ar būnant šilumoje. Lėtinis nuolatinis nuovargis nustatomas, kai užeinantys nuovargio laikotarpiai su pertraukomis trunka ilgiau negu 6 savaites 50% dienų, riboja funkcinį aktyvumą ar blogina gyvenimo kokybę. IS nuovargis apibūdinamas kaip pirminis, būdingas IS ligai procesas, arba antrinis, atsirandantis dėl lėtinių veiksnių, tokių kaip gydymas vaistais, depresija ar blogas miegas [72,73]. Kadangi nuovargį patiria kiekvienas asmuo, svarbu atskirti normalų nuovargį nuo patologinio. Sveikųjų populiacijoje apie 23% asmenų kada nors tam tikru laikotarpiu yra patyrę nuovargį. Nustatant IS nuovargį reikėtų atkreipti dėmesį į tai, kad jam būdingas greitas atsiradimas, stiprėjimas šilumoje, jis riboja fizinį aktyvumą ir įvairių užduočių atlikimą. ISN dažnai neigiamai veikia įvairių pareigų vykdymą ar numatytų tikslų įgyvendinimą [71]. Kai kurie tyrėjai ISN skirsto į asteniją, nuvargimą, arba tiesiog simptomą, pabloginantį kitus IS požymius. Astenija apibūdinama nuovargiu ramybėje. Nuvargimas – tai nuovargis atliekant fizinį darbą ar po jo, siejamas su piramidinių takų disfunkcija. ISN gali būti ne tik fizinis, bet ir kognityvinis. Į kognityvinio nuovargio sąvoką įeina sumažėjęs gebėjimas koncentruoti dėmesį ir pabaigti užduotį, pablogėjusi vizualinė ir žodinė atmintis, pablogėjęs gebėjimas spręsti problemas [74,75]. Tikslī ISN etiologija nėra aiški. Galimai, nuovargio išsivystymą lemia periferinių ir centrinių mechanizmų sąveika. Labai svarbu nuovargį atpažinti, diagnozuoti, kadangi jo gydymui gali būti taikomas veiksmingas medikamentinis ir nemedikamentinis gydymas [76,77]. Išsėtinės sklerozės nuovargio, jo ryšio su neurologine negalia ir depresija tyrimai pateikia gana prieštarīgus rezultatus. Nėra pakankamai aišku, ar nuovargis susijęs su neurologine negalia. Kai kurie tyrėjai nurodo ISN stiprumo ryšį su neurologine negalia, objektyvizuojama EDSS skale, tačiau kiti tokio ryšio neranda. Sergant antrine progresuojančia IS nuovargis didesnis negu sergant recidyvuojančia remituojančia IS [78]. Nuovargis menkai paaiškinamas ligos trukme [73]. Daug tyrėjų neranda ryšio ir tarp ISN bei depresijos, kiti teigia, kad ISN yra nepriklausomas nuo fizinės negalios, bet priklausomas nuo depresijos. Kai kurie ligoniai kenčia nuo depresijos ir kartu jaučia nuovargį [79], tai rodytų, kad galimi bendri ISN ir IS depresijos išsivystymo mechanizmai. ISN išsivystymą galimai lemia ir psichologiniai veiksniai arba židiniai pakitimai tam tikruose galvos smegenų specifiniuose neuroanatominiuose takuose. Taip pat nurodoma ryšio tendencija tarp MRT pakitimų galvos smegenyse

(frontalinių skilčių baltosios medžiagos demielinizacijos ir frontalinės žievės bei bazalinių ganglijų disfunkcijos) ir ISN [79,80].

3.3 Sergančiųjų IS nusiskundimai nuovargiu ir atmintimi

Vertinant KFS sergantiesiems IS svarbu įvertinti ne tik depresijos, nerimo ir nuovargio poveikį kognityvinėms funkcijoms, bet ir subjektyvių nusiskundimų atmintimi bei nuovargiu ryšį su objektyviais KF rezultatais ir objektyviu nuovargiu.

Nusiskundimai nuovargiu sergantiesiems IS koreliuoja su nusiskundimais depresija, tačiau jie nesusiję su kognityvinėmis funkcijomis [81]. Nors IS sergantys ligoniai nurodo, kad labai nuvargę jie kognityvines užduotis atlieka blogiau, lyginant su laikotarpiais, kai nuovargio nejaučia, tačiau tokie skundai objektyviai nepatvirtinami. ISN susijęs su negalia, progresuojančia IS eiga, ligonio nekokybišku, trumpesniu nei 7,5 val. ar per ilgu naktiniu miegu, silpnai susijęs su nerimu ir depresija ir visai nepriklauso nuo ligos trukmės ir ligonio amžiaus [82]. IS nuovargis ilgalaikis, dažniausiai nuolatinis. Jo stiprumui ir išraiškai didesnės įtakos turi ne ligonio fizinė negalia, bet pati nuotaika. Didėjant depresijai, didėja ir nuovargis [83]. Nustatyta, kad pačių ligonių nusiskundimas nuovargiu koreliuoja su subjektyviu, bet ne su objektyviu KF įvertinimu. Kokybinės ir kiekybinės nuovargio analizės rodo, jog IS sergantys ligoniai atlikę nurodytas užduotis jaučia didesnę nuovargį negu sveiki asmenys. IS sergantiems ligoniams būdingas ryšys tarp subjektyvaus nuovargio pojūčio ir atliktų nuovargio testų rezultatų, taip pat tarp subjektyvaus nuovargio pojūčio ir depresijos. Nuovargį vertinantys testai įrodo jo buvimą, bet subjektyvus nuovargio vertinimas labai painiojamas su depresija. Sveikiems kontroliniams asmenims subjektyvaus nuovargio pojūčio koreliacijos su blogesniais testų rezultatais nebuvo rasta. Ryšys pastebėtas tik tarp depresinę nuotaiką turinčių sveikųjų. Tokie rezultatai patvirtina nuomonę, jog sveikiems asmenims nuovargis labiausiai sietinas su depresija. IS sergantiems ligoniams nuovargio pokyčiai yra susiję su nuotaikos sutrikimu, bet ne su ligonio fizine negalia [84,85]. Gydant nuovargį ir depresiją objektyvioms neuropsichologinėms funkcijoms poveikio nebūna, bet stebimas subjektyvus pagerėjimas [86]. Nors nuovargį jaučia iki 90% IS sergančių ligonių, tačiau jį apibrėžia skirtingai ir todėl ISN įvertinimas pakankamai sudėtingas.

Nuovargiui vertinti taikomos skirtingos vertinimo skalės ir metodikos, kurios padeda atskirti patologinį IS nuovargį nuo sveikųjų nuovargio ir kitų ligų sukulto

nuovargio ar nuo kitų su IS susijusių simptomų, tokių kaip depresija ir mieguistumas. ISN objektyvizavimui vertinimo skales parinkti gana sunku. Taikomos subjektyvaus ir objektyvaus nuovargio vertinimo skalės. Subjektyvaus nuovargio įvertinimui ligonis atsako į klausimus apie nuovargio jutimą ir jo sunkumą. Prie subjektyvių skalių priskiriamos ir vizualinės nuovargio įvertinimo skalės. Objektyviam nuovargiui vertinti sukurtos skalės, kuriose skaičiuojami įvairūs raumenų silpnumo parametrai, klaidų skaičius ar laikas, įvertinantis pastangas, reikalingas atlikti tam tikrą kognityvinę neuropsichologinę užduotį [71]. Dažniau naudojamos objektyvaus nuovargio skalės, kurios vertina keletą nuovargio charakteristikų, pvz., spontaniškumą, modalumą, dažnį, sunkumą ir Uthofio fenomeną. Kadangi nuovargis apskaičiuojamas taikant tam tikrą formulę, nurodant nuovargio išreikštumą ir jo įtaką ligoniui, skalė yra patvirtinta ISN tyrimams. Svarbu ir tai, kad dėl nesudėtingo ir greito atlikimo ji patogi naudoti kasdieniame gydytojo darbe [87]. Objektyvizavus nuovargį, galima vertinti jo poveikį ligonio kasdienei fizinei, kognityvinei ar psichosocialinei veiklai. Nuovargio vertinimo skales galima taikyti kartotinai ir taip objektyvizuoti gydymui taikomų vaistų veiksmingumą [71]. Nurodoma, kad skiriasi ne tik IS sergančių ligonių ir sveikųjų subjektyvus nuovargio vertinimas, bet ir objektyvūs fizinių ir protinių užduočių atlikimo rezultatai. Nors ISN susijęs su negalia, nuovargio kognityvinės ir psichologinės dimensijos yra nepriklausomos [88]. Kognityviniam nuovargiui įvertinti gali būti taikomi kognityviniai testai, atspindintys informacijos apdorojimo greitį ir darbinę atmintį [89].

Nors IS būdingi įvairių aspektų ir stiprumo KFS, nurodoma, kad pačių ligonių **nusiskundimai atmintimi** neatspindi objektyvių KF testų tikrųjų rezultatų. Netgi nurodoma, kad ligonių nusiskundimai atmintimi labiau susiję su depresija ir nuovargiu, o artimųjų apibūdinimas ligonio kognityvines funkcijas atspindi labiau, negu paties sergančiojo IS skundai. Vidutinio sunkumo depresija sergantys ligoniai pervertina savo atminties sutrikimus ir dėl pačios depresijos schemos, kai vyrauja neigiamas pesimistinis savęs, aplinkybių ir ateities vertinimas [82,86]. Todėl labai svarbu suprasti ryšį tarp paties ligonio nusakomo atminties sutrikimo ir atminties įvertinimo objektyviais testais. Mažiau skundžiasi tie ligoniai, kurių atminties apdorojimo greičio indeksas yra normalus arba, priešingai, labai nukentėjęs, bet ne saikingai sumažėjęs. Jauniems IS sergantiems ligoniams trumpalaikė atmintis labiau

susijusi su subjektyviais nusiskundimais, tačiau nepriklauso nuo fizinės negalios, nuotaikos ar nuovargio [90].

3.4 Sergančiųjų išsėtine skleroze kognityviniai sutrikimai

Kalbant apie išsėtinę sklerozę, dažniausiai galvojama apie progresuojančią fizinę negalią – paralyžių, koordinacijos sutrikimus, pablogėjusią eiseną, regos ar jutimo sutrikimus. Tokia plačiai paplitusi nuomonė vyravo anksčiau, panaši nuomonė daug kur paplitusi ir iki šiol. Dar 1872 metais J. M. Charcot pastebėjo, kad dažnai nukenčia sergančiojo IS atmintis, todėl keičiasi ligonio elgesys ir intelektas [27]. Tačiau ilgą laiką sergančiųjų IS kognityvinių funkcijų tyrimams buvo skiriamas nepakankamas dėmesys. Tik nuo 1980 metų, kai ligonio ištyrimui pradėti nuolat taikyti neuropsichologiniai tyrimai ir atrastas MRT radiologinis vaizdinis tyrimas, pradėta ieškoti etiopatogeninių ir klinikinių sąsajų, tapo geriau suprantami kognityviniai ir psichiatriniai IS aspektai [91].

Nacionalinės IS draugijos kognityvinių funkcijų tyrimo grupė (angl. *Cognitive Function Study Group of the National MS Society*) 1990 metais paskelbė IS sergančio ligonio neuropsichologinio ištyrimo rekomendacijas ir nurodė, kad kognityvinių sutrikimų atsiranda 54–64% ligonių [92]. Vėliau atlikti dar du tyrimai, kurių vienas, 1991 metais atliktas J. Rao ir bendr., parodė, jog 43% IS sergančių ligonių ir tik 5% sveikųjų kognityvines užduotis atlieka blogiau [94]. Antrasis S. A. McIntoch Michaelio ir bendr. tyrimas, kuriame lyginti sergantieji IS ir reumatoidiniu artritu, patvirtino, jog kognityvinius testus blogiau atlieka 46% IS ir tik 12% reumatoidiniu artritu sergančių ligonių. Įvairių tyrimų duomenimis apie 65% IS sergančių ligonių būna KFS (paplitimas nuo 43 iki 72%) [93,100]. KD nustatoma jau ankstyvose ligos stadijose, kai fizinė negalia nedidelė ar jos dar nėra. Įprastiniais rutininiais metodais KD nustatyti sunku, kadangi kalba ir intelektinės funkcijos paprastai išlieka. Vertinant intelekto koeficientą (IQ) yra duomenų, kad IS sergančių ligonių jis žemesnis, tačiau jis visgi nėra žemesnis už priimtą apatinę normos ribą sveikiesiems. Todėl tenka ieškoti kitų psichometrinių parametrų, kurie galėtų geriau apibūdinti ir paaiškinti kognityvinių funkcijų blogėjimą [94-96]. KFS gali atsirasti jau pačioje IS pradžioje, kai fizinė negalia dar yra labai nežymi ar nepastebima. Net sergant kliniškai izoliuotu sindromu KFS randama iki 27% ligonių. Peržengus tam tikrą subklinikinį slenkstį, išryškėja ne tik IS fiziniai simptomai, IS būdingi radiologiniai

MRT pakitimai, bet ir KFS požymiai. Ankstyvas KFS išsivystymas gali prognozuoti nepalankų ligos aktyvumą. KF sutrikimams remisija nebūdinga. KD požymiai dažniausiai pamažu progresuoja, tai rodo progresuojančią ligos eigą net ir tada, kai ligonio fizinės negalios simptomai išlieka nepablogėję [96-100]. Pažymima, kad ne tik fizinė negalia veikia ligonio gyvenimo kokybę, bet daugiausia pažintiniai sutrikimai blogina kasdieninės veiklos kokybę, darbingumą, bendravimą, sugebėjimą palaikyti įprastus normalius socialinius santykius ar vairuoti autotransporto priemonę. Dažnai KFS gyvenimo kokybę pablogina net labiau negu fizinė negalia. Turintis KFS ligonis blogiau supranta gydymo rekomendacijas ir sunkiau laikosi gydymo režimo, todėl blogėja ir gydymo veiksmingumo įvertinimas [96,102,103].

Kognityviniai sutrikimai gali reikštis sergant įvairios eigos IS ir bet kurioje ligos stadijoje. Nors KFS simptomai ir jų išreikštumas gali labai skirtis, dažniausiai nukenčia išmokymas, atmintis, dėmesys, informacijos apdorojimo greitis, vizualiniai konstrukciniai gebėjimai ir vykdomosios (egzekutyvinės) funkcijos. Vertinant KFS sutrikimo profilį, nurodoma, kad maždaug 22–31% IS sergančių ligonių sutrinka epizodinė atmintis, 22–25% – dėmesys, koncentracija, informacijos apdorojimo greitis, 22% – žodinis sklandumas, 13–19% – valdomosios funkcijos, 12-19% – vizualinis suvokimas, 8-10% – kalba ir semantinė atmintis, 7–8% – dėmesio apimtis [91,94]. Tuo tarpu demencija ir kalbos sutrikimas, įskaitant kalbos laisvumą, pakartojimą, kalbos supratimą, nebūdingas [101]. IS sergančiųjų KFS galima palyginti su požievinų demencijų sutrikimo profiliu, kai sulėtėja informacijos apdorojimas, atsiranda frontaliųjų skilčių simptomų ir atminties atkūrimo problemų [102]. Sąvoka *dauginis nutrūkimo sindromas* naudojama apibūdinti skirtingiems kognityviniams domenams, kurie reiškiasi didele neuropsichologinių pakitimų įvairove ir išsivysto dėl aferentinių ir eferentinių ryšių nutrūkimo [104].

IS būdingas įvairaus stiprumo kognityvinių funkcijų sutrikimas, tačiau visiškai susiformavusi demencija sergantiems IS nebūdinga [101]. Nedaug žinoma apie natūralią KFS eigą, didelių tokio tipo tyrimų nepakanka, o esamų duomenų vertinimas sudėtingas dėl tirtų ligonių grupių heterogeniškumo, ligos eigos ir trukmės galimos įtakos. Duomenys yra prieštaringi ir aiškaus susitarimo, koks yra ryšys tarp kognityvinių funkcijų ir ligos trukmės, stadijos, eigos ir fizinės negalios, nėra. Remiantis turimais duomenimis, manoma, kad KS didėja progresuojant fizinei negaliai, ilgiau sergant ir ligai įgavus progresuojančią eigą. RRIS sergantiems

ligoniams KFS nustatoma iki 40%, PPIS – 56,5%, APIS – 82,8%, gerybine IS – 45% [91,102]. KFS rizikos veiksniai išnagrinėti menkai, todėl nustatyti prognozę sunku. Visgi vyresnis amžius, žemas IQ, žemesnis išsilavinimas yra įvardijami kaip rizikos veiksniai. KFS atpažinti ir diagnozuoti tampa vis aktualiau, kadangi IS sergantys ligoniai su KFS turi mažiau socialinių interesų, sunkiau bendrauja su aplinkiniais, sunkiau susitvarko buityje, dažniau netenka ar neturi darbo, KFS blogina lytinį gyvenimą, gebėjimą saugiai vairuoti [103,105]. Tikimasi, kad ilgalaikiai perspektyviniai didelės apimties klinikiniai tyrimai atsakys į klausimus, kaip KFS progresuoja sergant IS ar atsiradus kliniškai izoliuotam sindromui [105,106].

Esminiai bendrieji teiginiai, apibūdinantys sergančiųjų išsėtine skleroze KFS:

1. KD paplitimas didesnis negu anksčiau manyta ir siekia 43-72% [93].
2. KFS rizikos veiksniai yra vyresnis IS sergančio ligonio amžius, žemesnis ligonio išsilavinimas ir IQ. Dažniausiai IS sergančių ligonių IQ būna normalus arba tik nežymiai sumažėjęs [94,100].
3. Nenustatytas tikslus ryšys tarp KFS ir ligos trukmės, eigos bei fizinės negalios. Kognityvinių sutrikimų gali atsirasti jau pačioje ligos pradžioje, kai fizinė negalia dar nepastebima ar nežymi, taip pat nustačius kliniškai izoliuotą sindromą [99,100]. KFS daugėja progresuojant fizinei negaliai, esant ilgesnei ligos trukmei ir progresuojant IS [96,100-102]. Kilus IS paūmėjimui gali atsirasti praeinančių (tranzitorinių) kognityvinių pokyčių [91].
4. Atsiradę KFS neišvengiamai progresuoja, jų remisija ar regresavimas retas. KFS progresavimas rodo progresuojančią ligos eigą net ir tuomet, kai ligonio fizinė negalia išlieka stabili ir neblogėjanti [100,102]. Jei IS pradžioje KFS nenustatoma, KF ilgai išlieka stabilios, bet jei KFS nustatoma jau pačioje IS pradžioje, kognityvinė disfunkcija ilgainiui progresuoja [107].
5. Paties ligonio nurodomas KFS nerodo tikrojo kognityvinio pažeidimo stiprumo [108].
6. Kognityvinių funkcijų sutrikimams gali turėti įtakos IS ligos eiga ir trukmė [93,101], nuovargis [109,74,75], afektiniai sutrikimai (pvz., depresija) [67,101], centrinę nervų sistemą veikiantys vaistai (antidepresantai, anksiolitikai, neuroleptikai, H2 blokatoriai, opiatai, anticholinerginiai, miorelaksantai, vaistai nuo epilepsijos) [96,101].

7. KFS neigiamai veikia kasdienę ligonių veiklą, labai blogina gyvenimo kokybę, gebėjimą dirbti, vairuoti, bendrauti ir palaikyti normalius socialinius santykius [94,100].
8. KFS blogina ligonio gebėjimą suprasti medikamentinio ir reabilitacinio gydymo naudą, riziką, vaistų vartojimo režimą, gydymo veiksmingumo įvertinimą [93,110].
9. IS sergančiųjų KF sutrikimams būdingas neuropsichologinis profilis: dažniausiai nukenčia atmintis, išmokimas, dėmesys, informacijos apdorojimo greitis, vizualiniai konstrukciniai gebėjimai ir valdomosios funkcijos [91,93,96,101].
10. KFS profiliui ir išreikštumui įtakos turi MRT pakitimai: židiniai pakitimai galvos smegenyse (demielinizuojančių židinių lokalizacija ir jų kiekis bei tūris T2W ir T1W režimuose), galvos smegenų atrofiniai pokyčiai, jų išreikštumas, difuziniai smegenų pokyčiai [48,109,111].

Kasdienėje neurologo praktikoje apžiūrint IS sergančių ligonių kognityvinės funkcijos netiriamos, nes kognityvinių testų taikymas reikalauja papildomo laiko ir išmanymo, jie sudėtingi, o papildomo psichiatro ar psichologo ištyrimo IS sergantys ligoniai dažniausiai nepageidauja. Todėl norint diagnozuoti KFS ir juos vėliau stebėti, labai svarbu parinkti optimalius, patikimus, jautrius, tačiau nesudėtingus ir patogius naudoti neurologo praktikoje KFS atpažinimo ir vertinimo testus. Kadangi ligonio gyvenimo kokybei KFS iš esmės yra tokie pat svarbūs kaip ir fizinė negalia, svarbu galvoti apie tai, kaip atpažinti didelės KFS rizikos, greito KFS progresavimo ligonius, įvertinti galimą gydymą, kuris šiuos simptomus sumažintų ir (arba) sustabdytų jų progresavimą [93,112].

Kognityvinių funkcijų sutrikimų profilis

Atmintis

Didelė IS sergančių ligonių dalis turi atminties sutrikimų, kurių dažnį įvairūs tyrimai nurodo gana skirtingai: D. Staples ir N.B. Lincoln (1979) – 60%, S. M. Rao su bendr. (1984) eigia, kad 21% turi vidutinį ir sunkų, 43% – lengvą atminties sutrikimą, 36% aiškaus atminties sutrikimo nėra. S. A. McIntosh-Michaelio tyrimu duomenimis 30% IS sergančių ligonių stebimas sunkus, 30% vidutinio laipsnio atminties sutrikimas ir tik 40% atminties sutrikimo nėra [95].

Atmintis skirstoma į eksplikitinę (deklaratyviają) ir implicitinę (procedūrinę). Pagrindiniai skirtumai tarp šių sąvokų yra tie, jog eksplikitinė atmintis yra sąmoninga, t.y. reikalaujanti pastangų, o implicitinės atminties procesai vyksta automatiškai. IS sergantiesiems labiau tyrinėjama eksplikitinė atmintis, kurią galima išskirti į atskiras kategorijas: trumpalaikę, darbinę ir ilgalaikę atmintį.

Trumpalaikė atmintis ribota savo apimtimi ir geriausiai nustatoma atliekant paprastą skaičių eilės testą (angl. *Digit Span forwards, DS-f*), kuris rodo, kad IS sergantiesiems atmintis nukenčia mažiau, tačiau pritaikius atbulinį (*Digit Span backwards, DS-b*) testą, nustatomi blogesni rezultatai, rodantys atminties pablogėjimą [113].

Darbinė atmintis priklauso kognityvinei sistemai, kuri atsakinga už trumpalaikę informacijos išlaikymą ir valdymą, reikalingą išmokimo, palyginimo ir sprendimo užduotims atlikti. Ją galima suskirstyti į fonologinę (artikuliacinę), vizualinę piešimo ir centrinę vykdomąją (valdomąją, egzekutyvinę) dalis. Abu pirmuosius komponentus reguliuoja centrinė vykdomoji dalis. Darbinės atminties esmė yra pažinimo (kognityvinis) procesas, kuris reguliuoja centrinių vykdomųjų užduočių integraciją, informacijos apdorojimo iš trumpų kalbinių pasakojimų ir vizualinių piešimo duomenų greitį ir tikslumą. IS sergantiems ligoniams nustatomi darbinės atminties pokyčiai, susiję su centrine vykdomąją sistema, jie blogiau atlieka dvigubas užduotis, ypač jei antroji užduotis būna sudėtingesnė. Tokius pokyčius sergantiems IS iliustruoja PASAT testas, nustatantis, kad centrinis vykdomasis procesas neužtikrina pakankamo dėmesio, reikalingo tuo pat metu atlikti daugines užduotis. Šis testas jautrus vertinant darbinę atmintį, tuo pačiu metu vertinant daugiau negu vieną pažintinę funkciją – trumpalaikę informacijos išsaugojimą, jos apdorojimo greitį ir pastovią padalintą atmintį. Taip pat darbinę atmintį galima vertinti taikant DS-b. Šio testo rezultatai blogėja didėja ligai keičiantis į antrinę progresuojančią [94, 95].

Ilgalaikė atmintis apima dalį už trumpalaikės atminties ribų. Daug tyrimų rodo šio kognityvinio, verbalinio ir neverbalinio, domeno sutrikimą sergant IS. Atminties sutrikimas labiau pastebimas taikant atgaminimo negu atpažinimo testus. Tai rodo, jog sergančiųjų IS labiau nukenčia informacijos sugrąžinimas, bet ne kodavimas. Tokius duomenis patvirtina ir kalbos sklandumo testo (angl. *Fluency test letter, category, LFT, CFT*) rezultatai, rodantys retrogradinės atminties sutrikimą [94]. Taip

pat pabrėžiama, kad egzistuoja atminties išmokymo problemos. Nors sugebėjimas išmokyti pasikartojančius dirgiklius IS sergantiems ligoniams gali skirtis, tikslinga išskirti tris IS sergančių ligonių grupes pagal tai, kokio pobūdžio išmokymas jiems būdingas: normalaus tempo išmokymas, pirmosios užduoties neatlikimas su tolesniu normaliu išmokimu, sutrikęs pradinis ir tolesnis išmokymas. Lyginant su sveikaisiais, IS sergantiems ligoniams, tam kad jie įsimintų, reikia daugiau kartų kartoti užduotį, bet jei jau kartą išmoko, jų uždelstas įsiminimas ar atpažinimas nesiskiria nuo sveikų kontrolinių asmenų. Pagal tai, ar taikoma verbalinė ar vizualinė užduotis, sutrikimo pobūdis gali skirtis: verbalinei informacijai įsiminti labiau nukenčia kodavimas, o vizualinėms užduotims – informacijos kaupimas ir išmokymas [114]. Kai kurie tyrimai labiau pabrėžia ne informacijos kiekio įsiminimą, bet pačius metodus, kurie taikomi įsiminimui, t.y. IS sergančio ligonio gebėjimą priskirti reikšmę įsimenamam objektui. Semantinis apdorojimas, apimantis atgaminimo esmę, IS sergantiems ligoniams lieka nepažeistas. Nors IS sergantys ligoniai atgamina mažiau elementų nei sveikieji, sąvokų, kurias jie įsimena, reikšmė yra svarbesnė. Kiek kitokie rezultatai gauti tyrime, rodančiame, kad IS sergantiems ligoniams yra būdingas semantinės atminties sutrikimas ir blogesnis konceptualių sąvokų supratimas. Taip pat teigiama, kad IS sergantiems ligoniams 60–63% galima nustatyti pokyčius atliekant autobiografinės atminties testavimą, kai vertinami vaikystės, ankstyvos jaunystės ir esami įvykiai. Tiriant ligonius, turinčius EDSS 8,4 balo negalią, nustatyta, jog jie blogiau atgamina einamuosius įvykius (panašiai į Alzheimerio liga sergančiųjų), o mažesnę negalią turintys IS sergantys ligoniai artimus įvykius prisimena gerai. Taigi, vertinant ne asmeninę epizodinę, bet semantinę atmintį, būtų netikslu prognozuoti, kad progresuojant IS artimoji atmintis išliks nepažeista [115-117]. Kyla klausimas, ar ilgalaikės atminties problemos nesivysto dėl darbinės atminties sutrikimo. Tačiau atsakymai į šį klausimą esamų tyrimų duomenimis prieštaringi: vieni tyrėjai teigia, kad darbinės atminties sutrikimas lemia blogesnę ilgalaikę atmintį, kiti, remdamiesi skirtingais nepriklausomais kiekvieno atminties aspekto neuroniniais mechanizmais, tam prieštarauja. Tačiau nurodoma, kad ryšys tarp trumpalaikės, darbinės ir ilgalaikės atminties yra labai svarbus [118].

Nustatyta, kad IS sergančių ligonių **implicitinė**, arba procedūrinė automatinė, nereikalaujanti jokių pastangų **atmintis** išlieka tokia pati kaip ir sveikųjų.

Pačių IS sergančių ligonių sugebėjimas įvertinti savo atmintį vadinamas **meta atmintimi**, kuri iš dalies gali priklausyti nuo prefrontalinės žievės funkcijos. IS sergantys ligoniai linkę pervertinti nusiskundimus atmintimi ir dėmesio sutrikimu. Tai gali būti dėl žemesnio išsilavinimo, KFS imituojančios depresijos, be to, ligoniai neteisingai priskiria dėmesio ir vykdomųjų (egzekutyvinių) funkcijų problemas atminties sutrikimui. Nusiskundimų kognityvinėmis funkcijomis rečiau randama tiems IS sergantiems ligoniams, kurių pažinimas arba dar nepažeistas, arba smarkiai nukentėjęs.

Vizualinė konstrukcinė (VK) atmintis vertinama atliekant vizualinę orientaciją, veidų atpažinimą, linijų orientavimą ir išskyrimą iš esamų formų. VK atminties sutrikimas IS sergantiems ligoniams gali reikštis nepriklausomai nuo regos aštrumo ar neurologinės negalios [116].

Dėmesys ir informacijos apdorojimo greitis

Dėmesio sutrikimų randama 12–25% IS sergančių ligonių, tačiau jie labai priklauso nuo vertinimui taikomų testų. Dėmesys labiau nukenčia sergant APIS negu RRIS ar PPIS. Dažniausiai būna blogesni kompleksinių, vertinančių selektyvų dėmesį testų rezultatai. Sergančiųjų IS dėmesys sutrinka atliekant ir vizualines, ir klausomąsias užduotis. KFS turintiems IS sergantiems ligoniams žymus informacijos apdorojimo greičio sulėtėjimas randamas atliekant visus dėmesio testus, tuo tarpu neturintys KFS tuos pačius testus atlieka gerai. Klaidų dažnis tarp ligonių, patiriančių motorinį sulėtėjimą ir nuovargį, yra panašus. Atliekant dėmesio tyrimų vertinimą, svarbu atsižvelgti į IS būdingą mąstymo sulėtėjimą ir nuovargį. [119,120]. Mąstymo sulėtėjimas – pagrindinis sergančiųjų IS mąstymo sutrikimo požymis, jis būdingas subkortikiniams ligoms, kurioms ir priklauso IS. Nors atliekant dėmesio užduotis, sulėtėja informacijos apdorojimo greitis, testų atlikimo tikslumas išlieka beveik nepakitęs. Informacijos apdorojimas pakinta atliekant vizualines ir auditorines užduotis nepriklausomai nuo motorinio pažeidimo ar pablogėjusių kognityvinių funkcijų. Žodinės atminties sutrikimas koreliuoja su informacijos apdorojimo greičiu. Toks sutrikimas vystosi dėl nepakankamo pradinio išmokymo, kuris kyla daugiau dėl sulėtėjusio apdorojimo greičio negu dėl pablogėjusio informacijos atgaminimo [120,121].

Informacijos apdorojimo greitis įprastai nustatomas atliekant skaičių keitimo simboliais testą (angl. *Digital Symbol Substitution Test, DSST*) ir (arba) greito

girdimojo serijinio pridėjimo testą (angl. *Paced Auditory Serial Addition Test, PASAT*). Netiesiogiai informacijos apdorojimą galima tirti atliekant paprastus pasirinkimo reakcijos laiką atspindinčius testus, kai pasirodžius simboliui kompiuterio ekrane reikia nuspausti mygtuką. Sergant IS reakcijos laikas lėtėja. Tačiau vertinant tai, kad 80% IS sergančių ligonių būdingas nuovargis, ilgai trunkančių ir sudėtingų testų rezultatai gali būti iškreipti. Tiriant IS sergančius ligonius su KS, lyginant juos su neturinčiais KS simptomų ir sveikaisiais, nustatyta, kad IS sergantiems ligoniams be KS simptomų rastas motorinis dėl nuovargio atsiradęs sulėtėjimas, o ligoniams su KS simptomais labiau buvo išreikštas mąstymo sulėtėjimas [122]. Tokius duomenis patvirtina kiti mokslininkai, tyrę sergančiųjų IS nuovargio ir depresijos įtaką informacijos apdorojimo sulėtėjimui [113]. Teigiama, kad KFS turi įtakos ir motoriniams IS simptomams. Informacijos apdorojimo greičio sulėtėjimas pablogina ligonio eisenos greitį, o blogesnė žodinė atmintis susijusi su padidėjusia griuvimo rizika [123].

IS sergantiems ligoniams būdingas mąstymo sulėtėjimas negali būti aiškinamas vien tik nuovargiu ar depresija. Neuropsichologinės disfunkcijos metaanalizė nurodo, kad testai, tiriantys informacijos apdorojimo greitį, yra labiausiai jautrūs ir naudotini norint išsiaiškinti KF pokyčius IS sergantiems ligoniams. Automatinio informacijos apdorojimo sulėtėjimas gali būti nustatomas ir kognityvinių sutrikimų neturintiems ligoniams. Jis galėtų vystytis ne dėl pačių pokyčių galvos smegenyse, bet dėl vizualinio komponento, kai sulėtėja impulso plitimas optiniais nervais. Dėmesio (vizualinio ir girdimojo) sutrikimas nustatomas ir sulėtėjusių judesių, ir nuovargį jaučiantiems IS sergantiems ligoniams. Dėl dėmesio sutrikimo gali vystytis antrinis atminties sutrikimas [116].

Valdomosios (egzekutyvinės) funkcijos (VF)

Valdančioji, valdomoji arba egzekutyvinė sistema – tai teorinė samprata: tariama kognityvinė sistema, kuri kontroliuoja įvairius pažinimo aspektus. Panašiai galima būtų apibūdinti orkestrą, sudarytą iš įvairių instrumentų, kuriuos valdo vienas dirigentas. Valdomosios funkcijos apima planavimą, abstraktų mąstymą, sprendimų priėmimą, problemų sprendimą, inicijuoja tam tikrą elgesį arba sulaiko nuo neteisingų ir sau nenaudingų veiksmų. Jos glaudžiai susijusios su dėmesiu ir darbine atmintimi. VF vertinimui gali būti siūlomas Viskonsino kortų parinkimo testas (angl. *Wisconsin Card Sorting Test, WCST*), kurį 1948 metais pasiūlė E. Bergas, o metodiką 1981

metais sukūrė R. Heatonas. Įrodyta, kad testas naudingas diferencijuojant IS sergančius ligonius nuo sveikųjų ir neįgaliųjų be galvos smegenų pažeidimo. Trečdaliui IS sergančių ligonių randama pokyčių WCST rezultatuose. IS sergantiems ligoniams gali būti taikomi ir kiti, patvirtinti IS tyrimuose, neuropsichologiniai testai: Raveno progresuojančios matricos (angl. *Ravens Progressive matrices, Raven PM*) ir kategorijų testas (angl. *Category Test, CT*). VF sutrikimai siejami su frontaliųjų skilčių patologija: pvz., neradus pakitimų WCST manoma, kad dorsolateralinės prefrontalinės žievės funkcija nepažeista. Žinios apie anatominius uždarus žiedus, kuriuos sudaro prefrontalinė žievė (dorsolateralinė prefrontalinė žievė, orbitofrontalinė žievė ir priekinė *gyrus cinguli* dalis), pamato branduoliai ir gumburas (*thalamus*) paaiškina gautus prieštarigus rezultatus. Vizualizuojami nutolę nuo prefrontalinės žievės pažeidimai gali sukelti elgesio sindromus ar KFS (pvz., nustatomą WCST) panašius į tuos, kurie randami esant pakitimams prefrontalinėse zonose. Empiriniai duomenys teigia, kad abstraktaus mąstymo sutrikimas rodo generalizuotą galvos smegenų disfunkciją [116].

Kalba ir vizualinės funkcijos

IS sergantiems ligoniams afazija nebūdinga, bet maža dalis (9%) ligonių kalbos testus atlieka blogai ir tai gali būti kitų kognityvinių domenų pažeidimo pasekmė [94,124,125]. 1976 metais A. L. Bentono ir K. Hamsherio pasiūlytas COWAT (angl. *Controlled Oral Word Association Test*) testas, įvardijant sąvokas iš trijų pirmųjų raidžių (FAS) ir tam tikras kategorijas per fiksuotą 1 minutės laiką, įvardija ne tik kalbą bet taip pat dėmesį ir žodinę atmintį. Kadangi sergantieji IS šį testą atlieka žymiai blogiau, jis yra rekomenduojamas ir įtrauktas į trumpą kartotinių neuropsichologinių testų rinkinį BRB-N (angl. *Brief Repeatable Battery-Neuropsychological*) [116,126].

IS pradžioje nukenčia žodinis sklandumas ir žodinė atmintis. Ilgiau sergant IS, KFS progresuoja, nukenčia vizualiniai konstrukciniai gebėjimai, dėmesys ir informacijos apdorojimo greitis [127-129]. Vertinant tai, kad IS susirgusiems vyrams ligos eiga progresuoja sparčiau, buvo tirta lyčių įtaka KFS progresavimui. Nustatyta, kad vizualinių konstrukcinių sugebėjimų sutrikimai vyrams progresuoja sparčiau negu moterims, tuo tarpu kontrolinėse sveikųjų grupėse tokių skirtumų nerasta [130].

3.5 Sergančiųjų išsėtine skleroze kognityvinių funkcijų vertinimas

IS sergančiųjų ligonių savų kognityvinių funkcijų įvertinimas neatitinka neuropsichologinio ištyrimo rezultatų, daugiau priklauso nuo esamų depresijos simptomų, tačiau pastebima, kad ligoniai teisingai vertina KF funkcijų pokyčius ar jų blogėjimą ligai tęsiantis [131,132].

Kol KFS nėra išreikšti, jie neaptinkami įprastinio neurologinės būklės vertinimo metu. Demencijos ir lengvo kognityvinio sutrikimo nustatymui įprasta ir priimta naudoti minimalų protinės būklės vertinimo testą (MMSE), tačiau šis testas nėra pakankamai jautrus IS sergantiems ligoniams, todėl jų KFS vertinimui nėra taikomas [133,134]. Nurodoma, kad IS sergančiųjų ligonių su KFS atrankai galėtų būti tinkamas laikrodžio piešimo testas, kuris paremtas integruojančių funkcijų, abstraktaus mąstymo ir vizualinių konstrukcinių sugebėjimų kompleksiniu nustatymu. Jis nekoreliuoja su bendru EDSS balu, bet turi ryšį su EDSS protinės būklės balu, vizualiniu išmokimu ir atgaminimu, ilgalaikiu dėmesiu ir koncentracija. Diferencijuojant IS sergančius ligonius su KFS nuo neturinčių KFS, nurodomas laikrodžio piešimo testo jautrumas 93,4% ir specifiškumas 85,8%. Jis nesudėtingai gali būti taikomas ilgalaikiuose tyrimuose stebint ligonių KF [135].

Sergančiųjų IS KF vertinimui dažniausiai taikomi tie testai, kurie labiausiai atspindi IS būdingus KF sutrikimus. Todėl dėmesio vertinimui taikomi testai: simbolių modalumo (angl. *Symbol Digit Modalities Test*), klausos (*Auditory A's Auditory Trail*), diktuojamasis žodinis skaičių sudėties (*Paced Auditory Serial Addition Test*), Stroop testas. Atminties vertinimui taikomi testai: loginės atminties (angl. *Logical Memory, WMS-R*), Kalifornijos žodžių išmokimo (*California Verbal Learning Test*), dalinio atgaminimo testas (*7/24 spatial Recall Test*). Kalbos vertinimui yra taikomi testai: sutrumpintas Bostono įvardijimo (angl. *Abbreviated Boston Naming Test*), kontroliuojamas žodinių asociacijų (*Controlled Oral Word Association Test*), sutrumpintas Token testas (*Abbreviated Token Test*). Vizualinės konstrukcinės atminties vertinimui gali būti taikomas sutrumpintas Hooper vizualinio išdėstymo testo modifikuotas blokelių dizaino subtestas (angl. *Abbreviated Hooper visual Organization Test Modified Block Designed Subtest, WAIS-R*). Valdamosios funkcijos objektyvizuojamos atliekant šiuos testus: konceptualaus sprendimo Wisconsin kortų atrankos (angl. *Conceptual Reasoning Wisconsin Card Sorting*

Test), Raveno standartinės progresuojančios matricos (*Raven's Standard Progressive Matrices*), Wechler intelekto testą (*Comprehension Subtest, WAIS-R*) [136].

Norint įrodyti sergančiųjų IS kognityvinių domenų pakitimus kompleksiskai, KF vertinti ligos eigoje ir palyginti skirtingus tyrimus, pasaulyje taikomi keletą testų apimantys kognityvinių testų rinkiniai, arba baterijos. Daugiausiai paplitę testų IS KF rinkiniai: Rao's trumpa pakartojimo baterija (angl. *Rao's Brief Repeatable Battery, BRBNT*), Rao'sBRB + Stroop spalvų ir žodžių užduoties testas (*Rao's BRB + Stroop color-Word Task*), atrankinis neuropsichologinis klausimynas IS sergantiems ligoniams (*MS Neuropsychological Screening Questionnaire*), minimalus sergančiųjų IS kognityvinių funkcijų, įvertinimas (*Minimal assessment of cognitive function in MS*) [93]. 1990 metais patvirtintas bene plačiausiai IS KF tyrimams taikomas testų rinkinys, kurio atlikimas užtrunka 20–30 minučių, – Rao's trumpa pakartojimo neuropsichologinė baterija (*Rao's Brief Repeatable Neuropsychological Battery, BRBNT*). Ši testų rinkinį sudaro penki eilės tvarka atliekami testai: 1) Busche atrenkamojo priminimo testas (*SRT*), skirtas matuoti žodinių įsiminimą ir atgaminimą atliekant 6 žodžių mokymosi užduoties bandymus; 2) 10/36 erdvės atgaminimo testas (*10/36*), įvertinantis regimąjį erdvės įsiminimą ir uždelstą įsiminimą; 3) simbolių modalumo testas (*Symbol Digit Modalities Test, SMT*), skirtas dėmesio koncentracijai, išlaikymui ir informacijos apdorojimo greičiui tirti; 4) diktuojamasis žodinis skaičių sudėties testas (*Paced Auditory Serial Addition Test, PASAT*), skirtas dėmesio koncentracijai ir išlaikymui bei informacijos apdorojimo greičiui tirti; 5) žodžių sąrašo pateikimo testas, kuris yra semantinis verbalinio sklandumo testas. BRBNT jautrumas siekia 71%, specifiškumas – 94% [93,137].

Kadangi BRBNT mažai atspindi aukštąsias VF ir erdvinio apdorojimo funkcijas, 2002 metais patvirtintas minimalus IS kognityvinių funkcijų tyrimas (angl. *Minimal Assessment of Cognitive Function in MS, MACFIMS*), į kurio sudėtį papildomai įterpti auditorinės verbalinės ir vizualinės erdvinės atminties testai. Jo atlikimas užtrunka apie 90 min. Abiejų rinkinių jautrumas palyginamas, tačiau į MACFIMS rinkinį papildomai įeinantis skaičių keitimo simboliais testas (angl. *Digit Symbol Substitution Test, DSST*) jautrus labiausiai. Testų rinkinį papildo subtestai, kurie vertina svarbius IS parametrus, tokius kaip emocijos, nuovargis ir smulkiųjų judesių motorika [138-140]. MACFIMS testų rinkinį rekomenduojama atlikti, kai nuo pat IS pradžios planuojama kognityvinius testus kartoti vertinant KFS kitimą [137].

Labai paplitę individualūs neuropsichologiniai testai, kurie atspindi IS kognityvinių pažeidimų profilį. Tokius testus galima išsirinkti individualiai ir pasirinktinai kartoti ligos eigoje. KF vertinimui dažnai naudojami testai: diktuojamasis žodinis skaičių sudėties testas (angl. *Paced Auditory Serial Addition Test, PASAT*), nuo 1982 metų A. Smitho pasiūlytas adaptuotas IS sergantiems ligoniams skaičių keitimo simboliais testas (*Digit Symbol Substitution Test, DSST*), Kalifornijos žodžių išmokimo testas (*California Verbal Learning Test*), trumpas vizualinės konstrukcinės atminties testas (*Brief Visuospatial Memory Test-Revised*), Delis Kaplan vykdomosios funkcinės sistemos rūšiavimo testas (*Delis Kaplan Executive Function System, Sorting Test*), kontroliuojamos žodinės orientacijos testas (*Controlled Oral Word Orientation Test*), teisingos linijos orientacijos testas (*Judgment of Line Orientation Test*) [93,137].

Kognityvinių testų ir jų rinkinių, taikomų IS KF tyrimams, įvairovė yra didelė. Dažnai tyrėjas pats pasirenka kognityvinio tyrimo būdus ir testus, tinkamus tam tikram ligoniui ir pritaikytus prie esamų ištyrimo sąlygų [141]. Lietuvoje taikant BRBNT B versiją buvo atliktas sergančiųjų išsėtine skleroze kognityvinių funkcijų ir depresijos ryšio vertinimas, kuriame iširta 41 ligonis ir 52 sveikieji. Tyrimo išvadose teigiama, kad sergančiųjų IS verbalinis įsiminimas yra neigiamai susijęs su depresija: depresiniai požymiai statistiškai reikšmingai koreliuoja su pastovaus ilgalaikio atgaminimo rodikliais ir ilgalaikiu atgaminimu po tam tikro uždelsimo. Statistiškai reikšmingo ryšio tarp sergančiųjų IS informacijos apdorojimo greičio ir depresijos neįrodyta [142]. Verbaliniai ir „pieštuko popieriaus lape“ testai ir jų rinkiniai plačiai taikomi kognityvinių sergančiųjų IS funkcijų tyrimams, kadangi nurodo specifinių ir ankstyvų kognityvinių funkcijų domenų pažeidimus. Jie yra įprasti ligoniams, nesukelia papildomo diskomforto.

21 amžiuje spartėjant ir tobulėjant kompiuterinėms technologijoms skaitmeninių rezultatų archyvavimo ir apdorojimo sistemoms imta taikyti ir kompiuterizuotus neuropsichologinių testų rinkinius. Kai kurie jų, pvz., automatizuotas neuropsichologinis tyrimų rinkinys (*Automated Neuropsychology Assessment Metrics, ANAM*), yra pritaikyti specifiniams IS KF simptomams vertinti. Nurodoma, kad ANAM testų rinkinio rezultatai gerai koreliuoja su PASAT testo rezultatais [143]. Taip pat nustatyta, kad taikant kompiuterinius ir popierinius atitinkamų testų būdus, gaunami panašūs, patikimai tarpusavyje koreliuojantys

rezultatai. Toks atitinkamas ryšys įrodytas taikant SDMT arba vadinamą DSST, įprastinį ir kompiuterinį testo variantus [144].

Kompiuteriniai testai turi savų privalumų, nes yra tikslūs, gautus duomenis galima archyvuoti ir apdoroti. Tokie veiksmingi kompiuterinių testų rinkiniai ateityje galėtų būti žymiai plačiau naudojami IS KF tyrimuose. Pirmasis kompiuterizuotu kognityvinių testų rinkiniu atliktas nedidelės apimties tyrimas Lietuvoje, kuriame buvo tirta 20 IS sergančių ligonių ir 20 kontrolinių sveikų asmenų, patvirtino teiginius, kad sergančiųjų IS KF skiriasi nuo sveikųjų. Labiausiai su IS trukme koreliuoja reakcijos greitis, dėmesio apimtis ir kai kurie epizodinės atminties rodikliai. Tirtų KF rodikliai taip pat koreliavo su fizine negalia. Kadangi tyrimas įrodė IS būdingus KFS ir patvirtino kompiuterizuoto testų rinkinio pagrįstumą, jis galėtų tapti naudinga priemone kasdieniame IS specialistų darbe [145].

3.6 Kognityvinių funkcijų sutrikimų ryšys su pakitimais MRT tyrime

Tiriant sergančiųjų IS patologinius pokyčius nustatyta, kad ligos raiškai svarbūs demielinizacijos, aksonų pažeidimo, degeneracijos, atsikūrimo ir gliozės mechanizmai. Šie procesai yra heterogeniški, reiškiasi daugeliu ne tik klinikinių, bet ir MRT požymių bei nevienodu atsaku į gydymą. Heterogeniški IS raiškos variantai yra lemiami dviejų priešingų patofiziologinių procesų: uždegiminio, destruktivaus, kai vystosi nervinio audinio pažeidimas ir priešingo, kai nervinis audinys atsikuria. Šiuos heterogeniškus vyksmus galima tirti *in vivo* atliekant MRT tyrimą, kai parenkami tam tikri žymenys, galintys atspindėti uždegimą, aksonų netekimą ir pakitimų koreliaciją su klinicine ligos raiška ir prognoze [146]. KFS sergant IS – tai ne tik dėl nervinio audinio destruktijos, bet pusiausvyros tarp destruktijos, atsikūrimo ir prisitaikomos funkcinės reorganizacijos rezultatas [147].

Kadangi KFS sergant IS yra neatsiejama klinikos dalis, tų pačių MRT parametrų vertinimas būtų naudingas vertinant ir prognozuojant kognityvines IS sergančių ligonių funkcijas. Literatūroje aprašomas ryšys tarp kognityvinių funkcijų ir smegenų patologijos, vizualizuojamos galvos smegenų MRT tyrimu, funkciniais galvos smegenų ir elektrofiziologiniais tyrimais [148]. IS diagnostikoje ir stebėjime svarbiausias ir plačiai taikomas yra konvencinis MRT tyrimas, tačiau, galimai dėl tyrimo specifškumo apibūdinant ir skaičiuojant patologinius IS požymius, koreliacija tarp židinių ir klinikinės IS raiškos yra nevienareikšmė [149,150].

MRT T2 W židiniai

Hiperintensiniai (didesnio tankio) židiniai MRT T2W tyrime rodo esamą makroskopinį pažeidimą, kai dėl skirtingų procesų, tokių kaip edema, uždegimas, negrįžtama demielinizacija ir aksonų netekimas, gaunamas patologinis audiniuose esančio vandens vaizdas [149].

Kiekybiškai vertinant MRT židinius ir tiriant kognityvines funkcijas pastebėta, kad židiniai smegenyse ligonio negalią gali lemti netiesiogiai, sukeldami KFS [151]. Prognozuojant IS išsivystymo tikimybę po kliniškai izoliuoto sindromo svarbu vertinti židinių skaičių ir židinių tūrį. Nurodoma, kad didelio tūrio židinių turintiems ligoniams IS vystosi du kartus dažniau nei mažo tūrio židinių. Jei atsiradus KIS židinių bendras tūris didesnis negu $1,23 \text{ cm}^3$, konversija į kliniškai patvirtintą IS vystosi 86% ligonių. Toks $1,23 \text{ cm}^3$ tūris galėtų atitikti maždaug šešis tipinius IS židinius, kurių vieno tūris apie $0,2 \text{ cm}^3$. Svarbus prognostinis veiksnys IS išsivystymui yra ne tik židinių skaičius, bet ir židinių atsiradimo vieta. Teigiama, kad esamų židinių subtentorinė lokalizacija prognozuoja KIS konversiją į kliniškai patvirtintą IS. Infratentoriniai židiniai būdingi IS, tačiau nebūdingi sveikiems kontroliniams asmenims. Jų radimas KIS ištiktiems ligoniams yra svarbus prognostinis veiksnys, papildantis bendro MRT židinių tūrio reikšmę IS išsivystymui. Klinikiniai tyrimai, nagrinėjantys bendro MRT židinių tūrio įtaką ligonio negaliai, vertinamai EDSS balais, pateikia dvejopas išvadas. Vienuose teigiama, kad MRT židinių tūris neturi tiesioginės įtakos ligonio EDSS būklei, tačiau kiti tyrimai rodo, kad toks ryšys neabejotinai yra. Tą paaiškinanti prielaida būtų ta, kad, esant daugiau židinių, tam tikros pažeistos funkcinės zonos deficitui išryškėti tikimybė yra didesnė, ligoniams su daugiau židinių patologinis procesas labiau agresyvus, daugiau netenkama aksonų, todėl didėja EDSS ir progresuoja negalia. Jei židinių yra mažai, procesas mažiau agresyvus ir negalia mažiau išreikšta. Nustatyta koreliacija tarp IS židinių kiekio ir ligos pradžios, trukmės, eigos, EDSS, paūmėjimų dažnio, esamų simptomų ir gadolinio kontrasto kaupimo [152-154].

Vertinant hiperintensinių MRT T2 W židinių baltojoje medžiagoje kaitą, galima spręsti apie IS progresavimą. Nurodoma T2W židinių įtaka KFS išsivystymui. Keletas tyrimų, atliktų su nedideliu ligonių skaičiumi (didžiausias ligonių skaičius – 35), nurodė, kad bendras židinių tūris koreliuoja su kognityvine disfunkcija. Iki 74% KFS vertinimui taikytų testų rezultatų koreliavo su bendru T2 W židinių tūriu MRT

tyrime. Rastas ryšys vertinant VF, atmintį ir psichomotorines reakcijas. Nurodoma, kad bendras židinių tūris geriausiai gali prognozuoti darbinę atmintį ir abstraktų konceptualų mąstymą, *corpus callosum* dydis – informacijos apdorojimo greitį, ilgalaikį dėmesį, greitą problemų sprendimą ir aritmetinius gebėjimus. Skilvelių ir smegenų santykis kognityvinės disfunkcijos aiškiau neprognozuoja. Yra ir priešingų duomenų, rodančių, kad nors KFS turinčių ligonių grupėje nustatyta daugiau T2 ir T1 židinių, reikšmingos koreliacijos tarp T2 židinių tūrio ir visų KF testų rezultatų negauta (arba ji gauta atliekant tik kai kuriuos testus) ir tai rodo, kad T2 židinių tūris neatspindi bendros KD [155,156]. Židinių skaičius galimai turi nedidelę įtaką KFS, tačiau svarbesnis veiksnys lemiantis KF rezultatus yra židinių lokalizacija. Nurodoma, kad didesnę įtaką KFS turi židinių lokalizacija temporalinėse ir frontalinėse skiltyse. Tai aiškinama tuo, kad, žodinės atminties testams atlikti reikalingas temporalinių ir frontaliųjų skilčių aktyvavimas. Dėmesio testus labiau veikia židiniai, lokalizuoti frontalinėse ir parietalinėse skiltyse. Okcipitalinėse skiltyse lokalizuoti židiniai kognityvinių testų rezultatus veikia mažiausiai. Periventrikuliariai lokalizuoti židiniai susiję su psichomotorinių reakcijų sulėtėjimu. Jei židiniai smegenyse lokalizuoti tolygiai, jie tokios įtakos psichomotorinių reakcijų greičiui neturi. KFS išreikštumui svarbus ne tik židinių skaičius ir jų lokalizacija, bet ir bendras židinių tūris [157,158]. M. Rovaris ir M. Filippi teigia, kad MRT T2 seka nepakankamai gerai įvertina frontaliųjų skilčių pažeidimus ir židinių lokalizaciją. Šie autoriai pažymi, kad ne tik makroskopiniai, bet ir mikroskopiniai T2 židinio pakitimai svarbūs KFS genezei. Tai galėtų būti vienas paaiškinimų, kodėl įvairiuose tyrimuose koreliacija tarp MRT ir KF tyrimų skiriasi [155].

MRT galvos smegenų atrofija

IS nėra tik uždegiminė demielinizuojanti centrinės nervų sistemos liga. Jau ankstyvose ligos stadijose randamas aksonų netekimas ne tik demielinizuojančiose plokštelėse, bet ir normaliai atrodančioje baltojoje medžiagoje bei žievėje [157-161]. Neuroaksoninė degeneracija yra negrįžtamas procesas, lemiantis nuolatinę negalią. Audinių netekimo (arba atrofijos) procesas galėtų būti geresnis ligos progresavimo žymuo negu židiniai pakitimai [162]. Galvos smegenų atrofija sergantiesiems IS labiau išreikšta negu sveikiesiems, o jos vertinimas svarbus objektyvizuojant ir prognozuojant IS progresavimą. Atrofija vystosi įvairiose smegenų dalyse: žievėje, didžiojoje smegenų jungtyje (*corpus callosum*), skilveliuose, smegenų kamiene,

smegenėlėse, optiniame nerve ir nugaros smegenyse. Remiantis ankstesnių tyrimų rezultatais buvo manoma, kad atrofija vystosi tik vėlyvose IS stadijose. Tačiau pastarųjų metų tyrimai rodo, jog tai ankstyvas procesas, prasidedantis pačioje ligos pradžioje, net esant kliniškai izoliuotam sindromui, kuris vėliau progresuoja iki kliniškai patvirtintos IS [163]. Nustatytas reikšmingas ryšys tarp KFS ir smegenų atrofijos (mažesnio smegenų parenchiminio tūrio ir smegenų parenchiminės frakcijos, t.y. santykio tarp parenchiminio tūrio ir bendro smegenų tūrio paviršiuje) sergantiems IS. Mažėjantis smegenų parenchimos tūris po 2 metų reikšmingai prognozuoja KF blogėjimą ir rodo stiprų ryšį tarp KFS ir smegenų parenchimos netekimo ankstyvose ligos stadijose. Subkortikinė atrofija, išmatuojama vertinant bikaudalinį santykį, taip pat koreliuoja su KFS [164].

Nustatytas ryšys tarp *corpus callosum* atrofijos ir KFS. Atrofija susijusi su mąstymo greičio ir problemų sprendimo sulėtėjimu, kalbos laisvumu ir girdimosios ir regimosios informacijos perdavimu tarp pusrutulių. Nustatytas ryšys tarp KF (išmokimo ir atminties) sutrikimo ir skilvelių padidėjimo. Sergantiems APIS nustatyta koreliacija tarp skilvelių padidėjimo ir atminties bei verbalinio intelektualinio sutrikimo, tačiau koreliacijos tarp skilvelių padidėjimo ir ligos trukmės ar bendros negalios kai kurie tyrimai neįrodo. Dažnai diskutuojama, ar kognityvinė disfunkcija progresuoja dėl su IS susijusio skilvelių padidėjimo ar dėl normaliai su amžiumi progresuojančios smegenų atrofijos [165]. Teigiama, kad sergančiųjų IS gumburo (*thalamus*) tūris yra 16,8% mažesnis negu sveikųjų. Nustatyta, kad KFS stipriai koreliuoja su gumburo tūriu, tuo tarpu koreliacija su fizine negalia labai menka. Tai galima paaiškinti tuo, kad gumburas turi gausius reciprokinis ryšius su kitomis smegenų dalimis ir vystantis demielinizacijai bei aksonų netekimui jis gali nukentėti dėl mitybos trūkumo ir besivystančios Walero degeneracijos. Naujausi tyrimai rodo, kad sergantiems IS atrofiniai pokyčiai vystosi ne tik baltojoje smegenų medžiagoje, bet ir vadinamosios naujosios žievės dalyje, pilkojoje medžiagoje. Dėl to jau ankstyvose RRIS ir PPIS stadijose mažėja naujosios žievės tūris ir dėl to vystosi negalia. Turintiems KFS ligoniams randama žievės atrofija labai stipriai koreliuoja su blogesniais žodinių testų, dėmesio koncentracijos ir verbalinio sklandumo testų rezultatais. Pilkosios medžiagos pažeidimas IS sergantiems ligoniams jau nuo ankstyvų ligos stadijų gali sukelti kognityvinę disfunkciją [166–169].

Lyginant RRIS sergančius ligonius, turinčius nedidelę negalią (iki 3 balų EDSS), didesnė skilvelių atrofija nustatyta tiems ligoniams, kurie blogiau atliko dėmesio, informacijos apdorojimo greičio ir žodinio įsiminimo testus. *Corpus callosum* atrofija koreliavo su regimąja atmintimi. Įvertinus ligonių amžių ir išsilavinimą, trečiojo skilvelio plotis geriausiai atspindėjo bendrą ir specifinį KFS. Tyrėjai padarė išvadą, kad ligoniams, sergantiems RRIS ir turintiems nedidelę negalią, galvos smegenų atrofinais pokyčiais KFS atspindi geriau, negu bendras MRT židinių kiekis [170]. APIS sergantiems ligoniams galvos smegenų atrofija išreikšta labiau nei sergantiesiems RRIS ar sveikiesiems. Trečiojo skilvelio plotis prognozuoja KFS ir sergantiesiems RRIS ir APIS skiriasi. Jis koreliuoja su daugeliu žodinės atminties testų, vizualine konstrukcine atmintimi, reakcijos greičiu.

Papildomam išaiškinimui gali būti taikomi nauji, iš dalies ar visiškai automatizuoti naujosios žievės atrofijos matavimai. Naujosios žievės tūris taip pat koreliuoja su testais, atspindinčiais žodinę, vizualinę konstrukcinę atmintį ir informacijos apdorojimo greitį, bet nesuteikia papildomos vertės lyginant su kitais MRT parametrais [171,172]. Vertinant ilgalaikį galvos smegenų atrofijos progresavimą IS sergantiems ligoniams nustatyta, kad parenchiminė frakcija sumažėja apie 0,7% per metus, o skilvelinė frakcija didėja 3,7% per metus. Skirtingos eigos IS sergančių ligonių parenchiminės frakcijos (bendro smegenų atrofijos žymens) mažėjimas nesiskiria, o skilvelinė frakcija (centrinės atrofijos žymuo) labiau linkusi didėti sergantiems APIS ligoniams negu PPIS. Skilvelinės frakcijos didėjimas koreliuoja su amžiumi ir simptomų trukme. Jauniems RRIS sergantiems ligoniams su nedideliu negalia skilvelinė frakcija didėja labiau negu vyresniems. Todėl galima teigti, kad smegenų atrofijos vystymosi greitis yra nuo ligos eigos ir kitų klinikinių charakteristikų nepriklausomas procesas, kuris prasideda anksti ir pamažu progresuoja [173]. Taikant MRT morfometrinių vokselių principą pilkosios galvos smegenų medžiagos atrofijos vystymasis vizualizuojamas jau ankstyvos eigos RRIS sergantiems ligoniams. Lyginant su sveikųjų smegenų pakitimais, sergantiesiems IS didesnė atrofija vystosi gumbure ir dešiniojoje lateralinėje prefrontalinėje žievėje. Gumburo atrofija koreliuoja su EDSS pokyčiais, o ankstyvoje RRIS stadijoje ji matoma aiškiau negu sritinė žievės atrofija [174].

Ne visi KF testai vienodai koreliuoja su židininiais pakitimais arba su atrofija. Nurodoma kai kurių KF testų priklausomybė nuo T2W židinių aiškesnė, tačiau kai

kurių (daugiausia reikalaujančių dėmesio, žodinio sklandumo, psichomotorinių reakcijų) testų rezultatai labiau susiję su galvos smegenų atrofija. Tokia tendencija labiau stebima IS sergantiems ligoniams, turintiems didesnę fizinę negalią ir didesnę negu 4,0 balai EDSS [158]. Nustatyta, kad RRIS sergantiems ligoniams atrofija didėja 0,64% per metus (vertinami aksialinių MRT tyrimų rezultatai). Dėl besivystančios atrofijos didėja smegenų skilveliai. Trečiojo skilvelio plotis didėja 4,5%, šoninių skilvelių – 5,5% per metus. Trečiojo skilvelio plotis koreliuoja su jo tūriu [164,175,176]. Tyrimai rodo, kad sergančiųjų IS galvos smegenų atrofijos progresavimo greitis, vertinamas įvairiais metodais, siekia 0,5–0,8% per metus [177,178]. IS pažeidžia ir *corpus callosum* aksonų laidus, jungiančius dešinią ir kairiąją smegenų pusrutulius. Nustatyta, kad IS sergančiųjų ligonių *corpus callosum* apie 22% mažesnis nei sveikų žmonių ir atrofija ilgainiui progresuoja 4,9% per metus [179,175]. *Corpus callosum* atrofija koreliuoja su psichomotorinių reakcijų greičiu, greitu užduočių sprendimu, priekinės dalies atrofija daro įtaką žodinio sklandumo užduotims [180,181]. Naujosios žievės (*neocortex*) tūrio spartesnis mažėjimas įrodytas blogesnes KF turintiems IS sergantiems ligoniams. Jiems daugiausia nukenčia žodinis sklandumas, dėmesys ir dėmesio koncentracija [182].

Pamato branduolių ir *thalamus* atrofija IS sergantiems ligoniams labiau išreikšta nei sveikiesiems. Sumažėjęs giliosios pilkosios medžiagos tūris nepriklausomai nuo *neocortex* tūrio lemia informacijos apdorojimo greičio sulėtėjimą sergantiesiems IS. Giliosios pilkosios medžiagos atrofija gumburo srityje yra didžiausia ir labiausiai susijusi su testų, atspindinčių dėmesį, psichomotorinių reakcijų greitį, protinį lankstumą ir trumpalaikį išiminimą, rezultatais. Kiauto atrofija nepriklausomai nuo gumburo atrofijos lemia informacijos apdorojimo greičio sulėtėjimą [183]. Informacijos apdorojimas lėtėja ne tik dėl pilkosios ir baltosios galvos smegenų atrofijos, bet ir dėl perduodančių informaciją baltosios medžiagos laidų nutrūkimo [184,185].

KFS atsiranda sergantiesiems ne tik kliniškai patvirtinta įvairios eigos IS. Nustatyta, kad net nustačius radiologiškai izoliuotą sindromą, kai yra didelė konversijos į IS tikimybė, MRT tyrimu nustatoma bendra ir žievinė atrofija bei T1W židinių tūris koreliuoja su blogesniais kognityvinių testų rezultatais [186]. Smegenų atrofijos matavimams idealus metodas turėtų nustatyti subtilius patologinius pokyčius, išvengti netikslių matavimų, matuoti tik tikrą atrofiją, būti tikslus, tinkamas

kartotiniams vertinimams, paprastas naudoti, automatizuotas, tinkantis kokybiškai ir kiekybiškai palyginti tarpusavyje tiriamųjų rezultatus. Visus šiuos kriterijus atitinkantį vienintelį MRT metodą būtų sunku išskirti. Plačiai naudojami dviejų dimensijų linijiniai smegenų ir skilvelių vertinimo matavimai nėra sudėtingi, todėl gali būti lengvai kartotiniai atliekami. Norint tiksliau įvertinti žievės storį, pilkosios medžiagos atrofiją, baltosios medžiagos tūrį ir išvengti mechaninių veiksnių įtakos linijiniams ir dviejų dimensijų MRT matavimams, pastaraisiais metais vis plačiau taikomi automatiniu principu paremti, turintys savų privalumų smegenų tūrio matavimai [187].

T1W juodosios skylės

Juodosios skylės (angl. *black holes*) MRT T1W režimu vizualizuojamos kaip hipointensiniai (mažesnio tankio) židiniai, kurie atspindi sunkų, negrįžtamą nervinio audinio pažeidimą. T1W židinių skaičius ir jų tūris svarbus IS progresavimui vertinti. Paskutiniųjų metų tyrimai rodo, kad nepakanka duomenų įrodyti aiškiam neginčijamam ryšiui tarp T1 hipointensinių židinių ir KD. Nustatyta, kad turinčių KFS IS sergančių ligonių T2 židinių kiekis yra žymiai didesnis negu KFS neturinčių, bet T1 hipointensinių židinių kiekis su KFS nekoreliuoja. Ryšio nebuvimą galima aiškinti tuo, kad T1W režimo jautrumas ribotas, T1 židiniai turi specifinius vaizdo registravimo parametrus ir T1 židinių vertinimas labai priklauso nuo konkretaus tyrėjo [188,189]. T1W režimas taip pat neįvertina nervinio audinio struktūros ir pažeidimo stiprumo pačiame židinyje. Todėl juodosios skylės T1W režime, nors ir nurodo išreikštą pažeidimą, nėra pakankamai jautrus žymuo IS progresavimui vertinti.

Sudėtingesnę naujosios žievės T1 židinių vizualizaciją galima atlikti tiriant galingesniu 3T galingumo MRT aparatu. Dviem trečdaliams IS sergančių ligonių T1 hipointensiniai židiniai gali būti nustatomi naujosios žievės srityje, bet jų randama daugiau tiems ligoniams, kuriems labiau išreikšti židiniai T2W baltosios medžiagos pakitimai. Diskutuojama, ar naujosios žievės židiniai nėra baltosios medžiagos T1W židinių, išsitususių per kelis sluoksnius, dalis. Kognityvinius testus prasčiau atlieka tie IS sergantys ligoniai, kuriems nustatomi T1 židiniai žievėje. Nustatyta, kad žieviniai T1 židiniai tiesiogiai koreliuoja su baltojoje medžiagoje nustatomu židinių tūriu, taigi, jų įtaka KFS nėra nepriklausoma nuo baltosios medžiagos pažeidimo [190].

3.7 Naujų vizualinių metodų reikšmė KFS nustatyme

Nauji vizualiniai metodai smegenų pažeidimui nustatyti galėtų būti labiau jautrūs negu konvencinė MRT.

Magnetizacijos perkėlimo vaizdavimas (angl. *Magnetization transfer imaging*, MTI) padeda kiekybiškai nustatyti audinių pažeidimą IS židinio viduje ir suteikia papildomos informacijos. MTI histogramų analizė parodo makroskopinį ir mikroskopinį židinio vaizdą. Kai kurie tyrėjai naudojo MTI metodą ryšiui tarp smegenų patologijos ir KD nustatyti sergantiesiems IS ir nustatė koreliaciją tarp MTI tyrime normaliai atrodančios smegenų medžiagos ir KFS. Gauti duomenys įrodo, kad mikroskopiniai ir makroskopiniai smegenų audinio pokyčiai turi įtakos KFS. Kadangi MTI nustatomi gana subtilūs smegenų audinio pokyčiai, kurie konvencine MRT nevizualizuojami, šis metodas gali būti naudojamas tiriant sergančiųjų IS KFS progresavimą.

Difuzijos tenzorius MRT (angl. *Diffusion tensor*, DT-MRT) režimas yra kita alternatyva, galinti suteikti informacijos apie audinio integruotumą ir jo struktūrą, kuri konvencine MRT nenustatoma. Tyrimai nurodo ryšį tarp pakitimų DT-MRT tyrime ir negalios, KFS (kalbos, dėmesio ir atminties) sergantiesiems RRIS. DT-MRT tiksliau parodo IS sukeltus destruktinius pokyčius ir pateikia informaciją apie mikroskopinę ir mikroskopinę židinių struktūrą. Tiriant baltosios ir pilkosios medžiagos pokyčius IS sergantiems ligoniams dinamikoje, po 15 mėnesių nebuvo rasta reikšmingų skirtumų tarp PPIS ir APIS formų. Taip pat nenustatyta koreliacija tarp DT-MRT pokyčių ir bendro pažeidimo ploto bei procentinio smegenų tūrio pokyčio. Todėl manoma, kad DT-MRT kumuliaciniai pokyčiai neviseškai atitinka gretutinius pokyčius, tokius kaip T2 židinių kiekis ar sumažėjęs smegenų tūris. Dėl pakitimų normaliai atrodančioje pilkojoje medžiagoje (NAPM) negalia gali didėti nepriklausomai nuo kitų pakitimų konvenciniame MRT tyrime. Pilkosios medžiagos pokyčių nustatymas gali paaiškinti tokią klinikinę IS raišką, kaip kognityvinė disfunkcija. Normaliai atrodanti smegenų medžiaga (NASM) ilgainiui keičiasi sergant visų eigos variantų IS, tačiau sergant APIS – ryškiau. Manoma, kad KIS sergantiems ligoniams su tikimybe pereiti į IS normaliai atrodančios smegenų medžiagos pokyčiai yra nepriklausomas rizikos veiksnys tolesnei konversijai į patvirtiną IS. Sergančiųjų IS normaliai atrodančios baltosios medžiagos (NABM)

pakitimai prognozuoja klinikinės negalios progresavimą sekančių penkerių metų laikotarpiu.

Magnetinio rezonanso spektroskopijos tyrimu nustatomas neuronų integruotumo žymens N-acetilaspartato (NAA) kitimas NABM sergantiesiems RRIS stipriai koreliuoja su EDSS blogėjimu. Tai rodo, kad negalia progresuoja dėl besivystančio aksonų netekimo. Nustatyta, kad aksonų netekimas prasideda ankstyvose ligos fazėse, greitai progresuoja ir labiau vystosi lengvą nei sunkią negalią turintiems IS sergantiems ligoniams. Taip pat rasta koreliacija NASM ir NABM su neuropsichologiniais testais, atspindinčiais KFS. Sergančiųjų IS gumburo srities NAA 11% mažesnis nei sveikųjų. NAA sumažėjimas koreliuoja su gumburo tūrio ir NAA sumažėjimu normaliai atrodančioje frontalinių skilčių baltojoje medžiagoje. Užpakalinių periventrikulinių sričių NAA sumažėjimas abipus koreliuoja su vizualine atmintimi, dėmesiu ir žodiniu išmokimu. Sergantiesiems IS NAA sumažėjimas NABM susijęs ir su nuovargiu [166,191-194].

Pozitronų emisijos tomografijos (angl. *Positron emission tomography*, PET), **vieno fotono emisijos tomografijos tyrimas** (*Single-photon emission tomography*, SPET) ir **funkcinis MRT** (*Functional MRI*, fMRT) taip pat taikomi vertinti KFS sergantiesiems IS. PET tyrimai parodo smegenų metabolizmo ir kraujotakos pokyčius, kurie koreliuoja su KFS, ir gliukozės metabolizmo sumažėjimą, kuris taip pat koreliuoja su KFS ir bendru židinių kiekiu. Gumburo hipometabolizmas, nustatomas PET, koreliuoja su židinių kiekiu baltojoje medžiagoje. Galimai SPET tyrimai galėtų aptikti KFS (pablogėjusias frontalinių skilčių funkcijas) anksčiau negu neuropsichologiniai testai. PET ir MRT panašiai koreliuoja su KFS ir tai nurodo, kad šių tyrimų svarba panaši. Atliekant regimąsias užduotis fMRT tyrimu galima lokalizuoti funkciją, kuri sergantiems IS ir kontroliniams asmenims turi skirtingus aktyvacijos kelius. Tiems IS sergantiems ligoniams, kurie atlieka užduotis kaip sveikieji, nustatomi susiformavę kompensaciniai mechanizmai [166,188,195].

3.8 Sergančiųjų IS kognityvinių sutrikimų gydymo principai

Kognityvinę negalią galima sumažinti optimizuojant kognityvinę ligonio elgseną, t.y. taikant kognityvinę elgesio terapiją, psichoterapiją ir darbo terapiją [196,197]. Gretutinių (komorbidinių) būklių (nuovargio ir depresijos) gydymas taip pat gali pagerinti pažintines funkcijas. Nustatyta, kad taikant imunomoduliuojantį IS

gydymą beta interferonais, glatiramero acetatu, natalizumabu, fingolimodu ir vėlesnėse stadijose imunosupresantais, ligoniams žymiai pagerėjo klinikinė IS eiga, suretėjo paūmėjimai, sulėtėjo negalios progresavimas, sumažėjo galvos smegenų MRT židinių kaupimasis ir atrofijos progresavimas. Progresuojantys KFS, net ir esant stabiliai fizinei negaliai, nurodo, kad liga progresuoja. Kadangi ligos eiga modifikuojantys vaistai sumažina naujų židinių smegenyse susidarymą ir progresuojančią smegenų atrofiją, manoma, kad anksti, net po pirmosios IS atakos, pradėtas imunomoduliuojantis gydymas galėtų sustabdyti ar sulėtinti kognityvinių funkcijų blogėjimą [112,197-200].

Įvertinus atliktus išsėtinės sklerozės tyrimus, visgi daugelis svarbių klausimų lieka neatsakyta. Dauguma tyrimų atlikta su vidutinės ir sunkią negalią turinčiais ligoniais, mažai žinoma apie struktūrinių MRT pakitimų ir pažintinių funkcijų ryšį ligoniams su lengva negalia. Nors ir teigiama, kad RRIS ligonių KF nukentėję mažiau, nei sergančiųjų APIS, tik pavieniai tyrimai vertina KFS išskirdami ligos eiga [170]. Žinoma, jog IS etiopatogeniniai, klinikiniai, diagnostikos ir gydymo aspektai yra labai sudėtingi, tyrimų apimtys labai skirtingos, o taikomi KF tyrimo būdai labai įvairūs. Neabejotinai aišku, jog sergant IS ne tik fizinė, bet ir kognityvinė negalia įtakoja ligonio kasdienę veiklą. Todėl kognityvinių funkcijų vertinimas, nors pakankamai sudėtingas, reikalaujantis patyrimo ir papildomo laiko, tampa vis svarbesnis ne tik moksliniuose tyrimuose, bet ir klinikinėje praktikoje. Nors ir diskutuojama apie tai, kokius KF tyrimo metodus pasirinkti, kokius papildomus ligos progresavimo žymenis vertinti, o IS monitoravimui naudojami vis sudėtingesni MRT žymenys, vienareikšmių ligos dinamikos vertinimų nėra ir praktiškai KF tiriamos nepagrįstai retai. Mūsų pasirinkta tema, nagrinėjanti Lietuvos skirtingos eigos IS sergančių ligonių kognityvines funkcijas, jų ypatumus ir ryšį su radiologiniais MRT žymenimis labai aktuali.

Labai svarbu informuoti gydytojus apie KF svarbą, pateikti sergančiųjų IS kognityvinių funkcijų sutrikimų diagnostikos, stebėjimo ir gydymo algoritmus [112].

4 DARBO METODAI

Tyrimas atliktas Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Neurologijos ir neurochirurgijos klinikos Neurologijos centre, Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų Nervų ligų skyriuje ir Konsultacijų poliklinikoje 2007-2011

metais. Tyrimui atlikti gautas Lietuvos biomedicinos etikos komiteto leidimas 2008-11-26 Nr.52. Kiekvienas tiriamasis prieš dalyvaudamas tyrime pasirašė asmens informavimo ir informuoto asmens sutikimo dalyvauti tyrime formą.

4.1 Tiriamųjų atranka, grupių sudarymas, įtraukimo ir neįtraukimo į grupes kriterijai

Tyrimo dalyvavo 160 asmenų. Ištirta 120 Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų Nervų ligų skyriaus arba Konsultacijų poliklinikos išsėtine skleroze sergančių ligonių ir 40 sveikų asmenų, nesergančių IS ir kitomis centrinės ar periferinėmis nervų sistemos, metabolinėmis ar kitomis reikšmingomis ligomis; jie sudarė kontrolinę grupę.

Įtraukimo į tyrimą kriterijai:

- 1) asmenys, vyresni negu 18 metų;
- 2) IS sergantys ligoniai, kuriems pagal 2005 metais peržiūrėtus McDonaldo kriterijus diagnozuota išsėtinė sklerozė ir kurie atitiko peržiūrėtus 2010 metų McDonaldo kriterijus;
- 3) nesergantys gretutinėmis ligomis, galinčiomis turėti įtakos neurologinei fizinei negaliai, psichiatrinėmis arba kitomis kognityvines funkcijas trikdančiomis centrinės nervų sistemos ligomis;
- 4) IS sergantys ligoniai, mažiausiai vieną mėnesį nevartoję kognityvines funkcijas veikiančių vaistų (antidepresantų, anksiolitikų, neuroleptikų, H2 blokatorių, opiatų ir anticholinerginių);
- 5) IS sergantys ligoniai mažiausiai dvi savaites iki tyrimo negydyti intraveninio metilprednizolono didelėmis dozėmis ir plazmafereze, mažiausiai šešis mėnesius nevartoję nuolatinio gydymo geriamaisiais kortikosteroidais;
- 6) kiekvienam IS sergančiam ligoniui, ne anksčiau kaip 2 savaites iki planuojamo kognityvinių funkcijų ištyrimo buvo atliktas neurovizualinis galvos smegenų MRT tyrimas. Židininiai demielinizaciniai pakitimai, remiantis atnaujintais Barkhofo kriterijais, turėjo atitikti būdingus IS diagnozės patvirtinimui radiologinius pakitimus.

Neįtraukimo į tyrimą kriterijais laikyti bet kokie radiniai, neatitinkantys išvardintų įtraukimo į tyrimą kriterijų. Sveikiesiems galvos smegenų MRT tyrimas nebuvo atliekamas dėl medicininių indikacijų nebuvimo ir etiniais sumetimais arba

MRT vaizdas turėjo atitikti normos variantą, jei buvo atliktas paneigiant kitus susirgimus.

Kiekvienam tiriamajam buvo atliktas neurologinis ištyrimas. Įvertinti demografiniai tiriamųjų duomenys (amžius, ūgis, svoris, išsilavinimas, darbingumas, gimdymų skaičius moterims). IS sergantiems ligoniams buvo įvertinta pirmųjų simptomų pasireiškimo lokalizacija ir amžius, kuriame jie atsirado, IS diagnozės nustatymo data ir ligos trukmė, paūmėjimai, paūmėjimo buvimas ar nebuvimas ištyrimo metu, išsėtinės sklerozės eiga, šeiminė IS anamnezė. Sergantiems IS įvertinti paraklininiai tyrimai: MRT (jei buvo atlikta keli, radiologiniam vertinimui buvo pasirinktas paskutinis tyrimas), IS patvirtinimui atliktų laboratorinių smegenų skysčio tyrimų (oligokloninių juostų likvoro, imunoglobulinų G santykio) rezultatai, atliktų sukeltųjų potencialų tyrimai (centrinio laidumo laiko sulėtėjimas somatosensoriniuose potencialuose arba P100 laiko prailgėjimas regos sukeltuosiuose potencialuose). Visiems IS sergantiems ligoniams įvertinta terapija paskutiniam paūmėjimui gydyti (metilprednizolono didelių dozių intraveninė terapija, plazmaferezė), vartojamas gydymas IS eigą modifikuojančiais vaistais (interferonais beta 1b, glatiramero acetatu), imunosupresantais, simptominiiais vaistais (bendriniiais pavadinimais).

IS buvo diagnozuota pagal 2005 metais peržiūrėtus McDonaldo kriterijus, visi ligoniai atitiko peržiūrėtus 2010 metų McDonaldo kriterijus. IS eigos variantai buvo išskirti remiantis 1996 metais paskelbtais ir 2002 metais adaptuotais kriterijais pagal Confavreux ir Vukusic [27]. Tiriamieji buvo suskirstyti į šešias diagnostines 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). Gerybine IS buvo laikyta tokios eigos IS, kai sergant dešimt ir daugiau metų nuo IS pradžios EDSS neviršijo 2.0 balų [201,202]. Tirtų IS sergančių ligonių klinikinės eigos variantų pasiskirstymas atspindėjo IS variantų išsidėstymą bendroje IS populiacijoje.

Išsėtinės sklerozės paūmėjimu buvo laikyta atsiradę vienas ar keli neurologiniai simptomai, sutrikdantys funkciją ir trunkantys ilgiau, kaip 24 valandas. Išsėtinės sklerozės remisija – paūmėjimo metu atsiradusių neurologinių simptomų išnykimas arba regresavimas iki stabilaus lygio [7]. Išsėtinės sklerozės trukmė laikytas laikas nuo pirmųjų IS simptomų atsiradimo iki ligonio dalyvavimo tyrime.

4.2 Tyrimo metodai

4.2.1 Bendras klinikinis ir neurologinis ištyrimas

Visiems tiramiesiems atliktas bendras klinikinis ir neurologinis ištyrimas. Visi ligoniai, sergantys išsėtine skleroze, konsultuoti psichiatro (tikslu išaiškinti ir atmesti afektinius ir psichozinius sutrikimus). VUL SK Laboratorinės diagnostikos centre atliktas hematologinis ir biocheminis kraujo ištyrimas (tikslu atmesti patologinius pokyčius ir gretutines ligas, galinčias sukelti kognityvinių funkcijų sutrikimus ar nuovargio sindromą).

Fizinė sergančiojo IS negalia buvo vertinta taikant išplėstinę negalios vertinimo skalę (EDSS), kurios lietuviškas vertimas ir išsamus jos naudojimo aprašymas paskelbtas žurnale *Neurologijos seminarai* [203]. Buvo tiriamos piramidinės, smegenėlių, kamieninės, sensorinės, dubens organų, regos, smegenų (protinės) ir kt. funkcijos. EDSS vertinimas balais nuo 0 iki 10 balų rodė: 0–3,5 balo – minimalus fizinės negalios lygis, ligonis aktyvus ir nepriklausomas darbe ir namuose; 4,0–4,5 balo – negalia sukelia tam tikrų apribojimų ligonio gyvenime, 6,0–7,5 balo – liga trukdo ligonio savarankiškumui, reikalinga pagalba ir jis yra visiškai priklausomas.

4.2.2 Kognityvinių funkcijų ištyrimas

Subjektyvių nusiskundimų atmintimi vertinimui kiekvienam tiriamajam naudotas vizualinis klausimynas, kuriame 10 balų skalėje reikėjo įvertinti savo atmintį. Jei tiriamasis savo atmintį vertino kaip labai blogą, pasirinktinai žymėjo skaitinę reikšmę artėjančią link nulio, jei manė, kad atmintis gera ar labai gera, žymėjo skaitinę reikšmę artėjančią link dešimties.

Subjektyvių nusiskundimų nuovargiu vertinimui kiekvienam tiriamajam naudotas vizualinis klausimynas, kuriame 10 balų skalėje reikėjo pažymėti savo nuovargį. Nulis balų reiškė, kad nuovargio nėra, 10 balų – kad nuovargis labai didelis, išreikštas maksimaliai, o tarpinės reikšmės atitinkamai didėjančia tvarka rodė jaučiamo nuovargio išreikštumą.

Depresijos ir nerimo objektyviam vertinimui naudota ligoninės nerimo ir depresijos skalė, (angl. *Hospital Anxiety and Depression Scale*, HAD). Vertindamas savo savijautą per praėjusią savaitę, ilgai nesvarstydamas tiriamasis turėjo atsakyti į 14 klausimų, pažymėdamas labiausiai jo savijautą atitinkantį klausimo punktą.

Maksimaliai išreikštos depresijos (HAD_D) atveju bendras įvertinimo balas galėjo būti 21 balas, maksimaliai išreikšto nerimo (HAD_N) – taip pat 21 balas.

Nuovargio objektyviam vertinimui visiems tiriamiesiems taikyta nuovargio apibūdinimo skalė (angl. *Fatigue descriptive scale*, FDS, *Fatigue_DS*). Jos sudedamosios dalys vertino nuovargio iniciatyvą (I), modalumą (M), dažnį (D), sunkumą (S) ir Uthofo fenomeną (U). Nuovargis buvo apskaičiuojamas taikant formulę $I*(M+D+S)+U$ ir maksimalus objektyvizuoto nuovargio balas galėjo būti 17.

Kognityvinių funkcijų tyrimai buvo atliekami demencijai, dėmesiui, jo koncentracijai, psichomotorinių reakcijų greičiui, frontalinėms funkcijoms, atminčiai (darbinei, asociacinei, regimajai ir žodinei), darbinės girdimosios atminties apimčiai, išmokimo kreivei, uždelstam prisiminimui, kalbos sklandumui ir protiniam lankstumui, verbalinei loginei atminčiai, regimajai vizualinei ir konstrukcinei atminčiai, ilgalaikiai neverbalinei atminčiai vertinti. Demencijos vertinimui buvo taikomas protinės būklės mini tyrimas (angl. *Mini-Mental State Examination*, MMSE), sudarytas iš trumpų užduočių rinkinio, skirto įvairioms KF – orientacijai, žodžių pakartojimui ir atsiminimui, kalbos ir konstrukciniams gebėjimams (piešimui) vertinti. Jos galutinį rezultatą sudaro visų skalę sudarančių užduočių rezultatų suma, maksimalus įvertinimas – 30 balų. Lietuviškos versijos autorinės teisės priklauso Lietuvos biologinės psichiatrijos draugijai. KF vertinimui buvo atliekamas neuropsichologinis ištyrimas, kurį sudarė 10 testų ir jų potipių: skaičių eilės testo (angl. *Digit Span Test*, DST) variantai DS-f ir DS-b, skaičių keitimo simboliiais testas (*Digital Symbol Substitution Test*, DSST), skaičių ir raidžių jungimo testai (*Trail Making Test*, TMT-A ir TMT-B), penkių taškų testas (*Five-point Test*, FPT), kalbos (raidžių – *Letter Fluency Test*, LFT, kategorijų – *Category Fluency Test*, CFT) sklandumo testas, žodžių porų asociacijų testas (*Word Pair Association*, WPA), Rey žodžių išmokimo testas (*Rey Auditor Verbal Learning Test*, RAVLT), Rey-Osterrieth sudėtingos figūros testas (*Ray-Osterrieth Complex Figure Test*, ROCFT) [204,205].

Girdimosios darbinės atminties apimtis ir dėmesys vertintas taikant DST variantus DS-f ir DS-b. Tiriamasis iš pradžių buvo prašomas kartoti tyrėjo perskaitytą skaičių eilę ta pačia seka, kuri ilgėjo vienu skaičiumi po kiekvieno pakartojimo (*skaičių eilė į priekį*, angl. *forward*, DS-f). Testas buvo užbaigiamas, kai tiriamasis nesugebėjo teisingai pakartoti skaičių po dviejų bandymų. Antrojoje testo dalyje

tiriamasis kartojo ilgėjančią skaičių eilę atgaline tvarka, pvz., perskaityta „6, 4, 3, 9“, tiriamasis atkartoja „9, 3, 4, 6“ (*skaičių eilė atgal*, angl. *backward*, DS-b).

Psichomotorinių reakcijų greitis ir dėmesys vertintas taikant skaičių keitimo simboliu testą DSST. Kiekvienas skaičius nuo 1 iki 9 buvo koduotas tam tikrais tą skaičių atitinkančiais simboliu, pateiktais stambiu šriftu testo viršuje, pvz., skaičius 1 koduotas simboliu „-“, skaičius 7 – simboliu „^“. Tiriamasis buvo prašomas per tam tikrą laiką (90 sekundžių) teisingai ir nuosekliai užpildyti kuo daugiau langelių skaičius atitinkančiais simboliu. Kuo daugiau simboliu tiriamasis surašė teisingai, tuo rezultatas laikytas geresniu.

Protinis lankstumas ir dėmesio koncentracija buvo vertinama skaičių ir raidžių jungimo testu TMT-A ir TMT-B. TMT-A testas papildomai atspindėjo psichomotorinių reakcijų greitį, TMT-B – frontales funkcijas. Testą sudarė dvi dalys: popieriaus lape reikėjo kuo greičiau paeiliui sujungti išmėtytus skaičius nuo 1 iki 25 (TMT-A) ir pakaitomis sujungti skaičius nuo 1 iki 13 bei raides pagal abėcėlę nuo A iki L (TMT-B, kur pirmoji abėcėlės raidė A atitinka pirmąjį skaičių 1, antroji raidė B – antrąjį skaičių 2 ir t.t.). Buvo vertinamas laikas, per kurį tiriamasis atliko užduotis. Kuo greičiau tiriamasis atliko testą, tuo rezultatas laikytas geresniu.

Frontalinės, psichomotorinės funkcijos ir dėmesys buvo vertinamos taikant penkių taškų testą FPT. Tiriamasis buvo prašomas kiekviename langelyje iš esamų penkių taškų, išdėstytų kvadrato kampuose ir viduryje, sukonstruoti kuo daugiau skirtingų, nevienodai orientuotų figūrų, jungiančių du ar daugiau taškus. Kuo daugiau skirtingų figūrų tiriamasis sukonstravo, tuo rezultatas laikytas geresniu.

Darbinė žodinė atmintis, išmokimo kreivė, uždelstas ir ilgalaikis prisiminimas buvo vertinamas taikant Rey auditorinį žodžių sąrašo išmokimo testą RAVLT. Darbinei atminčiai ir išmokimui įvertinti tiriamasis penkis kartus iš eilės išklausė ir kaskart kartojo, kiek prisiminė, 15 tarpusavyje nesusijusių daiktavardžių (pirmąjį RAVLT 1–RAVLT 5) sąrašą, paskui vieną kartą – interferentinį kitų 15 žodžių (antrąjį RAVLT B) sąrašą. Uždelstam verbaliniam prisiminimui įvertinti tiriamasis atkartojo be priminimo pirmojo sąrašo žodžius (RAVLT 6), tą patį darė po 30 minučių (RAVLT 7) ilgalaikiam verbaliniam prisiminimui įvertinti. Kiekvieno bandymo metu buvo vertinamas teisingai prisimintų žodžių skaičius. Kuo daugiau teisingų žodžių tiriamasis įvardijo, tuo rezultatas laikytas geresniu.

Žodžių atpažinimui ir uždelstam prisiminimui vertinti buvo taikytas RAVLT testo žodžių atpažinimo variantas. Tiriamajam buvo skaitomas 50 žodžių sąrašas, į kurį įėjo 15 žodžių iš RAVLT A testo, 15 žodžių iš RAVLT B testo ir 20 naujų, iki tol negirdėtų žodžių. Jis turėjo atpažinti jau anksčiau girdėtus žodžius iš pirmojo A sąrašo. Testo vertinimui buvo naudotas tiriamojo padarytų klaidų (neatpažintų ar neteisingai atpažintų žodžių) skaičius. Kuo daugiau klaidingai atpažintų žodžių nurodė tiriamasis, tuo rezultatas laikytas blogesniu.

Frontalinės funkcijos, kalbos sklandumas ir dėmesys vertinti raidžių (LFT-D, LFT-A, LFT-S) ir kategorijų (CATflT) sklandumo testais. Tiriamojo kelis kartus buvo prašoma per 60 sekundžių išvardinti kuo daugiau bendrinių daiktavardžių. Pirmąjį kartą buvo prašoma, sugalvoti žodžius, kurie prasidėtų raide D, antrąjį – raide A, trečiąjį – raide S. Toliau buvo prašoma per 60 sekundžių išvardinti kuo daugiau įvairių bet kokių naminių ir laukinių gyvūnų bei paukščių. Kuo daugiau žodžių išvardijo tiriamasis, tuo rezultatas laikytas geresniu.

Regimoji konstrukcinė atmintis vertinta taikant Rey-Osterrieth sudėtingos figūros testą ROCFT. Tiriamasis kopijavo sudėtingą dvimatę figūrą, sudarytą iš 18 struktūrinių komponentų (ROCFT *copy*), braižė ją iš atminties po 3 min. (ROCFT *delay3*; uždelstas neverbalinis prisiminimas) ir praėjus 30 minučių (ROCFT *delay30*, ilgalaikė neverbalinė atmintis). Testo atlikimas vertintas taškais: 2 taškai už kiekvieną identišką nubraižytą figūros komponentą, 1 – už ne visai tiksliai nubraižytą figūros komponentą teisingoje vietoje arba identišką komponentą netiksloje vietoje, 0,5 taško už ne visai tiksliai nubraižytą komponentą netiksloje vietoje, 0 – už visiškai neprisimintą nenubraižytą komponentą. Vertinant visi taškai buvo sumuojami; didžiausias įvertinimas buvo 36.

Verbalinei loginei atminčiai (trumpalaikiam ir uždelstam prisiminimui) vertinti buvo naudojamas trumpos istorijos atpasakojimo (IST, *Story*) variantas. Tiriamasis išklaušė balsu perskaitytą trumpą rišlią loginę istoriją, padalintą į 24 informacinius segmentus, kurių kiekvieno prisiminimas buvo įvertintas 1 tašku už identiškai pakartotą segmentą, 0 taškų už neprisimintą segmentą. Vertinant taškai buvo sumuojami; didžiausias įvertinimas 24 taškai. Istoriją tiriamasis atpasakojo praėjus 3 minutėms po išklauso.

Verbalinė semantinė atmintis vertina žodžių porų asociacijų testu WPA. Testą sudarė dešimt žodžių porų, kurių keturias sudarė lengvos asociacijos, šešias –

sunkios. Tiriamajam išklauius visas dešimt žodžių porų, tyrėjas skaitė pirmąją poros žodį, kuriam anksčiau girdėtą antrąjį porinį žodį įvardijo tiriamasis. Vertintas teisingai įvardintų žodžių skaičius tuoj pat išklauius (WPA1) ir praėjus 30 minučių be priminimo (WPA2).

Konceptualus sprendimas ir valdomosios funkcijos vertintos CogET – kognityvinio vertinimo testu Axelrot Miles (angl. *Cognitive Estimation Test Axelrot Miles*). Testą sudarė dešimt klausimų apie įprastus ir žinomus reiškinius, įvykius ir daiktus. Pacientas turėjo įrašyti tinkamiausią spėjimą net ir nežinodamas tikslaus atsakymo. Jei buvo registruojamas nuokrypis nuo galimo tikslaus atsakymo daugiau kaip 50%, toks klausimas buvo laikomas neatsakytu ir prilyginamas 0 balų. Maksimalus atsakymų rezultatas galėjo būti lygus 10 balų.

4.2.3 MRT parametrų tyrimai

MRT tyrimas buvo atliktas 1,5T galingumo *Magnetom Symphony* (Siemens, Vokietija) aparatu. Magnetinio rezonanso tomografijos tyrimą sudarė sekos: T1 (pasikartojimo laikas 526 ms, echo laikas 14 ms), T2 (pasikartojimo laikas 4110 ms, echo laikas 105 ms) ir skysčio supresijos inversijos režimas (FLAIR) T2 (pasikartojimo laikas 9000 ms, echo laikas 122 ms). Pjūvių storis buvo 5 mm. MRT tyrimas buvo vertintas slaptuoju (akluoju) būdu – tyrėjui nežinant IS sergančio ligonio diagnozės, klinikinių ir instrumentinių tyrimų rezultatų.

Galvos smegenų MRT tyrime T2W, T2W tamsaus režimo skysčio eliminacijos ir TW1 režimuose buvo vertintas **židinių skaičius ir jų išsidėstymas**. Pagal MRT T2W židinių skaičių radiologiniame vaizde buvo išskirtos keturios radinių grupės: 1) židinių nematoma, 2) 1-2 pavieniai židiniai, 3) 3-8 židiniai, 4) 9 ir daugiau (dauginiai) židiniai. Pagal MRT T1W židinių, juodųjų skylių (*black holes*) skaičių radiologinis vaizdas suskirstytas į tris grupes: 1) židinių nematoma, 2) 1-2 pavieniai židiniai, 3) daugiau 3 židinių, arba daugybiniai židiniai. Pagal MRT T2W tamsaus skysčio eliminacijos režimo vizualizuojamų židinių lokalizaciją židiniai suskirstyti į tris grupes: 1) infratentoriniai, lokalizuoti žemiau *tentorium cerebelli*, 2) jukstakortikiniai, išsidėstę *U* zonose, jungiančiose gretimas galvos smegenų žievės dalis, 3) periventrikuliniai, išsidėstę išilgai šoninių skilvelių priekinių ir užpakalinių ragų ir paracentrinėje šoninių skilvelių dalyje. Infratentoriniai ir jukstakortikiniai židiniai suskirstyti į dvi grupes: nėra židinių arba matomas vienas ir daugiau židinių.

Periventrikuliniai židiniai buvo suskirstyti į tris grupes: 1) nėra židinių, 2) matomas vienas arba du židiniai, 3) matomi trys ir daugiau židinių (2 lentelė).

2 lentelė. Galvos smegenų MRT demielinizacinių židinių klasifikacija

MRT klasifikacijos variantai*	1	2	3	4
T2W	0	1-2	3-8	9+
Infratentoriniai	0	1+		
Jukstakortikiniai	0	1+		
Periventrikuliniai	0	1-2	3+	
T1W black holes	0	1-2	3+	

Paaiškinimai: 0 – nėra židinių; 1-2, 1+ – 1-2 židiniai; 3+ – trys ir daugiau židinių; 3-8 židiniai; 9+ devyni ir daugiau židinių; *black holes* – juodosios skylės.* T2W ir T1W židinių klasifikacijos variantai tarpusavyje nesusiję.

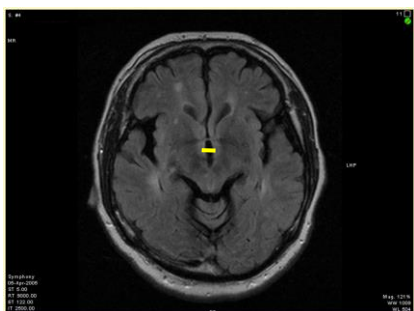
Lokalių galvos smegenų atrofijos vertinimui matuota 11 MRT linijinių arba tiesinių matmenų ir vertintas jų santykis: trečiojo skilvelio plotis, bikaudalinis santykis, priekinių ragų indeksas, Hukmano indeksas, frontalinės atrofijos indeksas, Evanso santykis ir didžiosios smegenų jungties indeksas (3 lentelė, 3 pav.).

3 lentelė. Galvos smegenų MRT atrofijos linijinių atstumų reikšmės ir santykis

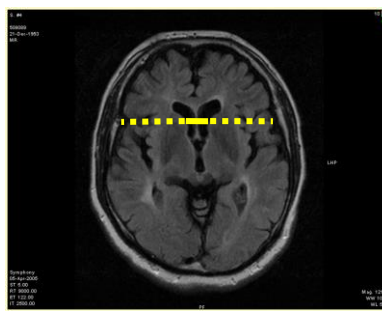
Nr.	Atstumas	Atstumo reikšmė	Santykio pavadinimas	Atstumų santykis
1	E	Trečio skilvelio plotis	E	E
2	D	Min atstumas tarp uodeguotųjų branduolių, <i>nucleus caudatus</i>	Bikaudalinis santykis	D / I
3	I	Max atstumas tarp smegenų išorinių matmenų tame pačiame lygyje, <i>nucleus caudatus</i>	Bikaudalinis santykis	D / I
4	F	Max atstumas tarp šoninių skilvelių užpakalinių ragų	Priekinių ragų indeksas	F / C
5	C	Max atstumas tarp šoninių skilvelių priekinių ragų	Priekinių ragų indeksas	F / C
	C	Max atstumas tarp šoninių skilvelių priekinių ragų	Hukmano indeksas	C + D
	D	Min atstumas tarp uodeguotųjų branduolių, <i>nucleus caudatus</i>	Hukmano indeksas	C + D
	C	Max atstumas tarp šoninių skilvelių priekinių ragų	Frontalinės atrofijos indeksas	C / O
6	O	Max atstumas tarp smegenų išorinių matmenų (šoninių sk.) tame pačiame lygyje	Frontalinės atrofijos indeksas	C / O
7	G	Atstumas tarp trečiojo skilvelio ir Silvijaus vagos	G	G / H
8	H	Max atstumas tarp smegenų išorinių matmenų tame pačiame lygyje	H	G / H
	C	Max atstumas tarp šoninių skilvelių priekinių ragų	Evanso santykis	C / A
9	A	Max smegenų atstumas	Evanso santykis	C / A
10	L	Priekinės didžiosios smegenų jungties, <i>corpus callosum</i> , dalies matmuo	L/K <i>corpus callosum</i> , indeksas	L/K
11	K	Visas <i>corpus callosum</i> matmuo sagitalinis matmuo	L/K <i>corpus callosum</i> , indeksas	L/K

Trumpiniai: Max - maksimalus; Min - minimalus; A - Max smegenų atstumas; C - Max atstumas tarp šoninių skilvelių priekinių ragų; O - Max atstumas tarp smegenų išorinių matmenų tame pačiame (šoninių skilv. priek. ragų lygyje); D - Min atstumas tarp *nucleus caudatus*; I - Max atstumas tarp smegenų išorinių matmenų tame pačiame (*nucleus caudatus*) lygyje; E - Trečio skilvelio plotis; F - Max atstumas tarp šoninių skilvelių užpakalinių ragų; G - Atstumas tarp trečio skilvelio ir Silvijaus vagos; H - Max atstumas tarp smegenų išorinių matmenų tame pačiame (III skilv. - Silvijaus v.) lygyje.

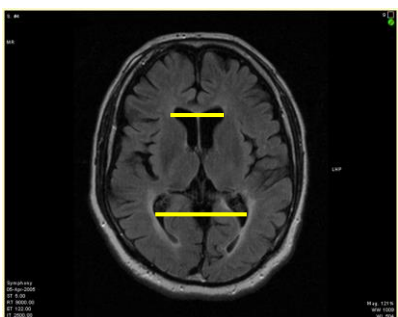
3 pav. Galvos smegenų MRT linijinių atstumų reikšmės ir santykiai



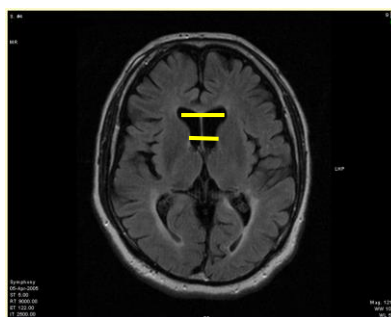
E



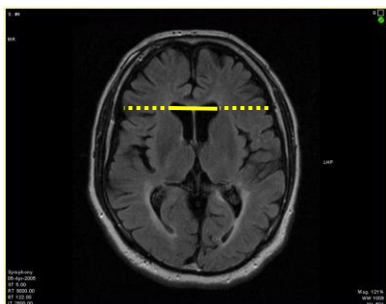
D/I



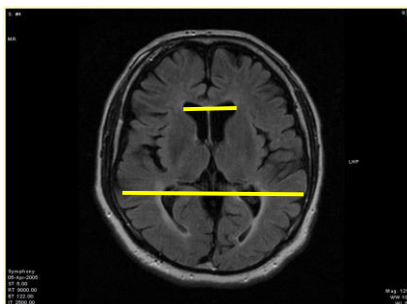
F/C



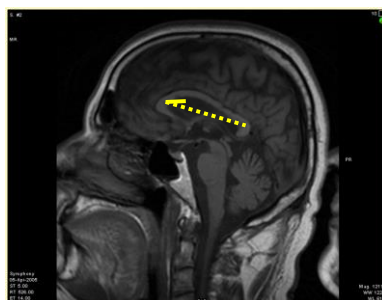
C+D



C/O



C/A



L/K

Paiškinimas: A-D – aksialinė plokštuma, K,L - sagitalinė plokštuma

4.2.4 Statistiniai metodai

Duomenų analizei naudoti du statistinių programų paketai: SPSS 17.0 (*version for Windows*) ir SAS 9.2 (*for Windows*). Kokybiniams kintamiesiems aprašomoji statistika pateikiama dažnių lentelėmis. Kiekybiniams kintamiesiems pateikiami vidurkiai ir standartiniai nuokrypiai. Lyginant grupes kokybinio kintamojo atžvilgiu, taikytas *chi-kvadrat* arba Fišerio tikslusis testas. Lyginant dvi grupes kiekybinio kintamojo atžvilgiu, taikytas t-testas nepriklausomoms imtims arba jo neparametrinis analogas – Man-Whitney testas.

Lyginant daugiau negu dvi grupes kiekybinio kintamojo atžvilgiu, taikytas neparametrinis Kruskal-Wallis testas. Tiriant priklausomybes tarp dviejų kiekybinių kintamųjų skaičiuoti paprasti ir dalinės koreliacijos koeficientai. Tiriant objektyvių nuovargio, depresijos, nerimo rodiklių ryšį su KF konstruoti žingsninės tiesinės regresijos modeliai. Taikytas *forward* kintamųjų atrankos metodas. Kintamasis trauktas į modelį, jei jo reikšmingumą nusakanti p reikšmė neviršijo 0,05. Lyginant RR ir AP sergančių pacientus KF ir MRT atžvilgiu taip pat taikytas ir kitas tiesinis modelis – kovariacinė analizė. Ieškant rodiklių, geriausiai atskiriančių RR ir AP eigos IS, konstruoti paprastosios ir daugialypės logistinės regresijos modeliai. Analizuojant skirtingus slenksčius vertinta jų klasifikavimo geba.

Visos darbe pateikiamos p reikšmės skirtos tikrinti dvipusėms hipotezėms. Reikšmingumo lygmuo laikomas fiksuotu ir lygiu 0,05.

5 TYRIMŲ REZULTATAI

Šioje dalyje aprašydami rezultatus, gautus taikant matematinės statistikos metodus, pateikėme esmines tendencijas atspindinčius duomenis. Toks būdas pasirinktas dėl didelio turimų lentelių skaičiaus ir nemažos kai kurių lentelių apimties. Demografiniai tiriamųjų rodikliai pateikiami nurodant vidurkį \pm SD (standartinį nuokrypį).

Tyrimų rezultatais paremtos rekomendacijos pateikiamos skyriuje **Priedai**.

5.1 Demografinės ir kognityvinės tiriamųjų charakteristikos

5.1.1 Demografinės tiriamųjų charakteristikos

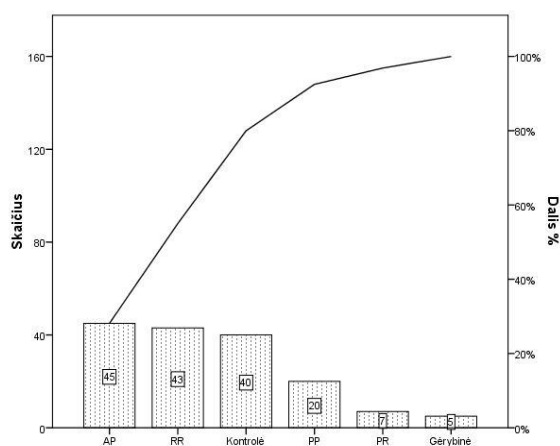
Ištirta 160 asmenų, kurių amžius buvo nuo 18 iki 65 metų (vidurkis \pm SD 40,34 \pm 11,10), iš jų 101 moteris ir 59 vyrai. Ištirta 120 Vilniaus universiteto ligoninės

Santariškių klinikų Nervų ligų stacionaro arba Konsultacijų poliklinikos ligonių, sergančių IS, kurių amžius buvo nuo 19 iki 64 metų ($41,58 \pm 10,75$) ir 40 sveikų kontrolinės grupės asmenų, nesergančių IS ir kitomis 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 ($35,86 \pm 12,27$ metų), 5 ligoniai – GerybIS ($47,60 \pm 8,08$ metų). Jų charakteristikos pateiktos 4 lentelėje ir 4 paveikslėlyje.

4 lentelė. IS sergantys ligoniai, pasiskirstymas pagal ligos eigą ir amžių

IS	Dalis, % (n)	Amžius (metų vidurkis \pm SD)
	100 (120)	$41,58 \pm 10,75$
IS eigos variantai		
RRIS	35,83 (43)	$33,65 \pm 9,23$
PPIS	16,67 (20)	$45,05 \pm 8,21$
APIS	37,50 (45)	$47,82 \pm 7,72$
PRIS	5,83 (7)	$35,86 \pm 12,27$
GerybIS	4,17 (5)	$47,60 \pm 8,08$

4 pav. Tiriamųjų grupių sudėtis*



*- paveikslėlyje grupės išrikiuotos pagal dydį mažėjimo tvarka. Viršuje esanti kreivė rodo kaupiamąjį dažnį (pav. taške „Kontrolė“ kreivės reikšmė lygi AP, RR ir kontrolinės grupės dydžių sumai).

Išsamesnės tirtų asmenų demografinės ir klinikinės charakteristikos pateikiamos 5–10 lentelėse. Iš jų matome, kad kontrolinės grupės asmenys beveik visų rodiklių atžvilgiu skyrėsi nuo IS grupės tiriamųjų. IS sergantys ligoniai dažniausiai buvo vyresni, žemesnio ūgio, mažesnio svorio, turėjo patikimai žemesnį išsilavinimą ir jų užimtumas buvo mažesnis, tačiau IS sergančios moterys buvo

gimdžiusios kiek dažniau. IS ligonių grupė taip pat buvo netolygi daugelio rodiklių atžvilgiu. APIS sergantys ligoniai buvo vyriausi ($47,82 \pm 7,72$ metų), o RRIS – jauniausi ($33,65 \pm 9,23$ metų). Daugiausia ir dažniausia mokėsi (9,30%) bei dirbo (51,16%) RRIS sergantys ligoniai, tuo tarpu visi sergantieji RPIS turėjo negalią. Taip pat sergantieji PRIS buvo mažiausio išsilavinimo (trukmė $12,43 \pm 2,07$ m., čia m.-metai), o RRIS sergantys ligoniai mokėsi ilgiausiai ($14,31 \pm 2,67$ m.) 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 ($222,11 \pm 91,78$ mėn.) ir GerybIS ($211,60 \pm 66,28$ mėn.) sergantiems ligoniams. Bendras ligos paūmėjimų skaičius buvo didžiausias PRIS sergančiųjų grupėje ($6,43 \pm 3,82$). PRIS sergantieji turėjo didžiausią negalią (EDSS $6,57 \pm 1,57$ balo), GerybIS (EDSS $2,4 \pm 1,02$ balo) – mažiausią. Fizinės negalios ir IS eigos ryšys pavaizduotas 3 paveikslėlyje.

Vertinant 2 savaičių laikotarpį iki ištyrimo, nustatyta, kad paūmėjimą neseniai buvo patyrę 71,43% ($n=5$, čia n – tiriamųjų skaičius) PR eigos ir 40,83% ($n=49$) RR eigos IS sergančių ligonių. Sergantieji RRIS ligoniai susirgo IS būdami jauniausi ($26,11 \pm 8,30$ m.), o PPIS – vyriausi ($37,13 \pm 9,20$ m.) iš visų IS grupių. Paraklinikiniai sukeltųjų potencialų ir smegenų skysčio tyrimai nuo pirmųjų IS simptomų pradžios anksčiausiai buvo atlikti PPIS sergantiems ligoniams (SP $0,45 \pm 1,51$, likvoro – $0,77 \pm 8,05$ m.). IS pradžioje pasireiškė smegenų pusrutulių simptomais 36,13% (RRIS 30,23%, PPIS 65%, AP 26,67%, PR IS 42,86 %, GerybIS 50%) ligonių. Nugaros smegenų simptomais IS prasidėdavo retai – 5,88% ligonių, daugiausia PPIS sergantiems ligoniams (15%). Regos nervo neuritą, kaip pirmąjį IS simptomą, nurodė 18,49% visų IS sergančių ligonių, dažniau GerybIS, APIS ir RRIS (atitinkamai 25%, 24,44% ir 20,93%) sergantys ligoniai. Sergantieji PPIS regos sutrikimo viena akimi simptomų IS pradžioje nenurodė visai. 11,6% ligonių IS pradžioje pasireiškė ne vienos, bet kelių sistemų pažeidimo simptomais. Reikšmingų skirtumų tarp IS grupių IS simptomų pradžios pasireiškimo atžvilgiu nenustatėme. Taip galėjo atsitikti dėl to, kad kai kurios grupės buvo mažos ir statistinis testas buvo taikomas lentelei, kurioje kai kurios ląstelės turėjo mažą stebėjimų skaičių (5 lentelė). Analizuodami dažnius „iš akies“ galime matyti, kad PPIS ir RRIS grupės iš esmės skiriasi. Palyginę šias dvi

grupės, gavome mažą p reikšmę ($p=0,011$), patvirtinančią pradinį spėjimą apie tai, kad testas „neužčiuopia“ skirtumų dėl mažo stebėjimų skaičiaus.

Radiologinės MRT židinių 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 dviem trečdaliams IS sergančių ligonių (61,02%). Teigiamos oligokloninės juostos likvoro nustatytos 54,8% ligonių, IgG indekso reikšmė buvo padidėjusi ($0,95 \pm 0,63$) visiems IS sergantiems ligoniams be reikšmingo skirtumo tarp įvairios eigos pogrupių. Sukeltųjų potencialų tyrimas atliktas 78,99% IS sergančių ligonių, neatliktas 21,01% ligonių, daugiausia sergantiems PPIS ir APIS. Pakitimai sukeltųjų potencialų tyrime nustatyti 83,33% ligonių; visiems PRIS sergantiems ligoniams SP buvo patologiniai.

Ligos eigą veikiantis gydymas buvo skirtingai taikomas skirtingos eigos IS gydyti. Tokio gydymo nevarėjo bendrai 25,21% IS sergančiųjų (GerybIS – 80%, PPIS – 60%, APIS – 22,22% ir RRIS – 9,52%). Beta interferonus arba glatiramero acetatą naudojo 35,71% RRIS sergančių ligonių, kai kurie dėl buvusio paūmėjimo buvo gydyti metilprednizolono didelėmis dozėmis arba plazmafereze (47,62%). Imunosupresija azatioprinu buvo taikyta 1,68% IS sergančių ligonių, derinant su metilprednizolonu ar plazmafereze dėl buvusio paūmėjimo – 3,36% ligonių. Chemoterapija mitoksantronu skirta 7,56% ligonių, sergančių APIS ($n=6$) ir PRIS ($n=3$). Simptominio gydymo nevarėjo tik 11,67% IS sergančių ligonių, daugiausia sergančių RRIS eigą (RRIS sergančiųjų grupėje 20,93%). Dažniausiai vartojami simptominiai vaistai buvo amantadinas (18,33%), vitaminai (8,33%), baklofenas (7,50%), kraujagysles plečiantys vaistai (7,50%), taip pat jų deriniai – amantadinas ir baklofenas (12,5%), amantadinas ir vitaminai (7,50%). Tris ir daugiau vaistų vartojo 14,17% ($n=17$) IS sergančių ligonių, tarp jų daugiausia sergančių PPIS (30%) ir APIS (15,56%).

5 lentelė. Demografiniai tiriamųjų duomenys

	Kontroliniai asmenys (N=40)	IS sergantieji (N=120)	p reikšmė
Amžius m	$36,68 \pm 11,38$	$41,58 \pm 10,75$	0,014
Ūgis cm	$174,25 \pm 8,38$	$169,90 \pm 9,06$	0,009
Svoris	$73,63 \pm 15,30$	$67,98 \pm 14,86$	0,026
Mokymosi trukmė, metai	$15,60 \pm 2,25$	$13,53 \pm 2,61$	<0,001
Gimdymų skaičius*	$0,88 \pm 0,93$	$1,20 \pm 0,88$	0,090

	Kontroliniai asmenys (N=40)	IS sergantieji (N=120)	p reikšmė
Lytis			0,925
vyras	37,50% (15)	36,67% (44)	
moteris	62,50% (25)	63,33% (76)	
Išsilavinimas			<0,001
specialus vidurinis	7,50% (3)	20,18% (23)	
vidurinis	5,00% (2)	25,44% (29)	
aukštesnysis	15,00% (6)	16,67% (19)	
aukštasis	52,50% (21)	33,33% (38)	
nebaigtas aukštasis	20,00% (8)	4,39% (5)	
Užimtumas			<0,001
mokosi	25,00% (10)	3,33% (4)	
dirba	75,00% (30)	32,50% (39)	
negalios grupė	0,00% (0)	51,67% (62)	
dirba ir negalios grupė	0,00% (0)	10,83% (13)	
mokosi ir negalios grupė	0,00% (0)	1,67% (2)	
IS šeiminė anamnezė**			0,297
buvo	2,50% (1)	9,17% (11)	
nebuvo	97,50% (39)	90,83% (109)	

* - moterims; ** - ar buvo šeimoje sirgusių IS

5.1 lentelė. Demografiniai tiriamųjų duomenys. Sergančių IS ir kontrolinės grupės tiriamųjų poriniai palyginimai*

	GerybIS	RRIS	PPIS	APIS	PRIS
Amžius	0,236	1,000	0,022	<0,001	1,000
Ūgis	1,000	1,000	0,144	0,073	1,000
Svoris	1,000	0,193	1,000	1,000	1,000
Mokymosi trukmė, metai	0,289	0,308	0,024	<0,001	0,034
Užimtumas	0,002	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Išsilavinimas	0,002	0,242	0,007	0,001	0,005

* -tiems rodikliams, kurių atžvilgiu IS ir kontrolinė grupės skyrėsi, pateikiami poriniai atskirų IS grupių (eigos variantų) palyginimai su kontroline grupe.

6 lentelė. Demografiniai tiriamųjų duomenys. Sergančiųjų IS grupės pagal IS eigos variantą

	IS bendrai	RRIS	PPIS	APIS	PRIS	GerybIS	p*
Amžius, m	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
Ūgis, 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
Svoris	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
Mokymosi trukmė, m	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
Gimdymų skaičius (mot.)	1,20 ± 0,88	1,15 ± 1,01	1,09 ± 0,83	1,19 ± 0,85	1,67 ± 0,58	1,50 ± 0,58	0,777
Lytis							0,870
vyras	36,67% (44)	34,88% (15)	45,00% (9)	35,56% (16)	42,86% (3)	20,00% (1)	
moteris	63,33% (76)	65,12% (28)	55,00% (11)	64,44% (29)	57,14% (4)	80,00% (4)	
Išsilavinimas							0,111
specialus vidurinis	20,18% (23)	11,90% (5)	42,11% (8)	19,51% (8)	14,29% (1)	20,00% (1)	
vidurinis	25,44% (29)	16,67% (7)	10,53% (2)	31,71% (13)	57,14% (4)	60,00% (3)	
aukštesnysis	16,67% (19)	21,43% (9)	10,53% (2)	14,63% (6)	14,29% (1)	20,00% (1)	

	IS bendrai	RRIS	PPIS	APIS	PRIS	GerybIS	p*
aukštasis	33,33% (38)	40,48% (17)	36,84% (7)	31,71% (13)	14,29% (1)	0,00% (0)	<0,001
nebaigtas aukštasis	4,39% (5)	9,52% (4)	0,00% (0)	2,44% (1)	0,00% (0)	0,00% (0)	
Užimtumas							
mokosi	3,33% (4)	9,30% (4)	0,00% (0)	0,00% (0)	0,00% (0)	0,00% (0)	
dirba	32,50% (39)	51,16% (22)	35,00% (7)	17,78% (8)	0,00% (0)	40,00% (2)	
negalios grupė	51,67% (62)	23,26% (10)	60,00% (12)	68,89% (31)	100,00% (7)	40,00% (2)	
dirba ir neg. grupė	10,83% (13)	11,63% (5)	5,00% (1)	13,33% (6)	0,00% (0)	20,00% (1)	
mokosi ir neg. grupė	1,67% (2)	4,65% (2)	0,00% (0)	0,00% (0)	0,00% (0)	0,00% (0)	
IS anamnezė							0,129
buvo	9,17% (11)	4,65% (2)	10,00% (2)	8,89% (4)	14,29% (1)	40,00% (2)	
nebuvo	90,83% (109)	95,35% (41)	90,00% (18)	91,11% (41)	85,71% (6)	60,00% (3)	

* - p reikšmė skirta IS grupėms palyginti tarpusavyje;

6.1 lentelė. Demografiniai tiriamųjų duomenys. IS eigos grupių poriniai palyginimai*

	PPIS	APIS	PRIS	GerybIS	PPIS	APIS	PRIS	GerybIS
RRIS	<0,001	<0,001	1,000	0,009	0,061	<0,001	0,004	0,762
PPIS	–	1,000	0,174	1,000	–	0,296	0,175	0,440
APIS	Amžius		0,009	1,000	Užimtumas		0,426	0,264
PRIS			–	0,225			–	0,045

* - tiems rodikliams, kurių atžvilgiu fiksuotas skirtumas tarp IS grupių (eigos variantų), pateikiamos porinių palyginimų p reikšmės; kiekvienos mažos (irėmintos) lentelės kairiajame apatiniame kampe nurodomas rodiklis kurio atžvilgiu lyginamos grupės; norint rasti kažkurių dviejų grupių tarpusavyje palyginimo p reikšmę, reikia surasti eilutę ir stulpelį, kuriuose būtų vienos ir kitos grupių pavadinimai; jų sankirtoje esančiame langelyje yra ieškoma p reikšmė, pav. lyginant gerybinę ir PR grupes amžiaus atžvilgiu gauta p reikšmė lygi 0,225.

7 lentelė. Išsėtinę sklerozę apibūdinančios charakteristikos. IS eigos grupės

	IS bendrai	RRIS	PPIS	APIS	PRIS	GerybIS	p*
IS trukmė mėnesiais	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
Paūmėjimų skaičius	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 bendras (balas)	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
Paūmėjimas dabar							0,002
nėra ^o	59,17% (71)	65,12% (28)	90,00% (18)	44,44% (20)	28,57% (2)	60,00% (3)	
yra	40,83% (49)	34,88% (15)	10,00% (2)	55,56% (25)	71,43% (5)	40,00% (2)	
Kada nuo pirmų simptomų pradžios atlikta juosmeninė punkcija, m**	6,95 ± 7,70	5,25 ± 4,99	-0,77 ± 8,05	12,88 ± 7,63	6,28 ± 8,80	10,23 ± 14,51	0,005
Amžius, kuriame susirgo IS, m	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
Kada nuo pirmų simptomų pradžios atlikta SP, m	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

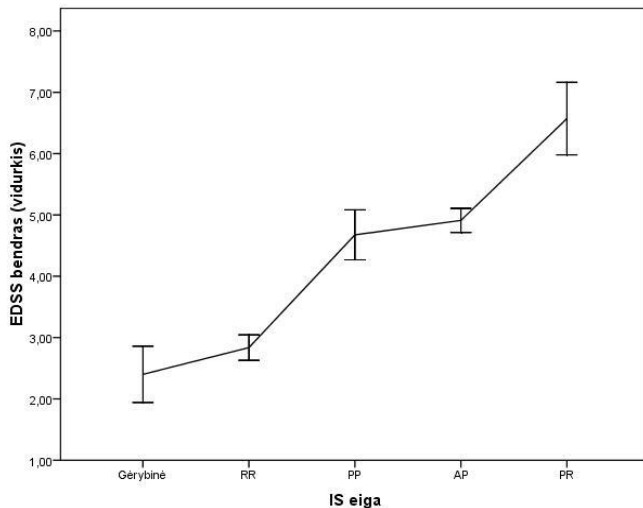
* - p reikšmė skirta palyginti tarpusavyje IS grupes; ** - neigiama reikšmė reiškia, kad pirmos punkcijos atlikimo data yra ankstesnė nei simptomų pradžios data; ^o - paūmėjimas pasibaigęs ne mažiau kaip 2 sav. iki atliekamo ištyrimo, m – metai.

7.1 lentelė. Išsėtinę sklerozę apibūdinančios charakteristikos. IS eigos grupių poriniai palyginimai*

	PPIS	APIS	PRIS	GerybIS	PPIS	APIS	PRIS	GerybIS
RRIS	1,000	<0,001	1,000	0,019	0,465	0,002	1,000	1,000
PPIS	–	<0,001	1,000	0,045	–	0,001	0,754	0,246
APIS	IS trukmė mėn.		0,110	1,000	Kada nuo pirmų simptomų pradžios atlikta juosmeninė punkcija, metai		0,425	1,000
PRIS			–	0,383			–	1,000
	PPIS	APIS	PRIS	GerybIS	PPIS	APIS	PRIS	GerybIS
RRIS	<0,001	0,014	0,789	1,000	<0,001	0,879	1,000	1,000
PPIS	–	<0,001	<0,001	0,002	–	0,012	0,063	1,000
AP	Paūmėjimų skaičius		1,000	1,000	Amžius, kuriame susirgo IS, metai		1,000	1,000
PR			–	1,000			–	1,000
	PPIS	APIS	PRIS	GerybIS	PPIS	APIS	PRIS	GerybIS
RRIS	<0,001	<0,001	<0,001	1,000	1,000	<0,001	1,000	<0,001
PPIS	–	1,000	0,032	0,019	–	<0,001	1,000	0,001
APIS	EDSS bendras		0,052	0,003	Kada nuo pirmų simptomų pradžios atliktas SP tyrimas, metai		0,006	1,000
PRIS			–	<0,001			–	0,004
	PP	AP	PR	Gerybinė				
RRIS	0,065	0,058	0,100	1,000				
PPIS	–	<0,001	0,005	0,166				
APIS	Paūmėjimas dabar		0,685	0,651				
PRIS			–	0,558				

* - tiems rodikliams, kurių atžvilgiu fiksuotas skirtumas tarp IS grupių, pateikiamos porinių palyginimų p reikšmės; kiekvienos mažos (įrėmintos) lentelės kairiajame apatiniame kampe nurodomas rodiklis kurio atžvilgiu lyginamos grupės; norint rasti kažkurių dviejų grupių tarpusavio palyginimo p reikšmę, reikia surasti eilutę ir stulpelį, kuriuose būtų vienos ir kitos grupių pavadinimai; jų sankirtoje esančiame langelyje yra ieškoma p reikšmė, pav. lyginant gerybinę ir PR grupes IS trukmės atžvilgiu gauta p reikšmė lygi 0,383.

5 pav. Fizinė negalia išsėtine skleroze sergančiųjų grupėse*



* paveikslėlyje vaizduojamas vidurkis ± standartinė paklaida

8 lentelė. Skirtingos eigos išsėtinės sklerozės pradžia rodančių simptomų lokalizacija

	IS bendrai	RRIS	PPIS	APIS	PRIS	GerybIS	p*
Pradžios simptomų vieta							
smegenų pusrutuliai	36,13% (43)	30,23% (13)	65,0% (13)	26,67% (12)	42,86% (3)	50,0% (2)	0,704
nugaros smegenys	5,88% (7)	2,33% (1)	15,0% (3)	6,67% (3)	0,0% (0)	0,0% (0)	
regos nervas	18,49% (22)	20,93% (9)	0,0% (0)	24,44% (11)	14,29% (1)	25,0% (1)	
pailgosios smegenys ir tiltas	20,17% (24)	25,58% (11)	5,0% (1)	20,00% (9)	28,57% (2)	25,0% (1)	
smegenėlės	7,56% (9)	6,98% (3)	10,0% (2)	8,89% (4)	0,0% (0)	0,0% (0)	
smegenų pusrutuliai + regos nervas	2,52% (3)	4,65% (2)	0,0% (0)	2,22% (1)	0,0% (0)	0,0% (0)	
smegenų pusrutuliai + smegenėlės	7,56% (9)	4,65% (2)	5,0% (1)	11,11% (5)	14,29% (1)	0,0% (0)	
smegenų pusrutuliai + nugaros smegenys	0,84% (1)	2,33% (1)	0,0% (0)	0,0% (0)	0,0% (0)	0,0% (0)	
pailgosios smegenys + smegenėlės	0,84% (1)	2,33% (1)	0,0% (0)	0,0% (0)	0,0% (0)	0,0% (0)	

* - p reikšmė skirta palyginti tarpusavyje IS eigos grupes;

9 lentelė. MRT ir paraklininės IS charakteristikos. IS eigos grupių poriniai palyginimai*

	PPIS	APIS	PRIS	GerybIS	PPIS	APIS	PRIS	GerybIS
RRIS	<0,001	<0,001	0,472	0,081	0,614	0,020	0,174	0,391
PPIS	–	0,583	0,026	0,326	–	0,602	0,329	0,175
APIS	Likvoro tyrimas		0,040	0,638	SP centrinis/P 100		0,378	0,016
PRIS			–	0,523			–	0,333
	PPIS	APIS	PRIS	GerybIS				
RRIS	<0,001	<0,001	1,000	0,204				
PP	–	0,400	0,059	0,615				
APIS	Sukeltieji potencialai		0,169	1,000				
PRIS			–	0,417				

* - tiems rodikliams, kurių atžvilgiu fiksuotas skirtumas tarp IS grupių (eigos variantų), pateikiamos porinių palyginimų p reikšmės; kiekvienos mažos (įremitos) lentelės kairiajame apatiniame kampe nurodomas rodiklis kurio atžvilgiu lyginamos grupės; norint rasti kažkurių dviejų grupių tarpusavyje palyginimo p reikšmę, reikia surasti eilutę ir stulpelį, kuriuose būtų vienos ir kitos grupių pavadinimai; jų sankirtoje esančiame langelyje yra ieškoma p reikšmė, pav. lyginant gerybinę ir PR grupes likvoro tyrimo atžvilgiu gauta p reikšmė lygi 0,523.

10 lentelė. Radiologinės (MRT) ir paraklininės IS eigos grupių charakteristikos

	IS bendrai	RRIS	PPIS	APIS	PRIS	GerybIS	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
0	0,00% (0)	0,00% (0)	0,00% (0)	0,00% (0)	0,00% (0)	0,00% (0)	

	IS bendrai	RRIS	PPIS	APIS	PRIS	GerybIS	
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)	
Likvoro tyrimas							
atlikta	61,02% (72)	92,86% (39)	31,58% (6)	40,00% (18)	85,71% (6)	60,00% (3)	<0,001
neatlikta	38,98% (46)	7,14% (3)	68,42% (13)	60,00% (27)	14,29% (1)	40,00% (2)	
Oligokloninės juostos							
yra	54,8% (34)	42,9% (15)	83,3% (5)	62,5% (10)	66,7% (2)	100,0% (2)	0,187
nėra	45,2% (38)	57,1% (20)	16,7% (1)	37,5% (6)	33,3% (1)	0,0% (0)	
IgG indeksas	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
Sukeltieji potencialai							
atlikta	78,99% (94)	97,62% (41)	55,00% (11)	68,89% (31)	100,00% (7)	80,00% (4)	<0,001
neatlikta	21,01% (25)	2,38% (1)	45,00% (9)	31,11% (14)	0,00% (0)	20,00% (1)	
SP centrinis/ P 100							
norma	16,67% (20)	27,91% (12)	15,00% (3)	6,67% (3)	0,00% (0)	40,00% (2)	0,026
pakitimai	83,33% (100)	72,09% (31)	85,00% (17)	93,33% (42)	100,00% (7)	60,00% (3)	

* - p reikšmė skirta palyginti tarpusavyje IS grupes;

11 lentelė. Skirtingos eigos IS sergančių ligonių gydymas

	IS bendrai	RRIS	PPIS	APIS	PRIS	GerybIS	p*
Ligos eigą veikiantis gydymas							
Nevartoja	25,21% (30)	9,52% (4)	60,00% (12)	22,22% (10)	0,00% (0)	80,00% (4)	<0,001
BetaIFN/GA	13,45% (16)	35,71% (15)	0,00% (0)	2,22% (1)	0,00% (0)	0,00% (0)	
Azatioprinas	1,68% (2)	0,00% (0)	5,00% (1)	2,22% (1)	0,00% (0)	0,00% (0)	
Metilprednizolono didelė dozė ^o	13,45% (16)	19,05% (8)	10,00% (2)	8,89% (4)	14,29% (1)	20,00% (1)	
Plazmaferezė	26,89% (32)	16,67% (7)	25,00% (5)	44,44% (20)	0,00% (0)	0,00% (0)	
Metilprednizolono didelė dozė ^o / plazmaferezė	5,88% (7)	11,90% (5)	0,00% (0)	2,22% (1)	14,29% (1)	0,00% (0)	
BetaIFN/GA + plazmaferezė arba Metilprednizolono didelė dozė ^o + plazmaferezė	2,52% (3)	4,76% (2)	0,00% (0)	0,00% (0)	14,29% (1)	0,00% (0)	
Azatioprinas + plazmaferezė arba Azatioprinas + Metilprednizolono didelė dozė ^o	3,36% (4)	2,38% (1)	0,00% (0)	4,44% (2)	14,29% (1)	0,00% (0)	
Mitoksantronas	7,56% (9)	0,00% (0)	0,00% (0)	13,33% (6)	42,86% (3)	0,00% (0)	

	IS bendrai	RRIS	PPIS	APIS	PRIS	GerybIS	p*
Simptominis gydymas							0,001
Nevartoja	11,67% (14)	20,93% (9)	0,00% (0)	11,11% (5)	0,00% (0)	0,00% (0)	
Kraujagysles plečiantys	7,50% (9)	4,65% (2)	0,00% (0)	8,89% (4)	14,29% (1)	40,00% (2)	
Amantadinas	18,33% (22)	16,28% (7)	30,00% (6)	17,78% (8)	14,29% (1)	0,00% (0)	
Vitaminai	8,33% (10)	18,60% (8)	5,00% (1)	2,22% (1)	0,00% (0)	0,00% (0)	
Baklofenas	7,50% (9)	2,33% (1)	5,00% (1)	15,56% (7)	0,00% (0)	0,00% (0)	
Kraujagysles plečiantys + vitaminai	8,33% (10)	11,63% (5)	10,00% (2)	4,44% (2)	14,29% (1)	0,00% (0)	
Amantadinas + vitaminai	7,50% (9)	4,65% (2)	5,00% (1)	4,44% (2)	14,29% (1)	60,00% (3)	
Kraujagysles plečiantys + Amantadinas	4,17% (5)	6,98% (3)	0,00% (0)	4,44% (2)	0,00% (0)	0,00% (0)	
Amantadinas + Baklofenas	12,50% (15)	6,98% (3)	15,00% (3)	15,56% (7)	28,57% (2)	0,00% (0)	
3 ir > vaistų	14,17% (17)	6,98% (3)	30,00% (6)	15,56% (7)	14,29% (1)	0,00% (0)	

* - p reikšmė skirta palyginti tarpusavyje IS sergančiųjų grupes; ° - skirtas ne vėliau, kaip 2 sav. iki ištyrimo. Skliausteliuose pateiktas absoliutus ligonių skaičius grupėje

11.1 lentelė. Išsėtinės sklerozės grupių ligonių gydymas, poriniai palyginimai*

	PPIS	APIS	PRIS	GerybIS	PPIS	APIS	PRIS	GerybIS
RRIS	<0,001	<0,001	0,001	0,021	0,041	0,049	0,280	0,004
PPIS	–	0,061	<0,001	0,565	–	0,395	0,589	0,002
APIS	Ligą veikiantis gydymas		0,006	0,140	Simptominis gydymas		0,760	0,013
PRIS			–	0,020			–	0,447

* - tiems rodikliams, kurių atžvilgiu fiksuotas skirtumas tarp IS grupių (eigos variantų), pateikiamos porinių palyginimų p reikšmės; kiekvienos mažos (irėmintos) lentelės kairiajame apatiniame kampe nurodomas rodiklis kurio atžvilgiu lyginamos grupės; norint rasti kažkurių dviejų grupių tarpusavyje palyginimo p reikšmę, reikia surasti eilutę ir stulpelį, kuriuose būtų vienos ir kitos grupių pavadinimai; jų sankirtoje esančiame langelyje yra ieškoma p reikšmė, pvz., lyginant GerybIS ir PRIS sergančiųjų grupes simptominio gydymo atžvilgiu p reikšmė lygi 0,447.

IS sergančiųjų ligonių nusiskundimai atmintimi ir nuovargiu, objektyvus nuovargis, nerimas ir depresija buvo labiau išreikšti negu sveikų kontrolinės grupės asmenų (12, 12.1 lentelės). Negalios išreikštumas tarp skirtingos eigos IS sergančiųjų ligonių skyrėsi vertinant bendrą EDSS balą ir atskirų sistemų (piramidinės, smegenėlių, kamieno, jutimų, dubens organų funkcijos, regos ir protinės būklės) balus; didžiausi buvo PRIS sergantiems pacientams. Nusiskundimai atmintimi ir nuovargiu, objektyviai nustatomas nuovargis ir nerimas tarp skirtingos eigos IS grupių patikimai nesiskyrė, tačiau depresijos išreikštumas patikimai didžiausias buvo APIS ir PPIS sergantiems ligoniams (13, 13.1 lentelės).

12 lentelė. IS sergančių ligonių ir kontrolinė grupės nusiskundimai atmintimi ir nuovargiu bei objektyvus nuovargis, depresija

	Kontrolė	IS	p
Skundai atmintimi	7,88 ± 1,18	6,28 ± 1,79	<0,001
Skundai nuovargiu	3,33 ± 1,79	5,50 ± 2,24	<0,001
Nuovargis_DS	1,93 ± 2,30	6,50 ± 4,21	<0,001
HADD	4,08 ± 3,74	6,19 ± 3,78	<0,001
HADN	6,63 ± 4,07	8,21 ± 3,91	0,030

12.1 lentelė. IS sergančių ligonių ir kontrolinė grupės nusiskundimai atmintimi ir nuovargiu bei objektyvus nuovargis, depresija: IS eigos grupių ir kontrolinės grupės poriniai palyginimai*

	Gerybinė	RRIS	PPIS	APIS	PRIS
Skundai atmintimi	0,054	0,111	0,004	<0,001	0,010
Skundai nuovargiu	0,395	0,006	0,003	<0,001	0,066
Nuovargis_DS	0,006	0,009	0,001	<0,001	0,025
HADD	1,000	1,000	0,019	<0,001	1,000
HADN	1,000	1,000	1,000	0,232	1,000

* -tiems rodikliams, kurių atžvilgiu IS ir kontrolinė grupės skyrėsi, pateikiami poriniai atskirų IS eigos grupių palyginimai su kontroline grupe.

13 lentelė. Skirtingos eigos IS sergančių ligonių fizinė būklė, subjektyvūs ir objektyvūs nusiskundimai atmintimi ir nuovargiu

	IS bendrai	RRIS	PPIS	APIS	PRIS	GerybIS	p*
EDSS bendras	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_pir	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_sme	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_kam	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_sen	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_dubO	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_reg	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_pro	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_kt	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
Skundai atmintimi	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
Skundai nuovargiu	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
Nuovargis_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
HADN	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

* p reikšmė skirta palyginti IS sergančiųjų grupes tarpusavyje

13.1 lentelė. Skirtingos eigos IS sergančių ligonių fizinės būklės, subjektyvių ir objektyvių nusiskundimų atmintimi bei nuovargiu poriniai palyginimai*

	PPIS	APIS	PRIS	GerybIS	PPIS	APIS	PRIS	GerybIS
RRIS	<0,001	<0,001	<0,001	1,000	0,710	0,043	0,004	1,000
PPIS	–	1,000	0,028	0,007	–	1,000	0,244	1,000
APIS	edss_pir		0,060	0,001	edss_reg		0,337	1,000
PRIS			–	<0,001			–	0,651

	PPIS	APIS	PRIS	GerybIS	PPIS	APIS	PRIS	GerybIS
RRIS	0,237	<0,001	<0,001	1,000	0,016	<0,001	0,006	0,236
PPIS	–	1,000	0,026	0,879	–	1,000	1,000	1,000
APIS	edss_sme		0,171	0,103	edss_pro		1,000	1,000
PRIS			–	0,003			–	1,000
	PPIS	APIS	PRIS	GerybIS	PPIS	APIS	PRIS	GerybIS
RRIS	0,257	0,002	0,001	1,000	0,123	0,001	0,857	0,251
PPIS	–	1,000	0,145	1,000	–	1,000	1,000	1,000
APIS	edss_kam		0,318	0,812	edss_kt		1,000	1,000
PRIS			–	0,042			–	1,000
	PPIS	APIS	PRIS	GerybIS	PPIS	APIS	PRIS	GerybIS
RRIS	0,147	<0,001	<0,001	1,000	1,000	0,002	1,000	0,706
PPIS	–	1,000	0,051	1,000	–	0,821	1,000	1,000
APIS	edss_sen		0,302	0,695	Fatigue_DS		1,000	1,000
PRIS			–	0,033			–	1,000
	PPIS	APIS	PRIS	GerybIS	PPIS	APIS	PRIS	GerybIS
RRIS	0,003	<0,001	<0,001	1,000	0,005	<0,001	0,488	0,548
PPIS	–	0,451	0,651	1,000	–	1,000	1,000	1,000
APIS	edss_dubO		1,000	0,776	HADD		1,000	1,000
PRIS			–	0,598			–	1,000

* - tiems rodikliams, kurių atžvilgiu fiksuotas skirtumas tarp IS eigos grupių pateikiamos porinių palyginimų p reikšmės; kiekvienos mažos (irėmintos) lentelės kairiajame apatiniame kampe nurodomas rodiklis kurio atžvilgiu lyginamos grupės; norint rasti kažkurių dviejų grupių tarpusavio palyginimo p reikšmę, reikia surasti eilutę ir stulpelį, kuriuose būtų vienos ir kitos grupių pavadinimai; jų sankirtoje esančiame langelyje yra ieškoma p reikšmė, pvz., lyginant GerybIS ir PRIS sergančiųjų grupes edss_reg atžvilgiu p reikšmė lygi 0,651.

5.1.2 Kognityvinių funkcijų ryšys su demografiniais veiksniais

Tyrėme demografinių veiksnių įtaką KF testų rezultatams. Taip pat lyginome IS sergančių ligonių grupių KF testų rezultatus su kontrolinės grupės asmenų kognityvinių testų rezultatais.

14 lentelėje pateiktas kontrolinės grupės ir visų sergančiųjų IS KF testų rezultatų palyginimas. Visi KF testų rezultatai, išskyrus MMSE testo rezultatus, reikšmingai skyrėsi tarp IS ir kontrolinės grupių. MMSE rezultatas tarp grupių reikšmingai nesiskyrė (kontroliniai $29,73 \pm 0,45$ vs IS $29,64 \pm 1,94$, $p=0,788$), tačiau atmetė demenciją ir lengvą kognityvinį sutrikimą abeiose tiriamųjų grupėse.

14 lentelė. Kontrolinių asmenų ir sergančiųjų IS kognityvinių testų rezultatai

	Kontrolė	IS	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_delsimo3	29,68 ± 4,84	18,30 ± 8,86	<0,001

ROCFT_delsimo30	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
CATHT	22,05 ± 5,19	16,63 ± 5,54	<0,001
Istorija	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
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_atp_kl	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

Lygindami skirtingos eigos IS sergančių ligonių KF nustatėme tas pačias tendencijas: dažniausiai nustatėme reikšmingus skirtumus. Tą patį galima pasakyti apie atskirų IS eigos variantų KF palyginimus su kontroline grupe: statistškai reikšmingo skirtumo nebuvo vos keliems tiriamiesiems. PRIS sergančiųjų grupė nuo kontrolinės grupės nesiskyrė TMA, TMB ir RAVLT_A1 rezultatais, o gerybinės eigos grupė nuo kontrolinės nesiskyrė RAVLT_B1 rezultatais (15, 15.1 ir 15.2 lentelės).

15 lentelė. IS eigos grupių tarpusavio palyginimas pagal KF rezultatus

	RRIS	PPIS	APIS	PRIS	GerybIS	p*
DSF	4,88 ± 0,98	4,70 ± 0,73	5,20 ± 3,47	4,14 ± 0,69	4,60 ± 0,89	0,427
DSB	3,90 ± 0,85	3,55 ± 0,83	3,42 ± 1,01	3,43 ± 1,13	2,80 ± 0,45	0,029
DSST	45,05 ± 13,53	28,25 ± 14,07	23,40 ± 13,43	13,00 ± 11,63	31,60 ± 11,72	<0,001
TMA	49,51 ± 25,54	84,40 ± 73,47	99,11 ± 86,58	68,00 ± 57,11	53,20 ± 21,67	<0,001
TMB	114,09 ± 48,82	185,40 ± 114,88	255,13 ± 196,03	188,00 ± 164,99	162,40 ± 27,40	<0,001
FPT	23,67 ± 9,99	15,75 ± 9,55	15,42 ± 8,66	9,71 ± 6,75	16,80 ± 10,21	<0,001
ROCFT_copy	35,13 ± 1,62	31,10 ± 10,30	32,63 ± 6,30	24,86 ± 17,04	35,20 ± 1,04	0,256
ROCFT_delsimo3	23,38 ± 6,94	17,38 ± 9,49	15,56 ± 8,09	8,00 ± 8,27	16,80 ± 4,60	<0,001
ROCFTdelsimo30	23,28 ± 7,05	16,60 ± 10,06	15,20 ± 7,97	6,71 ± 8,65	14,60 ± 3,58	<0,001
CogET	8,17 ± 1,41	7,50 ± 1,24	7,40 ± 1,62	7,71 ± 1,70	7,60 ± 1,67	0,149
LFT_D	10,26 ± 3,40	7,50 ± 2,96	8,07 ± 3,86	6,86 ± 4,10	8,40 ± 2,79	0,018
LFT_A	9,63 ± 3,57	6,95 ± 3,93	7,82 ± 3,60	5,86 ± 4,26	7,20 ± 4,49	0,039
LFT_S	10,63 ± 3,33	7,85 ± 3,45	8,11 ± 3,37	6,14 ± 3,44	9,00 ± 2,83	0,001
CATHT	19,67 ± 4,76	14,45 ± 6,31	15,38 ± 4,77	12,71 ± 5,94	16,60 ± 3,78	<0,001
Istorija	15,60 ± 4,20	11,65 ± 4,39	11,00 ± 4,24	11,57 ± 4,16	11,80 ± 1,64	<0,001
RAVLT_A1	5,95 ± 1,83	5,00 ± 1,56	4,80 ± 1,87	5,57 ± 1,90	4,40 ± 1,67	0,028
RAVLT_A2	9,37 ± 2,16	7,35 ± 1,98	7,18 ± 2,05	7,57 ± 1,72	7,40 ± 2,97	<0,001

RAVLT_A3	11,33 ± 1,91	8,00 ± 2,62	8,44 ± 2,62	9,00 ± 2,16	9,40 ± 2,70	<0,001
RAVLT_A4	12,16 ± 1,88	8,65 ± 3,12	8,58 ± 2,41	8,71 ± 2,06	9,40 ± 2,61	<0,001
RAVLT_A5	12,58 ± 2,01	9,55 ± 2,80	9,18 ± 2,55	9,57 ± 3,31	10,20 ± 1,79	<0,001
RAVLT_B1	5,49 ± 1,74	4,25 ± 1,59	3,89 ± 1,71	3,57 ± 0,79	5,00 ± 1,58	<0,001
RAVLT_A6	10,16 ± 2,77	7,55 ± 3,47	7,47 ± 3,56	6,00 ± 3,16	7,80 ± 3,11	<0,001
RAVLT_A7	10,58 ± 2,74	7,30 ± 3,66	7,09 ± 2,89	6,29 ± 3,15	7,20 ± 2,59	<0,001
RAVLT_atp_kl	1,88 ± 2,04	5,10 ± 3,74	5,49 ± 6,47	6,43 ± 7,72	5,75 ± 2,75	<0,001
WPA_1	8,30 ± 1,54	7,65 ± 2,21	7,40 ± 2,03	7,29 ± 1,60	7,00 ± 1,41	0,115
WPA_2	8,42 ± 1,50	7,50 ± 2,40	7,33 ± 2,08	7,43 ± 1,13	7,00 ± 1,41	0,050
MMSE	30,00 ± 0,00	29,90 ± 0,45	29,53 ± 1,06	27,14 ± 7,56	30,00 ± 0,00	0,010

* - p reikšmė skirta atsakyti į klausimą, ar yra skirtumas tarp visų IS grupių.

15.1 lentelė. Atskirų IS eigos grupių ligonių KF rezultatų palyginimas su kontrolinės grupės KF*

	RRIS	PPIS	APIS	PRIS	GerybIS
DSF	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,002
DSB	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
DSST	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
TMA	<0,001	<0,001	<0,001	0,150	0,016
TMB	<0,001	<0,001	<0,001	0,104	<0,001
FPT	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,002
ROCFT_copy	<0,001	<0,001	<0,001	0,020	0,039
ROCFT_delsimo 3	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
ROCFT_delsimo 30	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
CogET	<0,001	<0,001	<0,001	0,014	0,018
LFT_D	0,041	<0,001	<0,001	0,004	0,051
LFT_A	0,009	<0,001	<0,001	0,002	0,035
LFT_S	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,014
CATHT	0,033	<0,001	<0,001	<0,001	0,023
Istorija	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
RAVLT_A1	0,011	<0,001	<0,001	0,150	0,009
RAVLT_A2	0,024	<0,001	<0,001	0,001	0,026
RAVLT_A3	0,018	<0,001	<0,001	<0,001	0,011
RAVLT_A4	0,024	<0,001	<0,001	<0,001	0,003
RAVLT_A5	<0,001	<0,001	0,010	<0,001	0,001
RAVLT_B1	0,003	<0,001	<0,001	<0,001	0,058
RAVLT_A6	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,003
RAVLT_A7	0,003	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
RAVLT_atp_kl	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
WPA_1	<0,001	<0,001	<0,001	0,001	<0,001
WPA_2	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

* - pateikiamos palyginimų p reikšmės.

15.2 lentelė. Atskirų IS eigos grupių ligonių KF rezultatų tarpusavio palyginimas: poriniai palyginimai*

	PPIS	APIS	PRIS	GerybIS	PPIS	APIS	PRIS	GerybIS
RRIS	1,000	0,158	1,000	0,123	0,526	0,032	1,000	0,701
PPIS	–	1,000	1,000	1,000	–	1,000	1,000	1,000
APIS	DSB		1,000	1,000	RAVLT_A1		1,000	1,000
PRIS			–	1,000			–	1,000

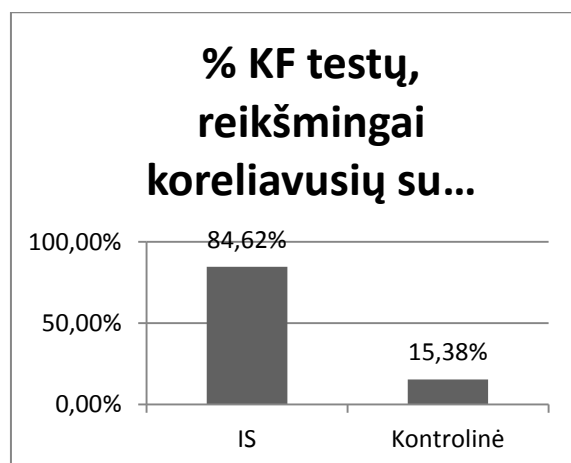
	PPIS	APIS	PRIS	GerybIS	PPIS	APIS	PRIS	Gerybinè
RRIS	<0,001	<0,001	<0,001	0,363	0,006	<0,001	0,377	0,495
PPIS	–	1,000	0,110	1,000	–	1,000	1,000	1,000
APIS	DSST		0,592	1,000	RAVLT_A2		1,000	1,000
PRIS			–	0,197			–	1,000
	PPIS	APIS	PRIS	GerybIS	PPIS	APIS	PRIS	GerybIS
RRIS	0,487	0,005	1,000	1,000	<0,001	<0,001	0,173	0,872
PPIS	–	1,000	1,000	1,000	–	1,000	1,000	1,000
APIS	TMA		1,000	1,000	RAVLT_A3		1,000	1,000
PRIS			–	1,000			–	1,000
	PPIS	APIS	PRIS	GerybIS	PPIS	APIS	PRIS	Gerybinè
RRIS	0,598	<0,001	1,000	1,000	<0,001	<0,001	0,005	0,146
PPIS	–	0,637	1,000	1,000	–	1,000	1,000	1,000
APIS	TMB		1,000	1,000	RAVLT_A4		1,000	1,000
PRIS			–	1,000			–	1,000
	PPIS	APIS	PRIS	GerybIS	PPIS	APIS	PRIS	GerybIS
RRIS	0,021	0,001	0,003	1,000	<0,001	<0,001	0,030	0,411
PPIS	–	1,000	1,000	1,000	–	1,000	1,000	1,000
APIS	FPT		1,000	1,000	RAVLT_A5		1,000	1,000
PRIS			–	1,000			–	1,000
	PPIS	APIS	PRIS	GerybIS	PPIS	APIS	PRIS	GerybIS
RRIS	0,056	<0,001	<0,001	0,789	<0,001	<0,001	0,054	1,000
PPIS	–	1,000	0,076	1,000	–	1,000	1,000	1,000
APIS	ROCFT_delsimo3		0,198	1,000	RAVLT_B1		1,000	1,000
PRIS			–	0,584			–	1,000
	PPIS	APIS	PRIS	GerybIS	PPIS	APIS	PRIS	GerybIS
RRIS	0,025	<0,001	<0,001	0,230	0,035	0,002	0,021	1,000
PPIS	–	1,000	0,056	1,000	–	1,000	1,000	1,000
APIS	ROCFT_delsimo30		0,102	1,000	RAVLT_A6		1,000	1,000
PRIS			–	0,938			–	1,000
	PPIS	APIS	PRIS	GerybIS	PPIS	APIS	PRIS	GerybIS
RRIS	0,048	0,045	0,201	1,000	0,001	<0,001	0,006	0,180
PPIS	v	1,000	1,000	1,000	–	1,000	1,000	1,000
APIS	LFT_D		1,000	1,000	RAVLT_A7		1,000	1,000
PRIS			–	1,000			–	1,000
	PPIS	APIS	PRIS	GerybIS	PPIS	APIS	PRIS	GerybIS
RRIS	0,089	0,246	0,143	1,000	0,154	0,007	0,228	1,000
PPIS	–	1,000	1,000	1,000	–	1,000	1,000	1,000
APIS	LFT_A		1,000	1,000	RAVLT_atp_kl		1,000	1,000
PRIS			–	1,000			–	1,000
	PPIS	APIS	PRIS	GerybIS	PPIS	APIS	PRIS	GerybIS
RRIS	0,028	0,006	0,014	1,000	0,748	0,080	1,000	1,000
PPIS	–	1,000	1,000	1,000	–	1,000	1,000	1,000
APIS	LFT_S		1,000	1,000	WPA_2		1,000	1,000
PRIS			–	1,000			–	1,000

	PPIS	APIS	PRIS	GerybIS	PPIS	APIS	PRIS	GerybIS
RRIS	0,003	0,001	0,011	1,000	1,000	1,000	0,003	1,000
PPIS	–	1,000	1,000	1,000	–	1,000	0,010	1,000
APIS	CATFIT		1,000	1,000	MMSE		0,019	1,000
PRIS			–	1,000			–	0,097
	PPIS	APIS	PRIS	GerybIS				
RRIS	0,007	<0,001	0,197	0,568				
PPIS	–	1,000	1,000	1,000				
APIS	Istorija		1,000	1,000				
PRIS			–	1,000				

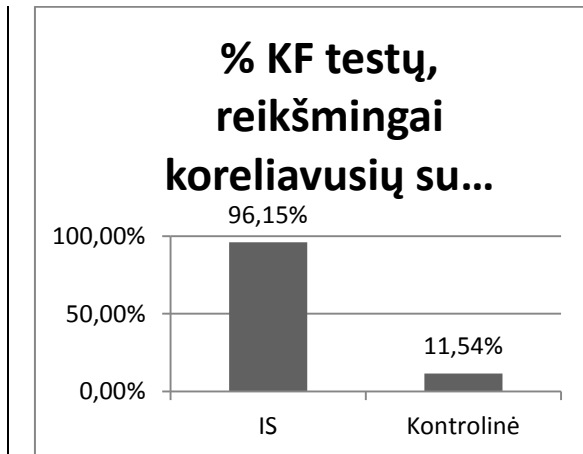
* - tiems rodikliams, kurių atžvilgiu fiksuotas skirtumas tarp IS eigos grupių, pateikiamos porinių palyginimų p reikšmės; kiekvienos mažos (įrėmintos) lentelės kairiajame apatiniame kampe nurodomas rodiklis kurio atžvilgiu lyginamos grupės; norint rasti kažkurių dviejų grupių tarpusavio palyginimo p reikšmę, reikia surasti eilutę ir stulpelį, kuriuose būtų vienos ir kitos grupių pavadinimai; jų sankirtoje esančiame langelyje yra ieškoma p reikšmė, pvz., lyginant GerybIS ir PR grupes edss_reg atžvilgiu p reikšmė lygi 0,651.

Ieškodami, kurie demografiniai veiksniai sietini su kognityvinėmis funkcijomis, kiekybiniais kintamiesiems skaičiavome koreliacijas su KF testų rezultatais, o kokybinių kintamųjų atveju lyginome vidutinius KF testų rezultatus. IS sergančiųjų grupėje didelis skaičius KF testų rezultatų koreliavo su amžiumi ir mokymosi trukme, tuo tarpu kontrolinėje grupėje tokių ryškių tendencijų nestebėta – koreliavusių rodiklių skaičius buvo ženkliai mažesnis (6 ir 7 pav.). 16 ir 17 lentelėse pateikta po 5 KF testus, labiausiai koreliavusius su mokymosi trukme ir amžiumi IS ir kontrolinėje grupėse. Su amžiumi labiausiai koreliavo žodinių 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 apimties (RAVLT_A4-5), ilgalaikį žodinių prisiminimą (RAVLT_A7), konceptualų sprendimą ir valdomąsias funkcijas (CogET) atspindintys testai. Atlikę analogišką KF analizę tarp skirtingos eigos IS, tai pat stebėjome panašias tendencijas: KF testų rezultatai labiausiai koreliavo su amžiumi ir mokymosi trukme.

6 pav. Reikšmingai koreliavusių su amžiumi kognityvinių testų procentinė dalis



7 pav. Reikšmingai koreliavusių su mokymosi trukme kognityvinių testų procentinė dalis



16 lentelė. IS ir kontrolinės grupės kognityvinių testų rodikliai, labiausiai koreliavę su amžiumi

Grupė	Rodiklis**	Koreliacija su amžiumi (p)*
IS	RAVLT_A3	-0,477 (<0,001)
IS	RAVLT_A2	-0,421 (<0,001)
IS	DSST	-0,406 (<0,001)
IS	RAVLT_A4	-0,402 (<0,001)
IS	RAVLT_A5	-0,395 (<0,001)
Kontrolė	RAVLT_A2	-0,460 (0,003)
Kontrolė	RAVLT_A4	-0,369 (0,019)
Kontrolė	LFT_D	-0,336 (0,034)
Kontrolė	CATfit	-0,330 (0,038)
Kontrolė	ROCFT_delsimo3	-0,286 (0,073)

* pateikiamas koreliacijos koeficientas ir p reikšmė, skirta tikrinti ar jis reikšmingai skiriasi nuo 0;

** pateikiami penki rodikliai, kurių koreliacijos buvo didžiausios.

17 lentelė. IS ir kontrolinės grupės kognityvinių testų rodikliai, labiausiai koreliavę su mokymosi trukme

Grupė	Rodiklis**	Koreliacija su mokymosi trukme (p)*
IS	DSST	0,490 (<0,001)
IS	RAVLT_A4	0,451 (<0,001)
IS	RAVLT_A7	0,438 (<0,001)
IS	RAVLT_A5	0,417 (<0,001)
IS	CogET	0,414 (<0,001)
Kontrolė	TMB	-0,340 (0,032)
Kontrolė	RAVLT_A1	-0,329 (0,038)
Kontrolė	CATfit	0,322 (0,043)
Kontrolė	DSST	0,290 (0,069)
Kontrolė	ROCFT_delsimo3	0,271 (0,090)

* pateikiamas koreliacijos koeficientas ir p reikšmė, skirta tikrinti ar jis reikšmingai skiriasi nuo 0;

** pateikiami penki rodikliai, kurių koreliacijos buvo didžiausios.

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. Penki didžiausi koreliacijos koeficientai pateikiami 18 lentelėje.

Analizuodami IS eigos 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 daugiau progresuojančios eigos IS, t.y. ilgėjant ligos trukmei, KFS progresuoja.

18 lentelė. IS sergančiųjų kognityvinių testų rodikliai, labiausiai koreliavę su ligos trukme

Rodiklis**	Koreliacija su ligos trukme (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)

* pateikiamas koreliacijos koeficientas ir p reikšmė, skirta tikrinti ar jis reikšmingai skiriasi nuo 0;
 ** pateikiami penki rodikliai, kurių koreliacijos buvo didžiausios.

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 atsiminimą, rezultatai (19 lentelė).

19 lentelė. Sergančiųjų IS lyties ir kognityvinių funkcijų ryšys

Rodiklis*	Vyrai (n=44)	Moterys (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_atp_kl	4,51 ± 3,05	4,00 ± 5,92	0,006

* - pateikiami reikšmingai besiskiriančių testų 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±8,50 vs 51,82±10,99, p=0,008), frontalinės reakcijos, kalbos sklandumas (LFT_S 14,00±3,67 vs 11,73±2,24, p=0,041) ir bei vizualinis prisiminimas geresnis

negu mažiau išsilavinusių asmenų (20 lentelė). Tuo tarpu IS sergančiųjų skirtumai stebėti visų KF testų atžvilgiu rodė, kad ligonių, kurių išsilavinimas yra aukštasis ir nebaigtas aukštasis, frontalinės funkcijos, psichomotorinių reakcijų greitis, dėmesys, kalbos sklandumas, dėmesio apimtis ir žodinis įsiminimas, atgaminimas, bei verbalinė semantinė atmintis yra patikimai geresnės (21 lentelė).

20 lentelė. Kontrolinės grupės tiriamųjų išsilavinimo ir kognityvinių funkcijų ryšys

Rodiklis*	Aukštasis arba nebaigtas aukštasis (n=29)	Kita (n=11)	p
DSST	61,03 ± 8,50	51,82 ± 10,99	0,008
ROCFT_delsimo3	31,10 ± 3,49	25,91 ± 5,97	0,017
ROCFT_delsimo30	30,36 ± 3,89	24,55 ± 6,16	0,009
LFT_S	14,00 ± 3,67	11,73 ± 2,24	0,041

* - pateikiami reikšmingai besiskiriančių testų rezultatai.

21 lentelė. Išsilavinimo ir kognityvinių funkcijų ryšys IS sergančiųjų grupėje

Rodiklis	Aukštasis arba nebaigtas aukštasis (n=43)	Kita (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_delsimo3	21,12 ± 7,89	16,70 ± 9,02	0,008
ROCFT_delsimo30	21,03 ± 7,95	16,03 ± 9,27	0,004
CogET	8,42 ± 1,18	7,33 ± 1,54	<0,001
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
CATHT	18,50 ± 6,14	15,61 ± 4,93	0,006
Istorija	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_atp_kl	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

Skliausteliuose pateiktas absoliutus tirtų ligonių skaičius.

Galiausiai, 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±1,48 vs 9,93±1,78; p

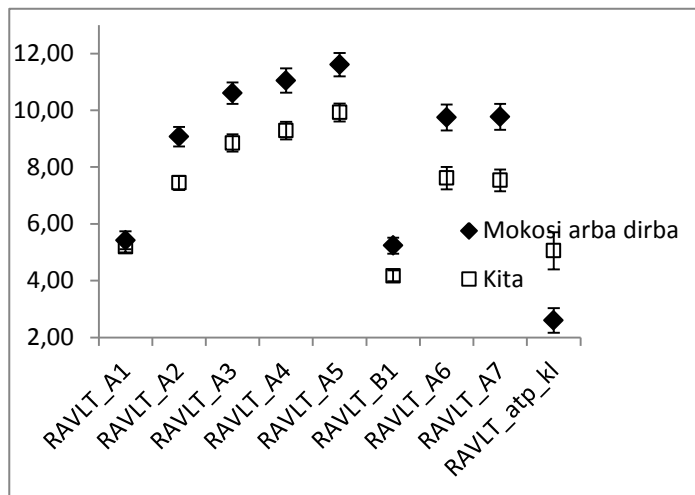
=0,005). Tuo tarpu IS sergančiųjų grupėje buvo tik keli rodikliai, pagal kuriuos besimokantys ir dirbantys ligoniai nebuvo pranašesni už likusius (22 lentelė, 8 pav.).

PASTABA. Skirstydami kontrolinės ir IS sergančiųjų grupės tiriamuosius pagal užimtumą taikėme skirtingą grupavimą. Kontrolinės grupės tiriamieji buvo skirstomi į dirbančius ir besimokančius, o IS grupės – į dirbančius-besimokančius ir kitus (turinčius pilną arba dalinę negalią). IS grupės ligonių negalėjome skaidyti į tris pogrupius (dirbantys, besimokantys ir kiti), nes besimokančių buvo vos 4. Kontrolinėje grupėje nebuvo žmonių, turinčių negalią, taigi, čia taip pat galėjome turėti tik du pogrupius. Nepaisant to, manome, kad ir toks nevienodas skirstymas atskleidžia faktą, kad aktyvesnių IS sergančiųjų ligonių kognityvinės funkcijos geresnės, o kontrolinės grupės asmenims kasdienio užimtumo profilis įtakos KF praktiškai neturi. Galime teigti, kad geresnes KF turintys IS sergantys ligoniai, kaip ir sveikieji asmenys, išlieka aktyvūs kasdienėje veikloje, jie mokosi ir (arba) dirba.

22 lentelė. Užimtumo ir kognityvinių funkcijų ryšys IS sergančiųjų grupėje

Rodiklis	Mokosi arba dirba (n=43)	Kita (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	0,000
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_delsimo3	21,98 ± 8,16	16,29 ± 8,62	0,001
ROCFT_delsimo30	21,70 ± 8,32	15,72 ± 8,86	0,000
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
Istorija	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	0,000
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
RAVLT_atp_kl	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

7 pav. IS sergančių ligonių RAVLT testo rezultatai skirtingo darbinio aktyvumo pogrupiuose*



* - paveikslėlyje vaizduojamas vidurkis ± standartinė paklaida.

IS šeiminio paveldimumo įtaką KF testų rezultatams galėjome tirti tik sergančiųjų grupėje, nes kontrolinėje grupėje buvo tik vienas tiriamasis, kuris šeimoje turėjo giminių, sirgusių išsėtine skleroze (5 lentelė). Ligoniai, kurių šeimoje buvo IS sergančių giminių KF testus atliko patikimai blogiau (23 lentelė).

23 lentelė. IS anamnezės ir kognityvinių funkcijų ryšys IS sergančiųjų grupėje

Rodiklis	Buvo (n=11)	Nebuvo (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_delsimo3	15,95 ± 8,95	18,51 ± 8,86	<0,001
ROCFT_delsimo30	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
CATfit	15,45 ± 5,94	16,75 ± 5,51	<0,001
Istorija	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
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_atp_kl	6,91 ± 7,45	3,91 ± 4,72	<0,001

Rodiklis	Buvo (n=11)	Nebuvo (n=109)	p
WPA_1	6,55 ± 2,84	7,86 ± 1,72	<0,001
WPA_2	6,55 ± 2,54	7,86 ± 1,82	<0,001

Tolimesniuose duomenų analizės etapuose lygindami kontrolinės grupės ir IS sergančius tiriamuosius apsiribojome RRIS ir APIS sergančiais pacientais ir nenagrinėjome GeryBIS, PPIS ir PRIS sergančiųjų. Tokį apsisprendimą lėmė tai, kad pastarosiose grupėse buvo mažas ligonių skaičius. Priminsime, kad lyginant RRIS ir APIS sergančiųjų grupes demografinių rodiklių atžvilgiu jos skyrėsi amžiaus, mokymosi trukmės, EDSS (bendro balo) ir ligos trukmės atžvilgiu.

5.2 IS sergančiųjų ir kontrolinės grupės tiriamųjų objektyvių nuovargio, depresijos ir nerimo rodiklių ryšys su kognityvinėmis funkcijomis

Norėdami ištirti 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 bendras balas, ligos trukmė, ligos eiga (RR ar AP), lytis. Tokie kintamieji, kaip amžius, lytis, ligos eiga ar ligos sunkumą charakterizuojantis EDSS, įtraukti norint išvengti jų galimos įtakos (kaip aprašyta ankstesniame skyriuje, yra pagrindo teigti, kad demografiniai ir ligą charakterizuojantys kintamieji susiję su KF) ir gauti objektyvesnį vaizdą. Naudotas žingsninis (*forward*) kintamųjų atrankos metodas. Galiausiai modelyje liko tik statistiškai reikšmingi kintamieji (kintamasis trauktas į modelį, jei jo reikšmingumas neviršijo 0,05). Tuo atveju, kai jų tarpe gavome bent vieną iš depresiją, nerimą ar nuovargį charakterizuojančių rodiklių, turėjome pagrindą manyti, kad egzistuoja ryšys tarp KF ir minėtų dydžių.

Modelių lygtys pateikiamos 24 ir 25 lentelėse. Matome, kad IS sergančiųjų grupėje nė vieno KF testo rezultatai nebuvo susiję su objektyviu nuovargiu (Fatigue_DS) ar nerimu (HAD_N), tačiau buvo nemažai rodiklių, kurie priklausė nuo depresijos sunkumo: 1) FPT, penkių taškų testas, atspindintis frontales, psichomotorines funkcijas ir dėmesį; 2) RAVLT testo, atspindinčio darbinę žodinę atmintį, išmokimo įsiminimo bandymai RAVLT_A2, RAVLT_A3, RAVLT_A4; 3) uždelstą prisiminimą atspindintis testas RAVLT_A6.

Taip pat pastebėjome, kad beveik visų atliktų testų rezultatai priklausė nuo IS eigos. Kitaip tariant, dar kartą gavome patvirtinimą, kad RRIS ir APIS sergančiųjų

ligonių KF skiriasi (taip pat žr. 15 ir 15.1 lenteles, kuriose lyginamos visų IS eigos variantų rezultatai ir daugeliu atvejų gauti statistiškai reikšmingi KF testų rezultatų skirtumai). Kontrolinės grupės tiriamiesiems nustatytos kitokios tendencijos: 1) RAVLT_6 testo, atspindinčio uždelstą žodinį prisiminimą; 2) RAVLT_A7 testo, atspindinčio ilgalaikį prisiminimą; 3) RAVLT_atp_kl testo, vertinančio žodžių atpažinimą ir uždelstą prisiminimą rezultatai sietini su objektyviu nuovargiu (paskutinysis ir su nerimu) ir tik vieno testo TMB, atspindinčio protinį lankstumą, dėmesio koncentraciją ir frontales funkcijas, rezultatus buvo galima sieti su depresija. Kitas dažnas veiksnys, darantis įtaką sveikųjų KF testų rezultatams, buvo amžius. Bet nemažai testų rezultatų nepriklausė nei nuo amžiaus, nei nuo lyties.

Taigi, galime teigti, kad sveikų asmenų grupėje dominuojantis veiksnys, susijęs su KF, yra nuovargis, o IS sergančiųjų grupėje – depresijos išreikštumas (8 pav.)

24 lentelė. Regresijos lygtys, nusakančios ryšius IS sergančiųjų grupėje*

Priklausomas kintamasis	Regresijos lygtis	Determinacijos koeficientas R ²
CATFIT	19,667 - 4,289×IS eiga	0,172
DSB	3,905 - 0,483×IS eiga	0,064
DSF	5,481 + 0,625×EDSS - 0,07×amžius	0,139
DSST	69,86 - 9,688×IS eiga - 2,806×EDSS - 0,43×amžius - 6,827×lytis	0,530
FPT	25,989 - 5,945×IS eiga - 0,596×HADD	0,205
LFT_A	9,628 - 1,806×IS eiga	0,061
LFT_D	10,256 - 2,189×IS eiga	0,085
LFT_S	10,628 - 2,517×IS eiga	0,126
RAVLT_A1	6,615 - 0,008×IS trukmė mėn.	0,185
RAVLT_A2	13,235 - 0,088×amžius - 1,512×lytis - 0,147×HADD	0,404
RAVLT_A3	14,809 - 0,068×amžius - 1,48×lytis - 0,176×HADD - 1,228×IS eiga	0,460
RAVLT_A4	13,459 - 2,851×IS eiga - 1,637×lytis - 0,187×HADD	0,521
RAVLT_A5	15,336 - 2,421×IS eiga - 1,264×lytis - 0,069×amžius	0,434
RAVLT_A6	12,141 - 1,655×IS eiga - 2,73×lytis - 0,264×HADD	0,332
RAVLT_A7	11,261 - 3,479×IS eiga - 1,95×lytis	0,363
RAVLT_atp_kl	0,664 + 0,314×HADD + 2,389×IS eiga	0,166
RAVLT_B1	8,345 - 0,061×amžius - 0,301×EDSS	0,295
ROCFT_copy	37,347 - 0,897×EDSS	0,100
ROCFT_delsimo3	37,464 - 0,442×amžius	0,335
ROCFT_delsimo30	36,938 - 0,434×amžius	0,323
Istorija	17,501 - 3,219×IS eiga - 0,668×EDSS	0,268
TMA	49,512 + 49,599×IS eiga	0,132
TMB	114,093 + 141,04×IS eiga	0,196
WPA_1	8,302 - 0,902×IS eiga	0,060
WPA_2	8,419 - 1,085×IS eiga	0,083

* - kiekviename regresijos modelyje nepriklausomų kintamųjų sąrašą sudarė IS eigos variantas (kodavimas: 0 – RRIS, 1 – APIS), HAD_D, HAD_N, Fatigue_DS, amžius, EDSS (bendras balas), ligos trukmė, lytis (kodavimas: 0 – moteris, 1 – vyras); pateikiamose regresijos lygtyse visi koeficientai prie nepriklausomų kintamųjų statistiškai reikšmingai skiriasi nuo nulio (reikšmingumo lygmuo 0,05); stulpelyje R² pateikiamas determinacijos koeficientas; nepriklausomi kintamieji regresijos lygtyse išrikuoti pagal pateikimo į modelį eiliškumą (pirmo kintamojo indelis į determinacijos koeficientą didžiausias, antro – mažesnis ir t.t.); taikant žingsninės regresijos metodą kintamasis įtrauktas į lygtį jei jo reikšmingumas buvo ne didesnis nei 0,05.

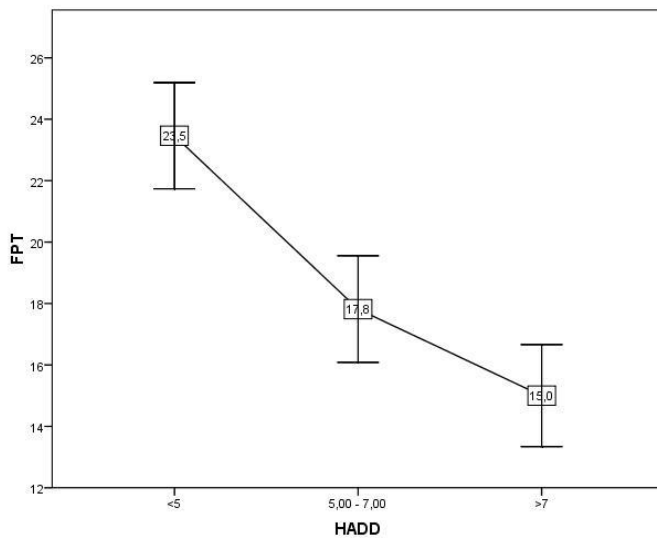
25 lentelė. Regresijos lygtys, nusakančios ryšius kontrolinėje grupėje*

Priklausomas kintamasis	Regresijos lygtis	Determinacijos koeficientas R ²
CATfit	27,567 - 0,15×amžius	0,109
DSB	**	**
DSF	**	**
DSST	**	**
FPT	32 + 8,133×lytis	0,127
LFT_A	**	**
LFT_D	15,892 - 0,11×amžius	0,113
LFT_S	**	**
RAVLT_A1	**	**
RAVLT_A2	13,185 - 0,076×amžius	0,212
RAVLT_A3	**	**
RAVLT_A4	15,282 - 0,059×amžius	0,136
RAVLT_A5	**	**
RAVLT_A6	12,738 - 0,292×Fatigue_DS	0,101
RAVLT_A7	12,926 - 0,364×Fatigue_DS	0,155
RAVLT_atp_kl	0,67 + 0,227×Fatigue_DS - 0,088×HADN	0,319
RAVLT_B1	**	**
ROCFT_copy	**	**
ROCFT_delsimo3	**	**
ROCFT_delsimo30	**	**
Istorija	**	**
TMA	35 - 6,267×lytis	0,100
TMB	62,45 + 3,466×HADD	0,182
WPA_1	**	**
WPA_2	**	**

* - kiekviename regresijos modelyje nepriklausomų kintamųjų sąrašą sudarė HAD_D, HAD_N, Fatigue_DS, amžius, lytis (kodavimas: 0 – moteris, 1 – vyras); pateikiamose regresijos lygtyse visi koeficientai prie nepriklausomų kintamųjų statistiškai reikšmingai skiriasi nuo nulio (reikšmingumo lygmuo 0,05); stulpelyje R² pateikiamas determinacijos koeficientas; nepriklausomi kintamieji regresijos lygtyse išrikiuoti pagal patekimo į modelį eiliškumą (pirmo kintamojo indėlis į determinacijos koeficientą didžiausias, antro – mažesnis ir t.t.); taikant žingsninės regresijos metodą kintamasis įtrauktas į lygtį jei jo reikšmingumas buvo ne didesnis nei 0,05.

** - modelyje nebuvo reikšmingų kintamųjų.

8 pav. FPT testo rezultatai ir depresija IS sergančių ligonių grupėje*



* - paveikslėlyje vaizduojamas vidurkis ± standartinė paklaida (langelyje įrašyta skaitinė vidurkio reikšmė); sudalinimas pagal HADD reikšmes gautas skaičiuojant tercilius.

5.3 Subjektyvūs nusiskundimai atmintimi ir nuovargiu, jų ryšys su kognityvinėmis funkcijomis, objektyviais depresijos, nerimo ir nuovargio rodikliais

5.3.1 Subjektyvių nusiskundimų atmintimi ir nuovargiu ryšys su kognityvinėmis funkcijoms IS ir kontrolinėje grupėse

Norėdami įvertinti ryšį tarp subjektyvių nusiskundimų atmintimi ir nuovargiu ir objektyvių KF testų rezultatais, taikėme schemą, analogišką tai, kuri buvo taikoma tiriant objektyvių rodiklių ryšį su kognityvinėmis funkcijomis, t.y. konstravome tiesinės regresijos modelius, kuriuose priklausomu kintamuoju ėmėme KF charakterizuojančio testo reikšmes, o nepriklausomais – subjektyvius nusiskundimus atmintimi, subjektyvius nusiskundimus nuovargiu, amžių, EDSS bendrą balą, ligos trukmę, ligos eigą, lytį. Tokie kintamieji kaip amžius, ligos eiga ar ligos sunkumą charakterizuojantis EDSS, įtraukti siekiant išvengti jų galimos įtakos ir gauti objektyvesnį vaizdą. Kaip ir prieš tai, naudotas žingsninis (*forward*) kintamųjų atrankos metodas. Galiausiai modelyje liko tik statistiškai reikšmingi kintamieji. Tuo atveju, kai jų tarpe gavome bent vieną iš skundus atmintimi ar nuovargiu charakterizuojančių rodiklių, turėjome pagrindą manyti, kad egzistuoja ryšys tarp KF ir minėtų dydžių. Modelių lygtys pateikiamos 26 ir 27 lentelėse. Matome, kad IS sergančiųjų grupėje KF testų rezultatai nebuvo susiję nei su skundais nuovargiu, nei su skundais atmintimi. Tuo tarpu kontrolinėje grupėje kelių testų rezultatai buvo

susiję su ligonių skundais nuovargiu: 1) RAVLT_A6, atspindintis uždelstą žodinių įsiminimą ir skundus atmintimi; 2) RAVLT_A3, atspindintis žodinių įsiminimą; 3) ROCFT_delsimo3, atspindintis uždelstą vizualinę atmintį. Kontrolinėje grupėje skundai nuovargiu derinasi su testų rezultatais – labiau skundęsi tiriamieji blogiau atliko testą, nes rinko mažiau taškų – įsiminė mažiau žodžių, vizualinės figūros elementų (9 pav.). Tuo tarpu skundai atmintimi neatspindėjo testo rezultatų – labiau besiskundžiantys atliko testą geriau, nes rinko daugiau taškų – įsiminė daugiau žodžių ir vizualinių figūros elementų. Galima manyti, kad subjektyvūs sveikų asmenų skundai atmintimi neatspindi esamų realių kognityvinių funkcijų, ypač įvertinus tai, kad kai kurie objektyvūs rodikliai turėjo ryšį su KF testų rezultatais (25 lentelė).

26 lentelė. Regresijos lygtys, nusakančios ryšius IS sergančiųjų grupėje*

Priklausomas kintamasis	Regresijos lygtis	Determinacijos koeficientas R ²
CATfit	19,667 - 4,289×IS eiga	0,172
DSB	3,905 - 0,483×IS eiga	0,064
DSF	5,481 + 0,625×EDSS - 0,07×amžius	0,139
DSST	69,86 - 9,688×IS eiga - 2,806×EDSS - 0,43×amžius - 6,827×lytis	0,530
FPT	23,674-8,252×IS eiga	0,167
LFT_A	9,628 - 1,806×IS eiga	0,061
LFT_D	10,256 - 2,189×IS eiga	0,085
LFT_S	10,628 - 2,517×IS eiga	0,126
RAVLT_A1	6,615 - 0,008×IS trukmė mėn.	0,185
RAVLT_A2	13,653 - 0,12×amžius-1,415×lytis	0,370
RAVLT_A3	15,141-0,099×amžius-1,348×lytis-1,463×IS eiga	0,423
RAVLT_A4	15,049-2,59×is_var3-1,57×lytis-0,069×amžius	0,515
RAVLT_A5	15,336 - 2,421×IS eiga - 1,264×lytis - 0,069×amžius	0,434
RAVLT_A6	11,013-2,68×IS eiga-2,436×lytis	0,269
RAVLT_A7	11,261 - 3,479×IS eiga - 1,95×lytis	0,363
RAVLT_atp_kl	1,884 + 3,605×IS eiga	0,124
RAVLT_B1	8,345 - 0,061×amžius - 0,301×EDSS	0,295
ROCFT_copy	37,347 - 0,897×EDSS	0,100
ROCFT_delsimo3	37,464 - 0,442×amžius	0,335
ROCFT_delsimo30	36,938 - 0,434×amžius	0,323
Istorija	17,501 - 3,219×IS eiga - 0,668×EDSS	0,268
TMA	49,512 + 49,599×IS eiga	0,132
TMB	114,093 + 141,04×IS eiga	0,196
WPA_1	8,302 - 0,902×IS eiga	0,060
WPA_2	8,419 - 1,085×IS eiga	0,083

* - kiekviename regresijos modelyje nepriklausomų kintamųjų sąrašą sudarė IS eiga (kodavimas: 0 – RR,1 – AP), skundai nuovargiu, skundai atmintimi, amžius, EDSS (bendras balas), ligos trukmė, lytis (kodavimas: 0 – moteris,1 – vyras); pateikiamose regresijos lygtyse visi koeficientai prie nepriklausomų kintamųjų statistiškai reikšmingai skiriasi nuo nulio (reikšmingumo lygmuo 0,05); stulpelyje R² pateikiamas determinacijos koeficientas; nepriklausomi kintamieji regresijos lygtyse išrikuoti pagal patekimo į modelį eiliškumą (pirmo kintamojo indėlis į determinacijos koeficientą didžiausias, antro – mažesnis ir t.t.); taikant žingsninės regresijos metodą kintamasis įtrauktas į lygtį jei jo reikšmingumas buvo ne didesnis nei 0,05.

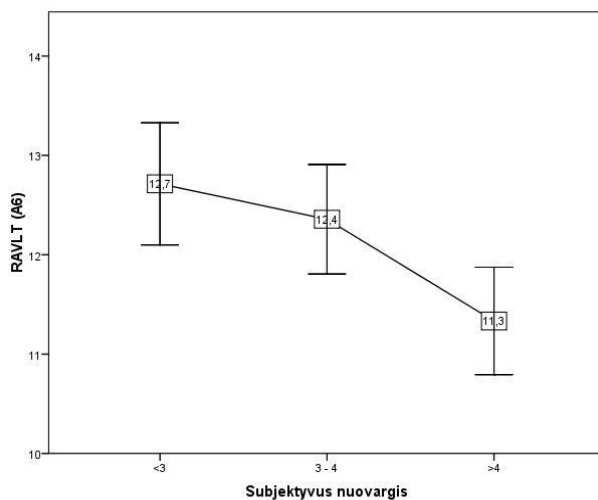
27 lentelė. Regresijos lygtys, nusakančios ryšius kontrolinėje grupėje

Priklausomas kintamasis	Regresijos lygtis	Determinacijos koeficientas R ²
CATflT	27,567 - 0,15×amžius	0,109
DSB	**	**
DSF	**	**
DSST	**	**
FPT	32 + 8,133×lytis	0,127
LFT_A	**	**
LFT_D	15,892 - 0,11×amžius	0,113
LFT_S	**	**
RAVLT_A1	**	**
RAVLT_A2	13,185 - 0,076×amžius	0,212
RAVLT_A3	8,166 + 0,522×Skundai atmintimi	0,142
RAVLT_A4	15,282 - 0,059×amžius	0,136
RAVLT_A5	**	**
RAVLT_A6	13,408-0,371×Skundai nuovargiu	0,098
RAVLT_A7	**	**
RAVLT_atp_kl	**	**
RAVLT_B1	**	**
ROCFT_copy	**	**
ROCFT_delsimo3	18,397 + 1,432×Skundai atmintimi	0,122
ROCFT_delsimo30	**	**
Istorija	**	**
TMA	35 - 6,267×lytis	
TMB	**	**
WPA_1	**	**
WPA_2	**	**

* - kiekviename regresijos modelyje nepriklausomų kintamųjų sąrašą sudarė skundai nuovargiu, skundai atmintimi, amžius, lytis (kodavimas: 0 – moteris, 1 – vyras); pateikiamose regresijos lygtyse visi koeficientai prie nepriklausomų kintamųjų statistiškai reikšmingai skiriasi nuo nulio (reikšmingumo lygmuo 0,05); stulpelyje R² pateikiamas determinacijos koeficientas; nepriklausomi kintamieji regresijos lygtyse išrikiuoti pagal patekimo į modelį eiliškumą (pirmo kintamojo indelis į determinacijos koeficientą didžiausias, antro – mažesnis ir t.t.); taikant žingsninės regresijos metodą kintamasis įtrauktas į lygtį jei jo reikšmingumas buvo ne didesnis nei 0,05.

** - modelyje nebuvo reikšmingų kintamųjų.

9 pav. RAVLT_A6 testo rezultatai ir subjektyvus nuovargis kontrolinėje grupėje*



* - paveikslėlyje vaizduojamas vidurkis ± standartinė paklaida (langelyje įrašyta skaitinė vidurkio reikšmė); sudalinimas pagal subjektyvius nusiskundimus gautas skaičiuojant tercilius.

5.3.2 Subjektyvių nusiskundimų atmintimi ir nuovargiu ryšys su objektyviais depresijos, nerimo ir nuovargio rodikliais IS ir kontrolinėje grupėse

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 sunkumo (EDSS bendras balas) įtaką. Rezultatai pateikiami 28 lentelėje. Iš jų matome, kad 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.

28 lentelė. Subjektyvių ir objektyvių rodiklių ryšys IS ir kontrolės grupėse*

	Kontrolinė grupė (n=40)		IS grupė (n=88)	
	Skundai atmintimi	Skundai nuovargiu	Skundai atmintimi	Skundai nuovargiu
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)
HADN	-0,098 (0,557)	0,115 (0,491)	-0,158 (0,154)	0,083 (0,458)

* - lentelėje pateikiamas dalinės koreliacijos koeficientas ir p reikšmė, skirta tikrinti hipotezei apie koreliacijos nebuvimą: r (p); skaičiuojant dalinės koreliacijos koeficientus IS sergančiųjų grupėje buvo atmetama amžiaus, lyties, IS eigos, ligos trukmės ir ligos sunkumo (EDSS) įtaka; skaičiuojant koreliacijos koeficientus kontrolinėje grupėje buvo atmetama amžiaus ir lyties įtaka.

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 sveikiems asmenims stebimas toks dėsningumas: tie, kurie labiau skundžiasi nuovargiu, mažiau linkę skųstis atmintimi, o tie, kurie labiau skundžiasi atmintimi, mažiau linkę skųstis nuovargiu.

5.3.3 Sveikų asmenų ir IS sergančių ligonių subjektyvių nusiskundimų atmintimi, nuovargiu ir objektyvių nuovargio, depresijos ir nerimo stiprumo įvertinimas

Palyginę kontrolinę ir IS sergančiųjų grupes pagal subjektyvius nusiskundimus nuovargiu ir atmintimi ir 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 (29 lentelė, 10 pav.). Tokie gauti rezultatai dar kartą patvirtino prielaidą, kad sveikųjų asmenų nusiskundimai atmintimi veikiausiai yra perdėti. Taip

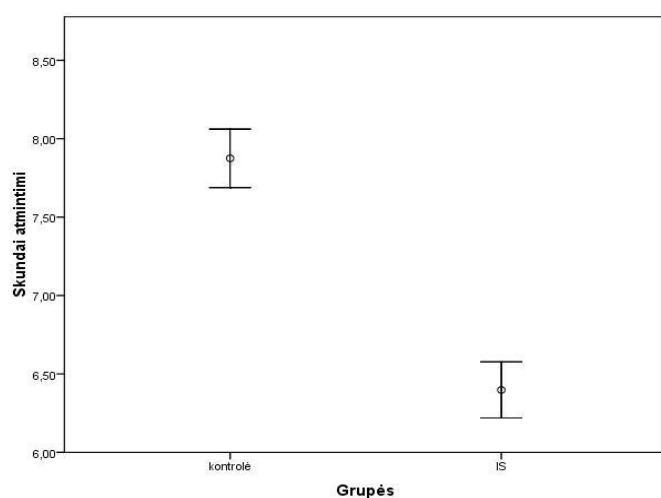
pat galima manyti, kad sergantieji IS nepakankamai gerai įvertina savo atmintį ir, ypač ligai progresuojant, jos pablogėjimu skundžiasi mažiau.

29 lentelė. Objektvūs ir subjektyvūs rodikliai kontrolinėje ir IS sergančiųjų grupėse*

	Kontrolinė grupė (n=40)	IS grupė (n=88)	p
Skundai atmintimi	7,88 ± 1,18	6,40 ± 1,68	<0,001
Skundai nuovargiu	3,33 ± 1,79	5,45 ± 2,36	<0,001
HADD	4,08 ± 3,74	5,86 ± 3,88	0,005
HADN	6,63 ± 4,07	8,23 ± 4,03	0,040
Fatigue_DS	1,93 ± 2,30	6,45 ± 4,43	<0,001

* - palyginimams taikytas Studento t-testas arba neparametrinis Mann-Whitney testas.

10 pav. Skundai atmintimi kontrolinėje ir IS sergančiųjų grupėse*



* - paveikslyje vaizduojamas vidurkis ± standartinė paklaida.

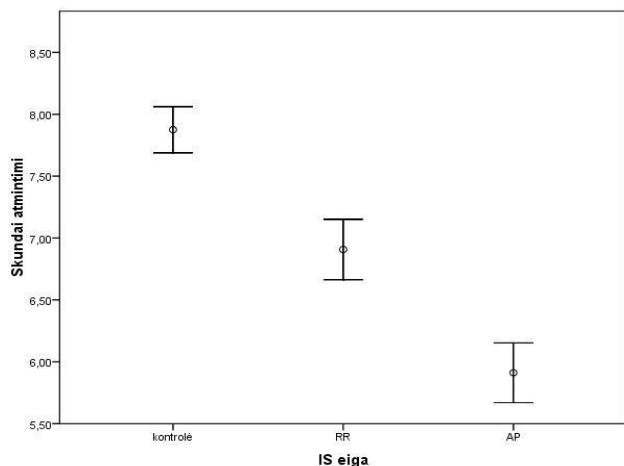
Atskirai palyginę kiekvieną sergančiųjų IS grupę tarpusavyje ir su kontroline gavome, kad RRIS sergantis ligoniai subjektyviais skundais ne visada skyrėsi nuo kontroline asmenų ir nesiskyrė nuo APIS sergančiųjų ligonių. Svarbu pažymėti, kad subjektyvūs skundai atmintimi mažėjo sunkėjant IS eigai (30 lentelė, 11 pav.) ir tai dar labiau patvirtina prielaidą, kad progresuojant ligai mažėja ligonių gebėjimas vertinti savo atmintį.

30 lentelė. Objektvūs ir subjektyvūs rodikliai kontrolinėje ir IS grupėse*

Rodiklis	RRIS		APIS		p reikšmė IS eigos variantų palyginimui
	Vid. ± SD	p reikšmė palyginimui su kontrolė	Vid. ± SD	p reikšmė palyginimui su kontrolė	
Skundai atmintimi	6,91 ± 1,60	0,003	5,91 ± 1,62	<0,001	0,005
Skundai nuovargiu	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
HADN	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

* - palyginimams taikytas Studento t-testas arba neparametrinis Mann-Whitney testas; kontrolinės grupės vidurkius žr. lent. 25.

11 pav. Skirtingos eigos IS sergančiųjų ir kontrolinės grupės tiriamųjų skundai atmintimi *



* - paveikslyje vaizduojamas vidurkis \pm standartinė paklaida.

5.4 Sergančiųjų IS kognityvinių funkcijų ryšys su MRT židininiais pakitimais ir linijiniais atrofijos matmenimis

Ištyrėme, kaip sergančiųjų skirtingos eigos IS KF susijusios su radiologiniais MRT židininiais pakitimais ir galvos smegenų atrofiją atspindinčiais linijiniais matmenimis. Nagrinėti tik ligoniai, sergantys RRIS arba APIS.

5.4.1 Sergančiųjų RRIS ir APIS grupių palyginimas

RRIS ir APIS sergančių ligonių grupių radiologines charakteristikas pateikiame 31 lentelėje. Formaliai grupės nesiskyrė, tačiau matome, kad AP eigos grupės pacientams židinių skaičius buvo didesnis. Nustatėme tendenciją, kad APIS sergantiems pacientams MRT židinių rasta daugiau negu sergantieji RRIS. MRT T1W režime tris ir daugiau židinių turėjo atitinkamai 24 (53,3%) APIS ir 16 (39,0%) RRIS sergančių ligonių. T2W režime devynis ir daugiau židinių turėjo 35 (77,8%) APIS ir 24 (55,8%) RRIS sergantys ligoniai.

31 lentelė. RRIS ir APIS grupių MRT demielinizacijos židinių radiologinės charakteristikos

MRT židinių skaičius	RRIS (n=43)	APIS (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%)	

Lyginome sergančiųjų RRIS ir APIS grupes pagal kognityvinių testų rezultatus ir MRT rodiklius. Kadangi grupės statistiškai reikšmingai skyrėsi pagal amžių, mokymosi trukmę, EDSS balą ir ligos trukmę, palyginimus atlikome dviem būdais: taikydami t-testą (arba Mann-Whitney testą) ir taikydami kovariacinę analizę, kurioje amžius (norint išvengti multikolinearumo problemos EDSS ir ligos trukmė nebuvo traukiami į modelį, nes smarkiai koreliavo su amžiumi; mokymosi trukmė – taip pat, nes koreliavo su EDSS ir ligos trukme) buvo įtrauktas kaip papildoma kovariantė, siekiant atsižvelgti į galimą jo įtaką. Rezultatai pateikiami 32 lentelėje. APIS sergančiųjų grupėje buvo ryškiau 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 (RR $1,88 \pm 2,04$; AP $5,49 \pm 6,47$; $p_1=0,001$, $p_2=0,086$).

32 lentelė. Sergančiųjų RRIS ir APIS tyrimų rezultatų palyginimas*

KF / MRT rodiklis	RR (n=43)	AP (n=45)	p reikšmė (1)	p reikšmė (2)
Frontalinės atrofijos indeksas	0,30 ± 0,03	0,37 ± 0,19	<0,001	0,012
Evanso santykis	0,25 ± 0,03	0,28 ± 0,03	<0,001	<0,001
Hukmano indeksas	47,00 ± 6,63	55,30 ± 7,85	<0,001	<0,001
Bikaudalinis santykis	0,12 ± 0,02	0,16 ± 0,03	<0,001	<0,001
Trečio skilvelio plotis	4,65 ± 1,64	7,28 ± 1,92	<0,001	<0,001
Priekinių ragų indeksas	1,86 ± 0,23	1,86 ± 0,22	0,978	0,174
Didžiosios smegenų jungties indeksas	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_delsimo3	23,38 ± 6,94	15,56 ± 8,09	<0,001	<0,001
ROCFT_delsimo30	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

KF / MRT rodiklis	RR (n=43)	AP (n=45)	p reikšmė (1)	p reikšmė (2)
CATfIT	19,67 ± 4,76	15,38 ± 4,77	<0,001	<0,001
Istorija	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_atp_kl	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

* - stulpelyje “p reikšmė(1)” pateikiama p reikšmė, gauta lyginant grupes t-testo (Mann-Whitney) testo pagalba; stulpelyje “p reikšmė(2)” pateikiama p reikšmė, gauta lyginant grupes kovariacinės analizės pagalba.

5.4.2 Kognityvinių funkcijų ryšys su MRT atrofijos rodikliais ir židinių skaičiumi

Norėdami iširti KF ryšį su MRT rodikliais apskaičiavome koreliacijos koeficientus tarp KF ir MRT kiekvienoje IS sergančiųjų grupėje. Su kiekvienu MRT atrofijos rodikliu reikšmingai koreliavę KF testai pateikiami 33 lentelėje. Matome, kad kiekvienas MRT atrofiją atspindintis rodiklis reikšmingai koreliavo su nedideliu KF testų skaičiumi, tačiau bendras koreliacijų skaičius gana nemažas. Todėl ryšys tarp MRT atrofijos linijinių matmenų ir KF neabejotinai egzistuoja sergant kiekvienos eigos IS.

Apskaičiavę koreliacijas tarp MRT židinių skaičiaus ir KF testų rezultatų pastebėjome, kad tik 3 iš jų reikšmingos – visos stebėtos RRIS grupėje – TMA: $r(p)=0,448 (0,003)$; TMB: $r(p)=0,378 (0,012)$; RAVLT_A3: $r(p)= -0,301 (0,050)$. Palyginę skirtingą židinių skaičių turinčius ligonius fiksavome 4 reikšmingus skirtumus (DSST, TMTA, TMTB, RAVLT_A3 testų rezultatuose), tačiau ir šįkart visi skirtumai rasti RRIS sergančiųjų grupėje (34 lentelė).

33 lentelė. MRT rodiklių ir KF ryšiai sergančiųjų IS grupėse*

IS eiga	MRT rodiklis	KF testas	r(p)
RRIS	Frontalinės atrofijos indeksas	CogET	0,359 (0,018)
		RAVLT_A3	-0,305 (0,047)
	Evanso santykis	CogET	0,352 (0,021)
		Istorija	0,302 (0,049)
	Hukmano indeksas	RAVLT_A3	-0,358 (0,019)
		DSST	-0,309 (0,044)
	Bikaudalinis santykis	DSST	-0,503 (0,001)
		TMA	0,399 (0,008)
		RAVLT_A2	-0,377 (0,013)
		RAVLT_A3	-0,374 (0,014)
	Trečio skilvelio plotis	RAVLT_A3	-0,395 (0,009)
		DSST	-0,346 (0,023)
Priekinių ragų indeksas	TMB	0,413 (0,006)	
Didžiosios smegenų jungties indeksas	DSB	0,359 (0,019)	
APIS	Frontalinės atrofijos indeksas	RAVLT_atp_kl	0,596 (0,000)
		ROCFT_copy	-0,470 (0,001)
		RAVLT_A5	-0,313 (0,036)
	Evanso santykis	RAVLT_atp_kl	-0,326 (0,029)
	Hukmano indeksas	**	**
	Bikaudalinis santykis	RAVLT_A5	-0,336 (0,024)
		RAVLT_A7	-0,315 (0,035)
	Trečio skilvelio plotis	RAVLT_A5	-0,315 (0,035)
	Priekinių ragų indeksas	RAVLT_atp_kl	0,482 (0,001)
		FPT	-0,394 (0,007)
		ROCFT_delay3	-0,355 (0,018)
		RAVLT_A4	-0,336 (0,024)
		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)	
Didžiosios smegenų jungties indeksas	**	**	

* Lentelėje pateikiamas koreliacijos koeficientas ir p reikšmė (skliausteliuose pateikiama p reikšmė), skirta tikrinti ar koeficientas reikšmingai skiriasi nuo 0; ** - atitinkamas MRT rodiklis nekoreliavo nė su vieno testo rezultatais.

34 lentelė. MRT židinių skaičiaus ir KF ryšys sergančiųjų IS grupėse

Židinių sk.-->	RR			AP		
	<=8 (n=19)	>8 (n=24)	P reikšmė	<=8 (n=10)	>8 (n=35)	preikšmė
DSF	5,11 ± 1,05	4,71 ± 0,91	0,196	6,90 ± 7,11	4,71 ± 1,05	0,717
DSB	4,00 ± 0,88	3,83 ± 0,83	0,583	3,30 ± 1,42	3,46 ± 0,89	0,510
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
FPT	26,26 ± 10,60	21,63 ± 9,18	0,145	16,20 ± 9,19	15,20 ± 8,63	0,925
ROCFT_copy	35,29 ± 1,79	35,00 ± 1,49	0,190	34,50 ± 2,20	32,10 ± 6,99	0,510
ROCFT_delsimo3	23,79 ± 7,64	23,06 ± 6,49	0,971	17,15 ± 10,18	15,09 ± 7,48	0,610
ROCFT_delsimo30	23,79 ± 7,53	22,88 ± 6,78	0,616	17,10 ± 9,31	14,62 ± 7,59	0,505
CogET	7,92 ± 1,53	8,38 ± 1,31	0,320	7,90 ± 0,99	7,24 ± 1,75	0,356
LFT_D	10,63 ± 3,17	9,96 ± 3,62	0,417	8,20 ± 3,99	8,03 ± 3,88	0,946
LFT_A	10,05 ± 3,58	9,29 ± 3,61	0,632	7,60 ± 3,84	7,89 ± 3,59	0,946
LFT_S	11,21 ± 3,41	10,17 ± 3,27	0,367	8,40 ± 2,27	8,03 ± 3,64	0,600
CATHT	20,68 ± 4,35	18,83 ± 5,01	0,242	16,20 ± 3,68	15,14 ± 5,07	0,262
Istorija	16,53 ± 4,30	14,88 ± 4,06	0,214	12,10 ± 4,70	10,69 ± 4,12	0,396
RAVLT_A1	6,00 ± 2,19	5,92 ± 1,53	0,901	4,90 ± 2,81	4,77 ± 1,55	0,925
RAVLT_A2	9,74 ± 1,73	9,08 ± 2,45	0,611	8,00 ± 1,41	6,94 ± 2,15	0,111
RAVLT_A3	12,00 ± 1,94	10,79 ± 1,74	0,036*	8,80 ± 2,74	8,34 ± 2,61	0,545
RAVLT_A4	12,42 ± 1,50	11,96 ± 2,14	0,600	9,50 ± 1,65	8,31 ± 2,54	0,250
RAVLT_A5	13,16 ± 1,30	12,13 ± 2,36	0,137	10,10 ± 1,85	8,91 ± 2,68	0,198
RAVLT_B1	5,89 ± 1,63	5,17 ± 1,79	0,188	3,70 ± 1,57	3,94 ± 1,76	0,904
RAVLT_A6	10,74 ± 2,64	9,71 ± 2,84	0,266	9,10 ± 4,33	7,00 ± 3,23	0,171
RAVLT_A7	11,53 ± 2,25	9,83 ± 2,90	0,074	7,80 ± 1,48	6,89 ± 3,17	0,427
RAVLT_atp_kl	1,53 ± 1,81	2,17 ± 2,20	0,224	5,20 ± 4,61	5,57 ± 6,96	0,968
WPA_1	8,26 ± 1,56	8,33 ± 1,55	0,910	8,30 ± 1,25	7,14 ± 2,14	0,124
WPA_2	8,26 ± 1,69	8,54 ± 1,35	0,686	8,20 ± 1,48	7,09 ± 2,17	0,146

* - statistiškai reikšmingas skirtumas esant reikšmingumo lygmeniui 0,05.

5.5 Kognityviniai testai ir MRT parametrai, geriausiai atspindintys IS eigą

Žinoma, kad IS sergančiųjų ligonių KFS įtakos turi galvos smegenų MRT tyrimu nustatomas demielinizacijos židinių T1W ir T2W režimuose skaičius ir galvos smegenų atrofija, kurią apibūdina tiesiniai MRT rodikliai. Kadangi KFS nustatoma jau pačioje ligos pradžioje, ilgiau sergant IS progresuoja, todėl darbe tyrėme ryšius tarp KF, IS eigos ir MRT parametrų. Kadangi šių rodiklių sąsajos iki šiol turi labiau teorinę reikšmę, praktiškai dažniausiai nėra naudojamos ir vertinamos, todėl norėjome jas įvardinti ir pateikti praktines rekomendacijas apie KFS ir MRT parametrų ryšį bei jų skirtumus sergant RRIS ir APIS. Šiame skyriuje suformulavome du tikslus: 1) atrinkti parametrus, geriausiai diferencijuojančius IS eigą (RRIS ir

APIS); 2) pasiūlyti skaitines atrinktų parametų vertes, kurios galėtų būti taikomos praktiškai, kaip pagalbinė priemonė diferencijuojant IS eigą.

Kiekvienam KF testui (12 pav.) ir MRT parametrui (13 pav.) nubraižėme ROC kreivę, charakterizuojančią jo gebėjimą „atskirti“ AP ir RR eigos IS, ir apskaičiavome plotą po ja (35 ir 36 lentelės; rodikliai išrikiuoti mažėjimo tvarka pagal „atskyrimo gerumą“, t.y. pirmas lentelės rodiklis skiria geriausiai, antras – kiek blogiau ir t.t.).

35 lentelė. KF testų diskriminavimo charakteristikos*

Testas	AUC (stand. pakl.)	p reikšmė	95 % PI	Kryptis**
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)	-
Istorija	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_atp_kl	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)	-

* - kiekvienam rodikliui pateikiamas plotas po ROC kreive (AUC – angl. *area under curve*), braižyta atskirti IS eigą; taip pat pateikiama įverčio standartinė paklaida, 95% pasiklovimo intervalas ir p reikšmė, skirta tikrinti hipotezei, kad plotas statistiškai reikšmingai skiriasi nuo 0,5, t.y. rodiklis bent kiek tinkamas klasifikavimui; ** - „+“ reiškia, kad didesnės rodiklio reikšmės būdingesnės AP eigos IS, tuo tarpu „-“ reiškia, kad mažesnės rodiklio reikšmės būdingesnės APIS.

36 lentelė. MRT rodiklių diskriminavimo charakteristikos*

MRT rodiklis	AUC (stand. pakl.)	p reikšmė	95 % PI	Kryptis**
Bikaudalinis santykis	0,864 (0,038)	<0,001	(0,789;0,938)	+
Trečio skilvelio plotis	0,846 (0,042)	<0,001	(0,764;0,928)	+
Hukmano indeksas	0,802 (0,047)	<0,001	(0,709;0,894)	+
Frontalinės atrofijos indeksas	0,778 (0,050)	<0,001	(0,681;0,876)	+
Evanso santykis	0,737 (0,053)	<0,001	(0,634;0,841)	+
Didžiosios smegenų jungties indeksas	0,747 (0,101)	0,030	(0,639;0,855)	-
Priekinių ragų indeksas	0,514 (0,062)	0,815	(0,392;0,637)	+

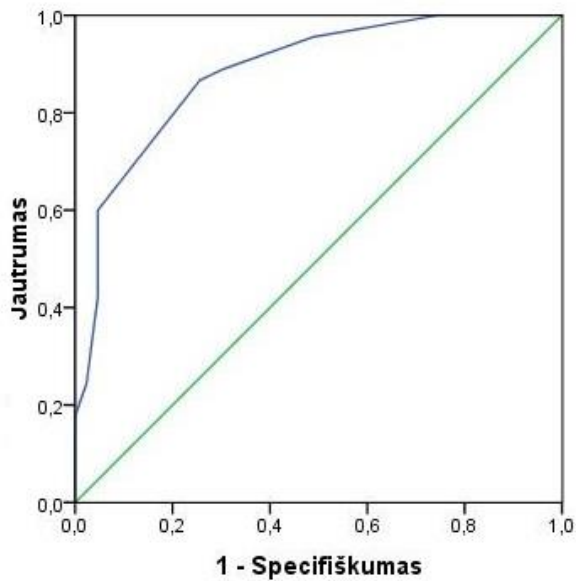
* - kiekvienam rodikliui pateikiamas plotas po ROC kreive (AUC – angl. *area under curve*), braižyta atskirti IS eigą; taip pat pateikiama įverčio standartinė paklaida, 95% pasiklovimo intervalas ir p reikšmė, skirta tikrinti hipotezei, kad plotas statistiškai reikšmingai skiriasi nuo 0,5, t.y. rodiklis bent kiek tinkamas klasifikavimui; ** - „+“ reiškia, kad didesnės rodiklio reikšmės būdingesnės AP eigos IS, tuo tarpu „-“ reiškia, kad mažesnės rodiklio reikšmės būdingesnės APIS.

Iš gautų rezultatų matome, 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 37 lentelėje pateikiamos slenkstinės vertės, kurios galėtų būti naudojamos kaip pagalbinė priemonė diferencijuoti RRIS ir APIS. Slenkstinės vertės gautos maksimizuojant Youdeno indeksą (skaičiuojamas pagal formulę: *Youden's index* = jautrumas + specifiškumas-1). Slenkstinėmis vertėmis reiktų naudotis pagal žemiau aprašomą algoritmą:

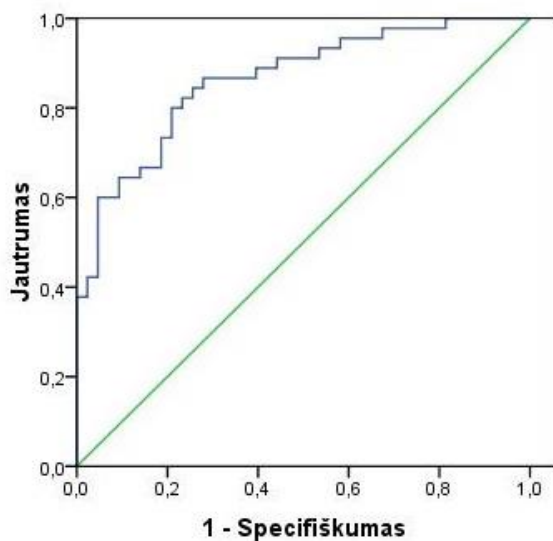
- pažiūrime kokia yra rodiklio kryptis (35 ir 36 lentelės);
- jei rodiklio kryptis yra teigiama (+), tai esant rodiklio reikšmei \geq slenkstinei vertei 37 lentelėje, ligonį reiktų klasifikuoti kaip sergantį APIS; jei rodiklio reikšmė $<$ slenkstinės vertės iš 37 lentelės, tai ligoniui nustatoma RRIS;
- jei rodiklio kryptis neigiama (-), tai elgiamės priešingai: esant vertei \leq slenkstinei vertei, klasifikuojame pacientą kaip sergantį AP, priešingu atveju – kaip RRIS.

PAVYZDYS. Tarkime, paciento anamnezė nėra objektyvi ir sunkoka apsispręsti kurios eigos IS jam reiktų diagnozuoti (RRIS ar APIS). Atlikę RAVLT_A4 testą, gavome reikšmę 8. Kadangi rodiklio kryptis neigiama ir $8 \leq 10$ (slenkstinė vertė iš 37 lentelės), tai būtų požymis, priskiriamas AP eigos IS.

12 pav. RAVLT_A4 skyrimo gebą apibūdinanti ROC kreivė



13 pav. Bikaudalinio santykio skyrimo gebą apibūdinanti ROC kreivė



37 lentelė. Geriausiai skiriančių rodiklių slenkstinės vertės ir klasifikavimo charakteristikos

Rodiklis	Slenkstinė vertė	Jautrumas	Specifiškumas	Tikslumas*	Youdeno indeksas
RAVLT_A4	10,000	86,7%	74,4%	80,7%	0,611
DSST	29,000	73,3%	93,0%	83,0%	0,664
Bikaudalinis santykis	0,137	80,0%	79,1%	79,5%	0,591
Trečio skilvelio plotis	5,400	91,1%	72,1%	81,8%	0,632

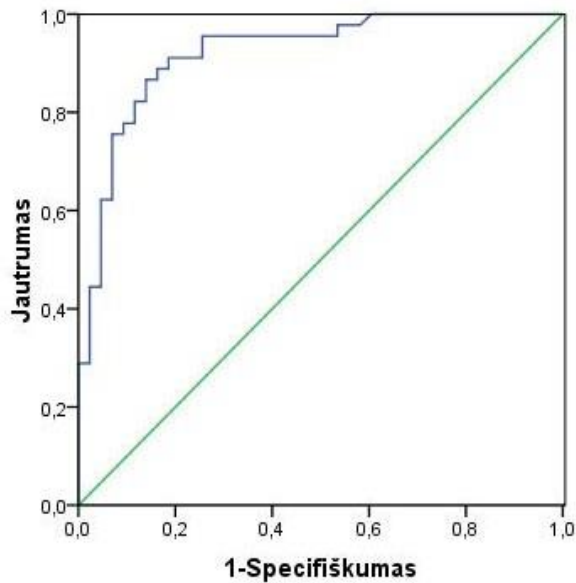
* - bendras klasifikavimo tikslumas, t.y. teisingai klasifikuotų stebėjimų dalis.

Paprastai turint kelis gerai atskiriančius rodiklius, matematinis modelis, panaudojantis juos, duoda geresnį klasifikavimo tikslumą negu pavieniai atskiri

rodikliai. Dėl šios priežasties nusprendėme sudaryti modelį, kuris taikytų 2 rodiklius. Tokiu nedideliu rodiklių skaičiumi apsiribota dėl šių priežasčių: 1) neturėjome didelės ligonių imties (tokiu atveju naudojant daug rodiklių modelis gali atrodyti geras, tačiau praktikoje dažniausiai veikia prastai); 2) pavienių rodiklių klasifikavimo geba buvo didelė ir todėl neverta daryti sudėtingo modelio, naudojančio daug rodiklių; 3) paprastesnį modelį taikyti praktiškai yra paprasčiau.

Modelį konstravome apsiribodami tais 35-36 lentelių rodikliais, kurių plotas po ROC kreive (14 pav.) viršijo 0,8, t.y. dešimčia rodiklių: DSST, TMA, TMB, RAVLT_A3, RAVLT_A4, RAVLT_A5, RAVLT_A7, bikaudalinis santykis, Hukmano indeksas, trečio skilvelio plotis. Imdami šiuos 10 rodiklių sudarėme visas galimas poras po 2 rodiklius (rezultate gavosi 45 poros) ir kiekvienai porai sukonstravome logistinės regresijos modelį, kuriame priklausomu kintamuoju laikytas IS eigos variantas (RRIS ar APIS; APIS laikyta „įvykiu“), o nepriklausomais kintamaisiais imti abu poros rodikliai. Kiekvienam modeliui taikydami *Jack-knife* metodą įvertinome galimą jautrumą – specifiškumą ir juos atitinkantį Youdeno indeksą. Tada atrinkome tą modelio klasifikavimo slenkstį, kuriam Youdeno indeksas buvo maksimalus. Šios analizės rezultatai pateikiami 1 priedo P1–P3 lentelėse, kuriose modeliai išrikiuoti pagal Youdeno indekso vertes mažėjimo tvarka (modelis nr. 1 turi didžiausią Youdeno indeksą, nr. 2 – kiek mažesnę ir t.t.). Siūlydami galutinį modelį atsižvelgėme ne tik į Youdeno indeksą ir bendrą klasifikavimo tikslumą, bet ir į nepriklausomų kintamųjų tarpusavio koreliaciją (jei kintamieji stipriai koreliuoja, tai modelis praktikoje dažniausiai veikia prastai), kuri pateikiama lentelėje P2 su kitomis modelio charakteristikomis. Galiausiai atrinkome modelį, naudojančią RAVLT_A4 ir Hukmano indeksą (P1–P3 lentelėse modelis žymimas 6 numeriu). Jo charakteristikos pateikiamos 38 lentelėje, koeficientai ir kita informacija pateikiama 39 lentelėje. Praktinis modelio panaudojimas taikant formulę, detaliai aprašomas 1 priede. Galima naudotis ir apytikre IS eigos diferencijavimo lentele, kuri pateikta 2 priede.

14 pav. Siūlomo modelio skyrimo gebą apibūdinanti ROC kreivė



38 lentelė. Siūlomo logistinės regresijos modelio klasifikavimo charakteristikos

AUC (95 % PI)*	Jautrumas	Specifiškumas	Tikslumas**	Youdeno indeksas
0,921 (0,864;0,978)	86,7%	86,0%	86,4%	0,727

Pasirinktas modelis, taikantis RAVLT_A4 ir Hukmano indeksą; * plotas po ROC kreive statistiškai reikšmingai skyrėsi nuo 0,5; p <0,001; ploto įverčio standartinė paklaida 0,029; ** - bendras klasifikavimo tikslumas, t.y. teisingai klasifikuotų stebėjimų dalis.

39 lentelė. Siūlomo logistinės regresijos modelio koeficientai

Kintamasis	β (SP)*	p reikšmė	Galimybių santykis (95 proc. PI)
RAVLT_A4	-0,790 (0,188)	<0,001	0,454 (0,314;0,657)
Hukmano indeksas	0,138 (0,044)	0,002	1,148 (1,053;1,252)
Konstanta	1,223 (2,853)	0,669	–

* - pateikiamas regresijos koeficientas prie atitinkamo kintamojo ir jo standartinė paklaida.

Iš 39 lentelės matome, kad konstanta statistiškai nereikšminga. Jos atsisakius, modelio koeficientai pasikeičia nežymiai: $\beta_{\text{RAVLT_A4}} = -0,743 (0,149)$; $\beta_{\text{Hukmano indeksas}} = 0,152 (0,030)$. Tai rodo, kad modelis stabilus. Taip pat praktiškai nesikeičia modelio charakteristikos: Youdeno indeksas = 0,725; jautrumas = 91,1%; specifiškumas = 81,4%, tikslumas = 86,4%. Matome, kad tiesiog šiek tiek asimetrizuoja jautrumas ir specifiškumas. Atsižvelgę į šią informaciją galutiniame modelyje nusprendėme konstantą palikti.

6 REZULTATŲ APTARIMAS

VUL Santariškių klinikų Neurologijos centre tyrėme IS sergančius ligonius, kuriems diagnozė patvirtinta pagal 2005 metais peržiūrėtus McDonaldo kriterijus. Mūsų tirti IS sergantys ligoniai atitiko ir ankstyvajai IS diagnostikai taikomus supaprastintus, išlaikiusius jautrumą ir specifiškumą, peržiūrėtus 2010 metų McDonaldo kriterijus [40]. McDonaldo 2005 metų kriterijais įrodomas židinių išplitimas erdvėje ir ekskliuduojami galimai kitos etiologijos T2 hiperintensiniai židiniai, taip pat papildomai įvertinami ir IS diagnozę paremiantys paraklininiai neurofiziologiniai, teigiamų oligokloninių juostų ir padidėjusio IgG santykio laboratoriniai rodikliai [34,35]. Visiems IS sergantiems ligoniams buvo įvertinta klinikinė eiga, išskiriant skirtingos eigos IS – RRIS, APIS, PPIS ir GerybIS. Tirtų skirtingos eigos IS pasiskirstymas atspindėjo IS variantų išsidėstymą bendroje IS populiacijoje [27]. Kadangi žinoma, kad ilgiau sergant, APIS yra RRIS klinikinė raiška ir tąsa, todėl šių dviejų IS eigos variantų radiologiniai, klinikiniai ir kognityviniai rodikliai buvo lyginti detaliau. Nors klinikinėje praktikoje dažniausiai šie du ligos eigos variantai skiriami įvertinus besikartojančius paūmėjimus ar nuolatinį negalios progresavimą, mes norėjome rasti galimų papildomų MRT radiologinių rodiklių ir specifinių kognityvinių testų, kurie papildomai padėtų diferencijuoti APIS ir RRIS. Kadangi APIS sergantys ligoniai ilgiau serga IS ir yra vyresni negu RRIS, todėl kognityvinėms funkcijoms įvertinti skaičiavimai tarp grupių buvo atliekami papildomai įvedus matematinius parametrus, galinčius nepaisyti galimos amžiaus ir ligos trukmės įtakos.

Norėdami įvertinti galimą IS įtaką KF, IS sergančių ligonių kognityvinius rodiklius palyginome su sveikų asmenų kognityvinių tyrimų rezultatais, papildomai įvertindami komorbidinių būklių, tokių kaip depresija ir nerimas, įtaką. Tyrime neturėjome tikslo lyginti sveikųjų ir IS sergančių ligonių radiologinių parametrų. Todėl sveikiems radiologiniai MRT tyrimai nebuvo atliekami. Tokį pasirinkimą lėmė žinojimas, kad sveikų asmenų MRT tyrime pakitimų, sudarančių radiologinės McDonaldo ir Barkhofo kriterijų IS diagnostikos esmę ir būdingų IS, būti negali [33,38,39]. Sveikų asmenų atrinkimas į kontrolinę grupę rėmėsi klinikinės būklės ir anamnezės įvertinimu, todėl, mūsų manymu, svarių priežasčių atlikti MRT sveikiems asmenims, papildomai atmetant CNS susirgimus, nebuvo.

6.1 IS grupės heterogeniškumas ir demografinių veiksnių įtaka išsėtinei sklerozei

Mūsų tirti IS sergantys ligoniai, palyginus su sveikaisiais, buvo vyresni, turėjo patikimai mažesnę išsilavinimą, tarp jų buvo mažiau baigusią aukštąjį mokslą ir jų užimtumas buvo mažesnis. Tačiau IS sergančiųjų grupė buvo nehomogeniška: APIS ir GerybIS sergantys ligoniai buvo vyriausi (atitinkamai $47,82 \pm 7,72$ ir $47,60 \pm 8,08$ metų), o RRIS – jauniausi ($33,65 \pm 9,23$ metų). Skirtingų grupių ligonių ligos trukmė patikimai skyrėsi: didžiausia buvo sergantieji APIS ($222,11 \pm 91,78$ mėn.) ir GerybIS ($211,60 \pm 66,28$ mėn.). Bendras ligos paūmėjimų skaičius buvo didžiausias sergančiųjų PRIS grupėje ($6,43 \pm 3,82$). Taip pat sergantieji PRIS turėjo didžiausią negalią (EDSS $6,57 \pm 1,57$ balo); mažiausia negalia buvo GerybIS sergančių ligonių (EDSS $2,4 \pm 1,02$ balo). Sergantieji RRIS susirgo būdami jauniausi ($26,11 \pm 8,30$ metų), o PPIS – vyriausi ($37,13 \pm 9,20$ metų) iš visų IS grupių. Pradžioje IS reikėsi daugiausia – 36,13% ($n=43$, čia n – tiriamųjų skaičius) – smegenų pusrutulių pažeidimo simptomais (RRIS 30,23%, $n=13$; PPIS 65%, $n=13$; APIS 26,67%, $n=12$; PRIS 42,86%, $n=3$; GerybIS 50%, $n=2$). Nugaros smegenų pažeidimo simptomais IS prasidėjo retai – 5,88% ($n=7$) ligonių, daugiausia sergantieji PPIS (15%, $n=3$). Regos nervo neuritą, kaip pirmąjį IS požymį, nurodė 18,49% ($n=22$) visų IS sergančių ligonių. Sergantieji PPIS vienos akies regos sutrikimų IS pradžioje nenurodė visai. 11,6% ($n=14$) ligonių IS pradžioje reikėsi ne vienos, bet kelių sistemų pažeidimo simptomais. Toks IS heterogeniškumas natūraliai būdingas skirtingos eigos IS ir yra patvirtintas tyrimais [7,27,29].

Pažymėtina, kad 9,17% ($n=11$) tirtų IS sergančių ligonių ir tik 2,5% ($n=1$) sveikųjų nurodė turintys šeimoje sergančių IS giminaičių. Tai patvirtina prielaidą, kad egzistuoja tam tikras genetinis polinkis susirgti IS. Genetinių IS rizikos veiksnių tyrimai nurodo tam tikrų genų lokusų, tokių kaip HLA-RB1*1501, IL2RA ir IL7R, galimą įtaką ligai išsivystyti [17,206]. Kai kurie tyrėjai teigia, kad PPIS suserga vyresnio amžiaus žmonės [27], bet mes reikšmingų skirtumų tarp simptomų pradžios IS sergančiųjų grupėse nenustatėme dėl galimai nedidelės retesnės PPIS sergančių ligonių imties. Lyginant su sergančiaisiais APIS, RRIS sergantys asmenys ilgiau mokėsi ($14,31 \pm 2,67$ m.), turėjo didesnę išsilavinimą ir didesnę aukštojo mokslo įgijimo tendenciją (40,48%, $n=17$); tuo jie labiausiai buvo panašūs į kontrolinės

grupės asmenis (mokėsi $15,60 \pm 2,25$ m.). Tai būtų galima aiškinti tuo, kad jaunesni ligoniai turėjo geresnę galimybę rinktis, kai aukštasis mokslas tapo labiau populiarus ir prieinamas, nes buvo susirgę mažiausiai dešimčia metų vėliau. Galimai geresnės paskutiniojo dešimtmečio IS diagnostikos ir gydymo galimybės taip pat sudarė palankesnes sąlygas, mažiau ribojančias ligonio lavinimosi pasirinkimą ar aukštąjį išsilavinimą. Mūsų tirtų IS sergančių ligonių grupė, įvertinant IS eigos variantų heterogeniškumą, negalėjo nesiskirti nuo sveikų asmenų kontrolinės grupės, todėl, lygindami kognityvinių funkcijų rodiklius ar IS grupes tarpusavyje, taikėme papildomus statistinės matematinės analizės metodus.

Likvoro tyrimas buvo atliktas dviem trečdaliams IS sergančių ligonių (61,02%, $n=72$) ir visiškai atitiko patikslintus likvoro tyrimų ir MRI atlikimo sekų kriterijus [37,38]. Teigiamos oligokloninės juostos likvore nustatytos 54,8% ($n=34$) ligonių. Šio tyrimo jautrumas sergant IS būna 85%, specifiškumas siekia 92% [46]. IgG indekso padidėjusi reikšmė ($0,95 \pm 0,63$) nustatyta be reikšmingų skirtumų visų IS grupių tiriamiesiems ir tai atitinka literatūroje nurodomus duomenis, teigiančius, kad IgG indekso padidėjimas būdingas IS [1,45].

Sukeltųjų potencialų (SP) tyrimas, kuris, nurodoma, yra ypač vertingas, kai MRT ir smegenų skysčio patologijos nenustatoma, atliktas 78,99% visų IS sergančių ligonių, neatliktas 21,01% ligonių, daugiausia sergančių PPIS ir APIS, galimai dėl šiems IS eigos variantams būdingos ryškiau išreikštos spastikos. Pakitimų SP tyrime nustatyta 83,33% ($n=100$) ligonių, visiems PRIS sergantiems ligoniams SP buvo patologiniai. Tai atitinka sergančiųjų IS didelį SP jautrumą (regos SP jautrumas 70–90%, somatosensorinių – 60–80%) ir IS diagnozės kategoriją [32,33,47].

Kadangi tyrimo tikslas buvo įvertinti sergančiųjų IS KF, todėl tiriamieji buvo atrinkti ir turėjo būti mažiausiai vieną mėnesį nevartoję kognityvines funkcijas veikiančių (antidepresantų, anksiolitikų, neuroleptikų, H2 blokatorių, opiatų ir anticholinerginių) vaistų, o IS sergantys ligoniai – mažiausiai dvi savaites negydyti intraveninio metilprednizolono pulsterapija ar plazmafereze ir mažiausiai šešis mėnesius nevartoję nuolatinio gydymo geriamaisiais kortikosteroidais. Tokie griežti atrankos kriterijai atitiko tyrimų, kuriuose vertinamos KF, atrankos kriterijus, padedančius eksliuduoti galimą vaistų įtaką KF [93,126]. Buvo įvertintas ligos eigą veikiantis gydymas, kuris skirtingai taikomas skirtingos eigos IS gydyti. Tokio gydymo nevartojo iš viso 25,21% ($n=30$) ligonių. Beta interferonus arba glatiramero

acetatą vartojo 35,71% (n=15) RRIS sergančių ligonių, kai kurie dėl buvusio paūmėjimo buvo gydyti vaistų deriniais su didelių dozių metilprednizolonu arba plazmafereze (47,62%, n=20). Imunosupresija azatioprinu taikyta 1,68% (n=2) IS sergančių ligonių, derinant su didelių dozių metilprednizolonu ar plazmafereze dėl buvusio paūmėjimo – 3,36% (n=4) ligonių. Chemoterapija mitoksantronu skirta 7,56% (n=9) ligonių. IS LEM gydymo įtaka KF kitimui nebuvo nagrinėta, nes neturėjome tikslo vertinti KF kitimus tam tikru laikotarpiu. Tačiau, apžvelgę IS grupių gydymą LEM, galime teigti, kad įvairios eigos IS gydymo skirtumai atitiko LEM gydymo skyrimo patvirtintus algoritmus [207,208].

Simptominį gydymą vartojo daugiau negu 4/5 (88,31%, n=106) IS sergančių ligonių. Dažniausiai jie vartojo amantadiną (18,33%, n=22), vitaminus (8,33%, n=10), baklofeną (7,50%, n=9), mikrocirkuliaciją veikiančius vaistus (7,50%, n=9). Dvejus vaistus vartojo 20% (n=24), trejus ir daugiau – 14,17% (n=17) IS sergančių ligonių, daugiausia sergančių PPIS (30%, n=6), kuriai LEM gydymas, vertinant ir literatūros duomenis, nėra skiriamas dėl veiksmingumo įrodymų stokos [91]. Simptominio gydymo vartojimas buvo peržiūrėtas dėl to, kad kai kurie junginiai galėtų turėti įtakos nuovargiui, depresijai ir tokiu būdu, galimai, KFS progresavimui [197,209,210]. Tačiau mūsų IS grupės ir simptominio gydymo deriniai buvo labai skirtingos, KF netyrėme kartotinai tam tikru laikotarpiu, todėl simptominio gydymo poveikio KF atskirai nenustatėme.

6.2 Demografinių veiksnių įtaka kognityvinėms funkcijoms

Visi sergančiųjų IS ir kontrolinės grupės tiriamųjų KF testų rezultatai skyrėsi, išskyrus MMSE. Šio testo rezultatai padėjo atmesti demenciją ir lengvą kognityvinį sutrikimą abejose grupėse (IS $29,64 \pm 1,94$, $p=0,788$ vs kontrolė $29,73 \pm 0,45$). Tai patvirtino literatūroje nurodomą teiginį, jog plačiai vartojamas kitoms indikacijoms MMSE testas nėra jautrus ir tinkamas įvertinti KF pokyčius sergantiesiems IS [93]. Todėl mūsų darbe buvo pasirinkti testai, atspindintys tas KF, kurios sergant IS pažeidžiamos anksčiausiai ir nukečia labiausiai. Savo darbe mes netaikėme jau standartizuotų paruoštų kognityvinių testų baterijų, nes norėjome detaliau ištirti pakitusių KF profilį Lietuvos sergančiųjų IS populiacijoje, palyginti su sveikaisiais ir įsitikinti, kurie KF testai geriausiai atspindi IS KF pakitimus [93]. Tačiau, tokiu būdu mes netekome KF testų visumos palyginimo galimybės su kitų tyrimų ir šalių

standartizuotų testų baterijų rezultatais [138-140]. Kita vertus, skirtingus KF vertinimo tyrimus palyginti tarpusavyje būtų sudėtinga dėl skirtingų IS sergančių ligonių įtraukimo kriterijų ir daugelyje tyrimų nedetalizuojamų IS eigos variantų [137,211]. Taip pat, šis mūsų tyrimas neturėjo tikslo vertinti KF kitimus tam tikru laikotarpiu (vad. dinamikoje). Gaudami IS sergančių ligonių KF testų rezultatus reikšmingai skirtingus ir blogesnius nei sveikųjų, patvirtinome daugelyje tyrimų gaunamas išvadas, jog IS sergantiems ligoniams būdingas KF pažeidimas.

Vertindami skirtingus labiausiai pažeidžiamus KF domenus patvirtinome, kad sergant IS labiausiai nukenčia išmokimas, darbinė, trumpalaikė ir ilgalaikė atmintis, dėmesys, dėmesio apimtis, koncentracija, informacijos apdorojimo greitis, valdomosios funkcijos, žodinis sklandumas, kalba, semantinė atmintis, vizualinis suvokimas ir regimoji atmintis [91,94]. Atminties sutrikimas nustatomas iki 40–60% IS sergančių ligonių; labiausiai nukenčia darbinė ir ilgalaikė atmintis [212]. Mokslininkai nesutaria, kokia yra sergančiųjų IS atminties sutrikimo prigimtis, tačiau plačiausiai vyraujanti nuomonė yra ta, kad atmintis nukenčia daugiausia ne dėl pablogėjusio įsiminimo ar informacijos išlaikymo, bet dėl jos atkūrimo iš ilgalaikės atminties [213]. Pagal tai, ar taikoma verbalinė, ar vizualinė užduotis, sutrikimo pobūdis gali skirtis: verbalinės informacijos labiau nukenčia kodavimas, o vizualinių užduočių – informacijos kaupimas ir išmokimas [114].

Savo tyrime taip pat nustatėme, kad sergančiųjų IS darbinė žodinė atmintis (RAVLT testas), uždelstas žodinis prisiminimas (RAVLT testo atpažinimo variantas), regimoji atmintis (ROCFT), verbalinė loginė atmintis, darbinis ir uždelstas prisiminimas (IST testas), verbalinė semantinė atmintis (WPA testas), girdimosios darbinės atminties apimtis (DST) skyrėsi nuo kontrolinės grupės tiriamųjų ir buvo statistiškai patikimai blogesnė. Daugelio mokslininkų ištirta ir mes savo tyrimu tą galėtume patvirtinti, jog bendrai atminties sutrikimui yra labai svarbus ryšys tarp trumpalaikės, darbinės ir ilgalaikės atminties [118]. Juolab, kad daugelis KF testų (DSST, DST, TMT, FPT, RAVLT, IST) vertina ne kurį nors atskirai vieną, bet kompleksiskai keletą atminties, dėmesio ar psichomotorines funkcijas atspindinčių rodiklių [204,205,214]. Todėl naujesni tyrinėjimai, tarp jų ir mūsų tyrimas, papildomai rodo, kad IS sergantiems ligoniams dėl psichomotorinių reakcijų ir dėmesio pakitimų būdingas prastesnis išmokimas, todėl sutrinka naujos informacijos įsiminimas ir tik vėliau išryškėja jos atkūrimo sutrikimas [109]. Informacijos

apdoravimo greičio sutrikimas – vienas esminių IS KF pažeidimų – nustatomas 20–30% IS sergančių ligonių; dėl to nukenčia informacijos įsiminimas per laiko vienetą ir atmintis. Jis atsiranda dėl besivystančios demielinizacijos ir pablogėjusio neuronų laidumo [215,216]. Pažeistos egzekutyvinės, arba valdomosios, funkcijos nustatomos kiek mažesniame IS sergančių ligonių skaičiui, daugiausia nukenčia strategijos planavimas, jiems būna sunkios sudėtingo problemų sprendimo ir planavimo reikalaujančios užduotys. Tą patvirtinome ir savo tyrimu. Būtent šių funkcijų pažeidimas, manoma, labiausiai galėtų turėti įtakos vairavimo įgūdžių pablogėjimui ir lemti didesnę IS sergančių ligonių nedarbą [69,103,217]. Dėmesys nukenčia iki 25% IS sergančių ligonių. Jis taip pat yra susijęs su daugeliu funkcijų, judrumu, budrumu, selektyviu dėmesiu. Jo sutrikimas dažniausiai pastebimas atliekant sudėtingesnes užduotis, reikalaujančias padalintos ar selektyvios atminties [218]. Kadangi atliekant dėmesio vertinimą svarbu atsižvelgti į sergantiesiems IS būdingą psichomotorinių funkcijų sulėtėjimą ir nuovargį, todėl savo tyrime papildomai vertinome nuovargį ir tyrėme jo įtaką KF [119,120].

Palyginę skirtingos eigos IS sergančiųjų KF nustatėme tą pačią tendenciją: dažniausiai nustatėme reikšmingus skirtumus tarp RRIS, PPIS, APIS, PRIS ir GerybIS variantų. Patikimi skirtumai gauti vertinant psichomotorinių reakcijų greitį (DSST, TMTA), protinį lankstumą ir dėmesį bei koncentraciją (TMA, TMB), frontales psichomotorines funkcijas ir dėmesį (FPT), regimąją konstrukcinę atmintį (ROCFT trumpalaikio ir ilgalaikio prisiminimo testai), frontalinę reakciją, kalbos sklandumą ir dėmesį (LFT_S, CATfit), verbalinę loginę atmintį, darbinį ir uždelstą prisiminimą (IST), darbinę žodinę atmintį, išmokymo kreivę, uždelstą ir ilgalaikį prisiminimą (RAVLT). Tyrimų, kuriuose išsamiai lyginami KF skirtumai sergant skirtingos eigos IS, yra labai mažai, greičiausiai dėl to, kad kai kurie IS eigos variantai, tokie kaip PPIS ar PRIS, yra reti. Dažniau buvo vertinami KFS sergant RRIS ir nustatyta, kad KFS per pirmuosius dvejus ligos metus prognozuoja būsimą KFS sunkumą po dešimties ligos metų [219,220].

Jau anksčiau atliktuose tyrimuose nustatyta, kad KFS dažnesni ir sunkesni sergantiesiems progresuojančios eigos IS [221]. Mes taip pat nustatėme, kad KFS sergant APIS būna išreikšti labiau negu sergant RRIS. Dabar įrodyta, jog KF sutrikimas gali būti nustatomas jau ankstyvoje IS stadijoje ar net esant kliniškai izoliuotam sindromui. Sergant ankstyvąja IS 10–38% ligonių labiausiai sulėtėja

reakcijos laikas ir nukenčia dėmesys, o psichomotorinių reakcijų sulėtėjimas gali būti laikomas esminiu neuropsichologiniu KF sutrikimu. Skirtingos eigos IS gali lemti skirtingus KFS profilius [222,223]. Nustatyta, jog sergant PPIS labiau negu RRIS nukenčia psichomotorinės reakcijos, dėmesys, frontalinės reakcijos, kalbos sklandumas, trumpalaikis ir ilgalaikis informacijos atkūrimas [137,224]. KF tyrimuose tiriamųjų grupės dažniau skiriamos pagal fizinę negalią, EDSS [209]. Ilgai trunkančiuose IS KF tyrimuose, kai vertinama KFS dinamika, IS eigos variantai dažniausiai nedetalizuojami, neišskiriamas KF ir jas diferencijuojančių KF testų specifiškumas [126,144,225]. Kadangi natūraliai RR eigos IS dažniausiai pereina į APIS, todėl daugelyje tyrimų vertinamas KFS progresavimas laike, nedetalizuojant kurie KF skirtumai labiau būdingi RRIS ar APIS. Mes savo tyrime tikslingai išskyreme RR ir AP eigos IS norėdami išsiaiškinti šių dviejų grupių KF ir radiologinius skirtumus. Todėl sudarėme lygias RRIS ir APIS sergančių tiriamųjų grupes ir KF rezultatus palyginome su sveikųjų. Kadangi APIS sergantys ligoniai buvo vyresni negu RRIS, ilgiau sirgo IS, todėl skaičiavimuose naudojome matematinis metodus, įvertinančius galimą amžiaus ir ligos trukmės įtaką.

Nustatėme demografinius veiksnis, kurie buvo labiausiai susiję su kognityvinėmis funkcijomis. IS sergančiųjų grupėje daugelis KF testų rezultatų koreliavo su amžiumi (IS sergančiųjų 84,62% vs kontrolės 15,38%) ir mokymosi trukme (IS sergančiųjų 96,15% vs kontrolės 11,54%), o kontrolinėje grupėje tokių ryškių tendencijų nestebėta. Labiausiai su amžiumi koreliavo darbinė žodinė atmintis, išmokimo kreivė, uždelstas ir ilgalaikis prisiminimas (RAVLT), frontalinės reakcijos, kalbos sklandumas ir dėmesys (LFT_D, CATfit), psichomotorinių reakcijų greitis ir dėmesys (DSST), konstrukcinės regimosios atminties uždelstas prisiminimas (ROCFT_delsimo3). Su mokymosi trukme labiausiai koreliavo darbinė žodinė atmintis, išmokimo kreivė, uždelstas ir ilgalaikis prisiminimas (RAVLT), psichomotorinių reakcijų greitis ir dėmesys (DSST), bei konceptualus sprendimas ir vykdomosios funkcijos (CogET).

Su IS trukme didžiausią ryšį turėjo darbinė žodinė atmintis, išmokimo kreivė, uždelstas ir ilgalaikis prisiminimas (RAVLT) bei psichomotorinių reakcijų greitis ir dėmesys (DSST). Įdomu tai, kad mūsų tyrime IS sergančių vyrų darbinė žodinė atmintis, žodinis prisiminimas ir ilgalaikis prisiminimas buvo patikimai prastesni nei moterų, tuo tarpu, kontrolinėje grupėje tokių skirtumų neišryškėjo. Didelė 57 tyrimų

metaanalizė, kurioje buvo lyginti 2042 RRIS sergantys ligoniai ir 1849 sveikieji, nustatė, kad tyrimuose, kuriuose tirta daugiau moterų, KF rezultatai buvo blogesni nei mišriuose tyrimuose. Tačiau tokius skirtingos lyties sergančiųjų IS atminties skirtumus paaiškinti metaanalizės tyrimais taip pat nebūtų tikslu, kadangi KF vertinimai skirtinguose tyrimuose nevienodi, tyrėjai skirtingi, galima daugelio papildomų veiksnių (depresijos, nuovargio ar vartojamų vaistų), kuriuos didelėse populiacijose ekskliuduoti sunku, įtaka [220]. Kita vertus, mūsų tyrime vertinta lyties įtaka ne tik RR, bet visų eigos variantų IS sergančių ligonių KF, įskaitant ir PPIS, kuri lemia blogesnes KF vyrams.

KF testų rezultatams IS sergančiųjų grupėje labai didelę įtaką beveik visiems KF domenams turėjo ligonių išsilavinimas, tuo tarpu kontrolinėje grupėje toks skirtumas buvo tik keliuose testuose. Aktyvių, besimokančių ir dirbančių IS sergančių ligonių KF buvo geresnės negu neįgalių ir neužimtų ligonių. Galime teigti, kad ne tik fizinė negalia EDSS, bet ir KF blogėjimas turi neigiamos įtakos ligonių užimtumui, kas atitinka mokslinės literatūros duomenis. IS sergančių ligonių nedarbas yra dažnesnis, jei IS eiga progresuojanti, trukmė ilgesnė, jei sergančioji yra moteris ir jei yra nukentėję daugiau KF domenų [69,225]. Žodinės atminties ir psichomotorinių reakcijų blogėjimas ilgainiui susijęs su didesne darbingumo netekimo tikimybe [227].

Savo darbe palyginę RRIS ir APIS sergančiųjų grupes demografinių rodiklių atžvilgiu nustatėme, kad jos, kaip nurodoma ir ilgalaikiuose IS stebėjimo tyrimuose, skyrėsi ne tik amžiumi ir ligos trukme, bet ir negalios išreikštumu EDSS [228]. Nustatėme, kad KF testus blogiau atlieka tie IS sergantys ligoniai, kurių šeimose yra sergančiųjų IS. Tokius rezultatus galėtume paaiškinti nedideliu skaičiumi ligonių, kurių šeimose buvo giminaičių, sergančių IS, kita vertus, negalėtume ir paneigti, kad paveldimumo tendencija turi tiesioginės įtakos kognityvinėms funkcijoms.

6.3 Nusiskundimų atmintimi ir nuovargiu ryšys su objektyviomis kognityvinėmis funkcijomis, nuovargiu ir depresija IS ir kontrolinėje grupėje

Vertindami tyrimų, rodančių, kad iki 70% IS sergančių ligonių KF nukentia, KFS pasireiškia įvairiose stadijose, net ir esant kliniškai izoliuotam sindromui, sergant įvairios eigos, taip pat gerybine IS, duomenis, norėjome iširti nuovargio ir depresijos įtaką KF bei galimus skirtingos eigos IS ypatumus [229,230,231]. Todėl tyrėme dviejų kliniškai gerai besiskiriančių (recidyvuojančios remituojančios ir

antrinės progresuojančios) eigų IS sergančių ligonių KF ir jas lyginome su sveikų asmenų rodikliais. Nustatyta, kad sergant progresuojančios eigos IS KF pažeidimas išreikštas labiau, taigi, sergant APIS KF nukenčia labiau [232]. Ligos eigos įtaką KF mes taip pat patvirtinome nustatę, kad kognityvinius testus APIS sergantys ligoniai atlieka prasčiau.

Depresijos įtaką KF vertinti svarbu, kadangi ji gali lemti blogesnius kognityvinių testų rezultatus. Depresijos simptomų turintys ligoniai blogiau atlieka daugiausia darbinio dėmesio reikalaujančias kognityvines užduotis [233]. Didžioji depresija sergant IS tam tikrais ligos laikotarpiais gali būti nustatoma 50% ligonių, bet depresijos požymių gali atsirasti žymiai didesnei ligonių daliai. IS sergantieji, neturintys didžiosios depresijos, gali turėti tam tikrų depresijos ar nerimo simptomų, kurių subjektyviais skundais neišsako, tačiau atliekant tyrimus depresijai ir nerimui vertinti, šiuos požymius galima kiekybiškai objektyvizuoti. Savo tyrime nustatėme, kad depresijos simptomai labiau išreikšti IS sergančiųjų grupėje, didesnio nerimo tendencija taip pat nustatyta IS sergančiųjų grupėje. Depresijos išsivystymą galima būtų aiškinti ne tik kaip reakciją į pačią IS ar jos simptomus, bet ir kaip etiopatogeninių procesų galvos smegenyse, demielinizacijos židinių ir atrofijos sukeltą mediatorių apykaitos morfologinį ir biocheminį pažeidimą. Tokiais depresijos ir kognityvinių procesų bendrumais galima būtų paaiškinti literatūroje aprašomą ir mūsų tyrimu patvirtintą depresijos išreikštumo neigiamą įtaką kognityvinių testų rezultatams. Su depresija daugiausia sietinos frontalinės, psichomotorinės funkcijos ir dėmesys (FPT), išmokimo, žodinio įsiminimo greitis, uždelstas prisiminimas (RAVLT). Sveikiesiems depresijos simptomų išraiška buvo mažesnė nei IS sergantiems ligoniams ir įtaka KF nustatyta tik atliekant TMB testą, atspindintį protinį lankstumą, dėmesio koncentraciją ir frontales funkcijas.

Nuovargis būdingas beveik visiems IS sergantiems ligoniams, jo stiprumo vertinimui plačiai naudojama daugiau kaip 30 skirtingų būdų. Tačiau Lietuvoje nuovargio kiekybinis vertinimas sergantiesiems IS beveik nepaplitęs klinikinėje praktikoje. Savo tyrime siekėme įvertinti IS sergančių ligonių nuovargio išreikštumą ir palyginti jį su sveikųjų nuovargiu bei įvertinti ryšį su kognityvinėmis funkcijomis. Ryšio tarp nuovargio ir KF IS sergantiems ligoniams neradome. Tačiau sveikiesiems, nors paties nuovargio išreikštumas buvo žymiai mažesnis, toks ryšys buvo nustatytas. Tai būtų galima paaiškinti tuo, kad sergant IS stipresnę įtaką KF turi ne tik pats

nuovargis, bet kiti ligos veiksniai. Sveikiesiems, nesant kitų pataloginių veiksnių, išryškėja net ir mažai išreikšto nuovargio įtaka KF rezultatams. Taip pat, mūsų taikyta nuovargio apibūdinimo skalė vertino jaučiamą nuovargį ne tik KF tyrimo metu, bet ir ilgesniu laikotarpiu. Kadangi nuovargį galima objektyvizuoti įvertinant jo išreikštumą, reikia kartotinai vertinti jo dinamiką ir pokyčius. Diskutuojama, ar tinka taikant tą pačią nuovargio apibūdinimo skalę vertinti nuovargio išreikštumą ir sergantiesiems IS, ir sveikiesiems. Yra nuomonių, jog taikant tuos pačius vertinimo būdus, gaunami vertinamųjų objektų atitinkami atspindžiai, kuriuos galima palyginti tarpusavyje. Todėl kai kuriuose tyrimuose sveikiesiems ir sergantiesiems gali būti identiškai taikomos tam tikros vertinimo skalės [71]. Savo tyrime mes taip pat taikėme identišką skalę sveikųjų ir IS sergančių ligonių nuovargio vertinimui ir palyginimui. Teigiama, kad sergant IS būna vidutiniškai išreikštas ryšys tarp depresijos ir nuovargio. Tam gali turėti įtakos bendri IS nuovargio ir depresijos išsivystymo mechanizmai, psichologiniai veiksniai ar smegenų pažeidimas. Savo tyrime šio ryšio nenagrinėjome, nes siekėme kito tikslo – nustatyti, ar subjektyvūs nusiskundimai atmintimi ir nuovargiu atspindi realų, objektyviai nustatomą depresijos ir nuovargio išreikštumą.

Vertindami literatūros duomenis ir klinikinį patyrimą, priėjome išvados, kad nusiskundimai atmintimi nebūtinai turi atitikti realias kognityvines funkcijas [86]. Todėl darbe siekėme patikrinti, kaip subjektyvūs ir objektyvūs atminties ir KF rodikliai susiję tarpusavyje, ir palyginti juos su sveikųjų subjektyviais ir objektyviais KF parametrais. Nustatėme, kad IS sergančiųjų grupėje KF testų rezultatai nebuvo susiję nei su skundais nuovargiu, nei atmintimi. Visgi manytume, kad mūsų tyrimas nepaneigė subjektyvaus nuovargio įtakos fiziniams simptomams, nes tokio ryšio mes nenagrinėjome. Neradę ryšio tarp subjektyvių nusiskundimų atmintimi ir objektyvių KF manytume, kad IS sergantys ligoniai nepakankamai gerai įvertina savo atmintį, galimai neteikdami jos pablogėjimui tokios reikšmės, kaip kad fiziniams simptomams, kurie IS metu galimai labiau, ligonių nuomone, veikia gyvenimo kokybę. Mokslinėje literatūroje pateikiami dvejopi duomenys. Vienuose randamas tam tikras subjektyvių nusiskundimų ir KF ryšys, bet jis nėra linijinis ir jį lemia amžius (vyresni ligoniai linkę dažniau skųstis atminties pablogėjimu). Kituose tyrimuose nurodoma, kad ligoniai gali atminties sutrikimu nesiskųsti, bet tai

nereiškia, kad nereikėtų tirti jų KF objektyviais testais: subjektyvių nusiskundimų nebuvimas neprognozuoja, kad nebus aptikta objektyvių KFS [90,132].

Literatūroje teigiama, kad ne tik fiziniai simptomai, paralyžiai ar pusiausvyros sutrikimai yra nedarbingumo pagrindinės priežastys, bet įtakos turi ir neuropsichiatriniai simptomai, dėl kurių ligonis neturi motyvacijos tęsti anksčiau buvusį įprastą gyvenimo būdą. Mes savo tyrime taip pat patvirtinome, kad didesni KFS labiau susiję su mažesniu IS sergančių ligonių užimtumu. Taip pat savo darbe palyginome sveikų asmenų nusiskundimų nuovargiu ir atmintimi ryšį su objektyviom KF ir objektyviu nuovargiu ir nustatėme, kad sveikųjų nusiskundimai nuovargiu, nepriklausomai nuo amžiaus ir lyties, atspindi pablogėjusį uždelstą žodinį įsiminimą (RAVLT_A6), o nusiskundimai atmintimi susiję su blogesniu įsiminimu (RAVLT_3) ir vizualine trumpalaikė atmintimi (ROCFT_delay3). Sveikųjų nusiskundimai atmintimi neatspindėjo realių testų rezultatų, nes labiau besiskundę atmintimi KF atliko geriau – daugiau įsiminė žodžių ir vizualinės figūros elementų. Tai rodo, kad sveikųjų nusiskundimai atmintimi yra ryškesni negu sergančiųjų IS, nes sveikieji linkę pervertinti savo subjektyvius pojūčius ir, galimai, sveikiesiems fizinės negalios nebuvimas nėra tolygus visavertei gyvenimo kokybei. Tuo tarpu, IS sergantys ligoniai, turėdami nuolatinės fizinės negalios simptomų, atminties problemoms teikia mažai reikšmės ir jų neakcentuoja.

Pabandę išsiaiškinti, ar IS sergančiųjų ir sveikųjų subjektyvūs nusiskundimai nuovargiu ir depresija atitinka objektyvų nuovargį ir depresiją bei nerimą, nustatėme, kad IS sergančiųjų subjektyvūs skundai atspindėjo objektyvų nuovargį, tačiau sveikiesiems jokio ryšio tarp nusiskundimų ir objektyvių nuovargio ir depresijos ar nerimo rodiklių nebuvo. Tai dar kartą patvirtina faktą, kad sveikieji linkę labiau pervertinti ne tik savo atminties problemas, bet ir savo subjektyvias emocijas ir nuotaiką, tačiau tai neatspindi tikrosios atminties, tikrojo nuovargio ir depresijos bei nerimo stiprumo.

Remdamiesi savo darbo rezultatais, galime daryti prielaidą, kai sveikasis skundžiasi, kad jam yra „blogai“, tai veikiausiai nėra visiška tiesa ir šie skundai galimai galėtų būti susiję su tam tikra istorine ir kultūrine sąmonės sankloda. Tačiau kito Lietuvoje atlikto tyrimo, kuriame buvo lyginti epilepsija sergančiųjų ir sveikųjų asmenų nusiskundimai atmintimi, išvados parodė, kad epilepsija sergantys pacientai skundžiasi dažnesniais ir ryškesniais atminties sutrikimais negu sveiki panašaus

amžiaus asmenys. Tačiau ir epilepsijos tyrime nurodoma, kad ligonių nusiskundimai atmintimi neatitinta objektyviais kognityviniais testais nustatomų sutrikimų, o didžiausią įtaką subjektyviems epilepsija sergančiųjų nusiskundimams turi depresijos sunkumas [234]. Tokie skirtingi IS ir epilepsija sergančių ligonių nusiskundimai atmintimi galėtų būti aiškinami tuo, kad IS sergantys ligoniai, turėdami įvairaus stiprumo nuolatinę fizinę negalią, kurios epilepsija sergantys pacientai dažniausiai neturi, atminties problemoms teikia mažiau reikšmės.

Mokslininkai siūlo, kad nepriklausomai nuo skundų atminties sutrikimu ar nuovargiu, reikėtų objektyviais testais įvertinti IS sergančio ligonio KF ir nuovargį. Taip pat reikėtų vertinti depresijos ir nerimo išreikštumą, o esant išreikštiems depresijos požymiams, pagal psichiatrų rekomendacijas skirti gydymą antidepresantais ir kognityvinius testus vertinti po tam tikro laikotarpio [214].

6.4 Sergančiųjų IS kognityvinių funkcijų ryšys su MRT židininiais pakitimais ir linijiniais atrofijos matmenimis

IS raiškai svarbios reikšmės turi demielinizacijos, aksonų pažeidimo, degeneracijos, atsikūrimo ir gliozės procesai, kurie yra heterogeniški ir pasireiškia daugeliu ne tik klinikinių, bet ir MRT charakteristikų. Šiuos heterogeninius procesus galima vizualizuoti atliekant MRT tyrimą, kai parenkami tam tikri žymenys, galintys atspindėti uždegimą, aksonų netekimą, ir jų koreliacijas su klinicine ligos raiška ir prognoze [146]. Kadangi KFS yra neatsiejama IS klinikos dalis, tų pačių MRT parametrų tyrimas, nurodoma, yra naudingas vertinant ir prognozuojant kognityvines IS sergančiųjų funkcijas. Literatūroje pateikiamas ryšys tarp KF ir galvos smegenų MRT tyrimu vizualizuojamos smegenų patologijos [148]. IS diagnostikoje ir stebėjime svarbiausias ir plačiai taikomas yra konvencinis MRT tyrimas, tačiau, galimai dėl tyrimo specifiškumo apibūdinant ir suskaičiuojant patologinius IS požymius, koreliacija tarp židinių ir klinikinės IS raiškos yra nevienareikšmė [149,150]. IS dažniausiai (66–86%) prasideda RR eiga, ilgainiui sergant ligos eiga keičiasi ir tampa AP. Nustatyta, kad per 10 metų į AP pereina iki 40% , per 15 metų – iki 58%, o per 25 metus – iki 90% IS. Manoma, jog APIS yra natūrali RRIS patogeninių ir klinikinių procesų tąsa [228]. Todėl savo tyrime siekėme palyginti RRIS ir APIS sergančių asmenų KF ir įvertinti jų ryšį su MRT židininiais demielinizuojančiais pakitimais ir atrofiją apibūdinančiais rodikliais. Taip pat buvo svarbu nustatyti sergančiųjų IS KFS ryšį ne tik su ligos eiga, bet ir su radiologiniais

rodikliais: galvos smegenų MRT demielinizacijos židiniai ir galvos smegenų atrofiją apibūdinančiais tiesiniais MRT rodikliais. Tokių IS sergančių ligonių KFS ir MRT ryšį nagrinėjančių tyrimų Lietuvoje atlikta nebuvo, o esamų tyrimų išvados vienareikšmių išvadų nepateikia.

Įvertinus IS eigą natūralu, kad mūsų tyrime APIS grupės ligoniai buvo vyresni, ilgiau sirgo IS ir jų negalios EDSS balas buvo didesnis negu RRIS grupės ligonių (EDSS balas RRIS $2,84 \pm 1,36$, APIS $4,91 \pm 1,32$). Taip pat tiriamųjų RRIS ir APIS grupės skyrėsi ligos trukme (RRIS $90,53 \pm 8,74$ mėn., APIS $222,11 \pm 91,78$ mėn.), t.y. apytiksliai IS trukmė buvo RRIS $7 \pm 5,7$ m. ir APIS $18 \pm 7,6$ m. Taip pat natūralu, kad APIS grupės ligoniai buvo vyresnio amžiaus (RRIS $33,65 \pm 9,23$ m., APIS $47,82 \pm 7,72$ m.). Abiejose RRIS ir APIS grupėse vyravo moterys: RRIS – 65,1% (n=28), APIS – 64,4% (n=29). Toks lyčių skirtumas būdingas autoimuninėms ligoms (vyrauja moteriška lytis), tarp jų ir IS. Moterų ir vyrų santykis tarp ligonių iki 20 metų yra 3,2:1, vyresnių – 2:1, ir yra susijęs su testosterono pokyčiais vyrų organizme. Kai kurie šiaurės šalių tyrimai nustatė, kad moterų ir vyrų sergamumo santykis siekia net 4:1 [235,236]. RRIS ir APIS grupių MRT radiologinės demielinizacijos židinių charakteristikos reikšmingai nesiskyrė, nors stebėta tendencija, jog APIS grupėje buvo daugiau ligonių, turinčių 9 ir daugiau įvairios lokalizacijos T2W židinių: RRIS – 55,8% (n=24), APIS – 77,8% (n=35). Vertinant T1W MRT židinių skaičių, APIS grupėje buvo daugiau ligonių, kurie turėjo 3 ir daugiau T1W židinių: RR – 39% (n=16), APIS – 35,3% (n=24). RRIS grupėje buvo daugiau ligonių, kuriems T1W židinių, vadinamų juodosiomis skylėmis, nebuvo nustatyta: RRIS – 31,7% (n=13), APIS 13,3% (n=6). Toks MRT vaizdų skirtumas būdingas RRIS ir APIS grupėms, kadangi nustatyta, kad juodosios skylės yra negrįžtamų degeneracinių pakitimų galvos smegenyse raiška, jų daugėja ligai progresuojant, vystantis negrįžtamai neurologinei negaliai ir sergant antrinės progresuojančios eigos IS [93,111].

Mūsų tyrime gauta MRT T1W židinių didesnio skaičiaus tendencija sergantiesiems APIS, kadangi židiniai buvo klasifikuoti pagal jų skaičių ir nebuvo atsižvelgta į židinių dydį, taip pat, konvencinė MRT nevertino T1W židinyje esamų pažeidimų dydžio ir vientisumo. MRT T2W židinių buvo nepatikimai daugiau APIS sergančiųjų grupėje dėl galimai labai panašių priežasčių: židiniai buvo klasifikuoti vertinant jų skaičių ir lokalizaciją, bet nebuvo vertintas bendras pažeidimo plotas. Lygindami MRT atrofiją atspindinčius rodiklius tarp RRIS ir APIS grupių, nustatėme

labiau išreikštą atrofiją APIS grupėje. Atrofiją apibūdinantys rodikliai (frontalinės atrofijos indeksas, Evanso santykis, Hukmano indeksas, bikaudalinis santykis, trečiojo skilvelio plotis ir didžiosios smegenų jungties indeksas) tarp grupių patikimai skyrėsi ir šis skirtumas išliko pritaikius kovariacinę analizę ir įvertinus amžiaus įtaką galimam atrofijos progresavimui. Mūsų rezultatai rodo, jog RRIS ir APIS MRT pokyčius atrofiniai rodikliai atspindi geriau negu židiniai galvos smegenų MRT pakitimai. Tiesiniai MRT atrofijos rodikliai, išskyrus priekinių ragų indeksą, yra pakankamai jautrūs atrofijai įvertinti. Priekinių ragų indekso pokytis tarp RRIS ir APIS grupių nesiskyrė galimai dėl to, kad šoninių skilvelių užpakalinių ir priekinių ragų srities atrofija vystosi santykinai tolygiai, nepriklausomai nuo IS eigos.

Literatūroje aprašoma, kad vertinant ilgalaikį galvos smegenų atrofijos progresavimą IS sergantiems ligoniams, parenchiminė frakcija mažėja 0,7% per metus, o skilvelinė frakcija didėja 3,7% per metus. Kitame tyrime, lyginusiame skirtingos eigos IS, parenchiminės frakcijos (bendros smegenų atrofijos žymens) mažėjimas tarp ligonių grupių nesiskyrė, o skilvelinė frakcija (centrinės atrofijos žymuo) buvo labiau linkusi didėti APIS sergantiems ligoniams. Skilvelinės frakcijos didėjimas koreliavo su amžiumi ir ligos trukme. Jauniems RRIS sergantiems ligoniams su nedidele negalia skilvelinė frakcija didėjo labiau negu vyresniems. Smegenų atrofijos vystymosi greitis yra nuo ligos eigos ir kitų klinikinių charakteristikų pakankamai nepriklausomas procesas, kuris prasideda anksti ir toliau progresuoja [173]. Kitame tyrime nustatyta, kad ankstyvos stadijos RRIS sergantiesiems vystosi pilkosios galvos smegenų medžiagos atrofija ir gumburo atrofija yra matoma aiškiau negu regioninė žievinė atrofija [167].

Mūsų tyrime taikyti linijinių matmenų santykiai patvirtino teiginį, kad sergant APIS atrofiniai pakitimai išreikšti labiau negu RRIS. Kognityvines funkcijas vertinančiais testais nustatėme, kad sergančiųjų RRIS ir APIS KF nėra tokios pačios, bet skiriasi savo išreikštumu. Sergant APIS daugiau nukenčia girdimosios darbinės atminties apimtis ir dėmesys (DSB), psichomotorinių reakcijų greitis (DSST), dėmesys (DSB, DSST, TMTB, LFT, CAT fIT), protinis lankstumas, frontalinės funkcijos (TMTB), darbinė žodinė atmintis, išmokimas, uždelstas ir ilgalaikis prisiminimas (RAVLT), frontalinės reakcijos ir kalbos sklandumas (LFT DAS ir CATfIT), verbalinė loginė atmintis, darbinis uždelstas prisiminimas (IST, Story), verbalinė semantinė atmintis (WPA 1, WPA2), vizualinė konstrukcinė atmintis,

uždelstas neverbalinis prisiminimas ir ilgalaikis neverbalinis prisiminimas (ROCFT testo po 3 ir 30 min variantai). DSF testo rezultatai parodė panašią grupių girdimą atmintį. TMTA testo rezultatai parodė panašų grupių psichomotorinių reakcijų greitį. Testai, atspindintys frontales funkcijas, tarp grupių skyrėsi patikimai (TMTB, FPT). Ligoniai atlikdami RAVLT testo žodžių atpažinimo užduotis darė daugiau klaidų, tačiau, pritaikius kovariacinę analizę amžiui, patikimas skirtumas tarp grupių patvirtintas nebuvo. Tai leidžia daryti išvadą, kad frontaliųjų funkcijų blogėjimą ir žodinio atpažinimo sutrikimą lemia ne tik IS eiga, bet ir ligonio amžius – vyresniems APIS sergantiesiems frontalinės funkcijos nukenčia labiau. Vertinant vizualinius konstrukcinius sugebėjimus (ROCFT figūros kopijavimą), APIS sergantys ligoniai sudėtingą figūrą kopijavo nepatikimai prasčiau, tačiau šis skirtumas išryškėjo įvertinus galimą amžiaus įtaką vizualiniams konstrukciniams gebėjimams.

Pastaraisiais metais literatūroje plačiai nagrinėjamas KFS ryšys su pakitimais MRT tyrime sergantiesiems IS. Nustatytas reikšmingas ryšys tarp smegenų atrofijos, mažesnio smegenų parenchiminio tūrio ir smegenų parenchiminės frakcijos, t.y. santykio tarp parenchiminio tūrio ir bendro smegenų tūrio paviršiuje ir KFS. Nustatyta, kad sergantiems RRIS ligoniams su nedidele negalia KFS galvos smegenų atrofiniai pokyčiai atspindi geriau negu bendras židinių kiekis [173]. Mes tyrėme ryšį tarp KF ir MRT rodiklių visoje tirtų ligonių imtyje, t.y. RRIS ir APIS grupėse. Nustatėme, kad KF testų rodikliai koreliavo su galvos smegenų atrofiją atspindinčiais rodikliais. Taip pat nustatėme panašias koreliacijas tarp KF ir MRT bendro židinių skaičiaus. Pritaikę regresijos modelius nustatėme veiksnius, kurie labiausiai susiję su KFS. Didžiojoje dalyje modelių KFS rodikliams didžiausią įtaką turėjo IS eiga, arba, kitaip tariant, KFS reikšmingai skyrėsi RRIS ir APIS sergantiems ligoniams. Tačiau židinių skaičius sukonstruotuose modeliuose KFS sutrikimams įtakos neturėjo. Tai galima būtų paaiškinti tuo, kad MRT židiniai buvo klasifikuoti tik pagal jų skaičių, lokalizaciją ir nebuvo atsižvelgta į židinių dydį ir bendrą pažeidimo plotą. Bet to, konvencinė MRT 1,5T MR aparatu nevizualizavo pažeidimo gylio T1W židiniuose ir galimai ne visi demielinizacijos židiniai T2W ir FLAIR režimuose, išsidėstę infratentoriškai, periventrikuliariai, jukstakortikalčiai ir užpakalinėje kaukolės duobėje, kuriuos galima būtų patikslinti 3T MR aparatu, buvo identifikuoti [239]. Daugiausia ryšių nustatėme tarp KFS ir bikaudalinio santykio, trečiojo skilvelio pločio, didžiosios smegenų jungties bei Hukmano indekso. Literatūroje aprašoma, kad

subkortikinė atrofija, kuri matuojama taikant bikaudalinį santykį, koreliuoja su KFS [240]. Mūsų tyrime daugelis KF testų taip pat geriausiai koreliavo su MRT bikaudaliniu santykiu. Tai patvirtina, kad atrofija susijusi su mąstymo greičio ir problemų sprendimo sulėtėjimu, kalbos laisvumu ir tarppusrutuliniu girdimosios ir regimosios informacijos perdavimu. Literatūroje aprašomas ryšys tarp KF išmokimo, atminties sutrikimo ir skilvelių padidėjimo sergantiems IS, o trečiojo skilvelio plotis geriausiai atspindi bendrą ir specifinį KFS. Mūsų tyrime trečiojo skilvelio plotis taip pat koreliavo su daugeliu KF testų, kurie atspindėjo psichomotorinių reakcijų greitį, dėmesį (TMTA, DSST, TMTB, FPT, CATfit), protinį lankstumą, frontales vykdomąsias funkcijas (TMTB, FPT), frontalinę reakciją ir kalbos sklandumą (CATfit), darbinę žodinę atmintį, išmokimą, uždelstą ir ilgalaikį prisiminimą (RAVLT), vizualinę konstrukcinę atmintį ir ilgalaikį neverbalinį prisiminimą (ROCFT testo po 30 min.). Literatūroje aprašytas ryšys tarp *corpus callosum* atrofijos ir KFS. Mūsų vertintas didžiosios smegenų jungties indeksas tokį ryšį turėjo su sulėtėjusiomis psichomotorinėmis reakcijomis ir pablogėjusiu dėmesiu (DSST 0,381, $p < 0,001$ ir TMTA 0,440, $p < 0,001$).

Literatūroje aprašoma ir *corpus callosum* atrofijos koreliacija su regimąja atmintimi. Tačiau mes tokio patikimo ryšio negavome dėl galimai nepakankamo *corpus callosum* sagitalinės plokštumos MRT linijinių matmenų santykio jautrumo, nes pakitimai *corpus callosum* srityje vystosi daugiau difuziškai. Tai patvirtina tyrimas, kuriame ligoniams su regimosios atminties sutrikimu buvo nustatyta daugiau židinių MRT protonų tankio režime. Taip pat nustatyta, kad sergančiųjų IS gumburo tūris yra 16.8% mažesnis nei sveikųjų, o KFS stipriai koreliuoja su jo tūriu. Tai galima paaiškinti esamais gausiais *thalamus* reciprokiniais ryšiais su kitomis smegenų dalimis ir tuo, kad vystantis demielinizacijai ir aksonų netekimui, gumburas nukenčia dėl medžiagų apykaitos stokos ir besivystančios Wallerio degeneracijos. *Thalamus* hipometabolizmas, kurį galima nustatyti pozitronų emisijos tomografijos metodu, PET, stipriai koreliuoja su pažeidimų kiekiu baltojoje medžiagoje. Taip pat sumažėjęs *thalamus* N-acetilaspartato kiekis koreliuoja su N-acetilaspartato sumažėjimu normaliai atrodančioje baltojoje medžiagoje (angl. *normal appearing white matter*, NAWM) frontalinėse skiltyse. Tai rodo, kad sergant IS vystosi ne tik lokalūs židiniai pakitimai, bet pokyčiai apima žymiai daugiau galvos smegenų sričių ir turi difuzinių savybių. Taip pat žinoma, kad IS atrofiniai pokyčiai vystosi ne tik baltojoje

smegenų medžiagoje, bet ir neokortikiniėje dalyje, pilkojoje medžiagoje. Dėl to jau ankstyvose IS stadijose mažėja neokortikinis tūris ir vystosi negalia. Žievinė atrofija stebima tik turintiems KFS ligoniams ir labai stipriai koreliuoja su blogesniais žodinių testų, dėmesio koncentracijos ir verbalinio sklandumo testų rezultatais.

IS sergančių ligonių pilkosios medžiagos pažeidimas jau nuo ankstyvų ligos stadijų gali sukelti kognityvinę disfunkciją [98]. Atskirai žievinės atrofijos mūsų tyrimas nevertino. KFS buvo vertinami taikant išvestinius galvos smegenų atrofiją atspindinčius rodiklius, apibūdinančius žievės ir požievio struktūrų sritinę degeneraciją. Anksčiau buvo manoma, kad atrofija vystosi tik vėlyvose IS stadijose, tačiau tyrimai rodo, kad tai ankstyvas procesas, prasidedantis pačioje ligos pradžioje, net atsiradus kliniškai izoliuotam sindromui, kuris vėliau progresuoja iki patvirtintos IS. Nurodoma, kad mažėjantis smegenų parenchimos tūris reikšmingai prognozuoja KF blogėjimą [163]. Norint įvertinti atrofijos progresavimą nuo RRIS pradžios, būtų tikslinga palyginimui įvertinti sveikų asmenų MRT, tačiau šis tyrimas tokio uždavinio nekėlė, todėl sveikiesiems MRT tyrimas nebuvo atliekamas.

Mūsų darbas patvirtino teiginį, kad sergančiųjų RRIS ir APIS KF sutrikimų profilis ir išreikštumas skiriasi, KFS turi ryšį su MRT radiologiniais parametrais. Taip pat nustatėme, kad ne tik demielinizacijos židinių skaičiaus didėjimas, bet ypač galvos smegenų atrofija, nustatoma žievėje, *corpus callosum*, skilveliuose, smegenų kamiene, smegenėlėse ir, būtent, išvestiniai atrofijos matavimo rodikliai gali būti taikomi objektyvizuojant KFS ir vertinant IS progresavimą.

6.5 Kognityviniai testai ir MRT parametrai, geriausiai atspindintys IS eigą

Kadangi beveik visų KF ir MRT rodiklių atžvilgiu APIS ir RRIS grupės skyrėsi, todėl atrinkome KF ir radiologinius rodiklius, kurie geriausiai padėtų diferencijuoti skirtingos eigos IS (APIS ir RRIS). Jei nėra pakankamai aiški anamnezė ir nėra aišku, ar IS eiga lieka RR ar jau yra tendencija konversijai į APIS, tokie rodikliai galėtų įnešti papildomos vertės IS eigai diferencijuoti, tuo pačiu ligos progresavimui, gydymo veiksmingumui ar jo keitimo indikacijoms vertinti. Pasiūlėme skaitines atrinktų parametrų vertes, kurios galėtų būti taikomos praktiškai kaip pagalbinė priemonė diferencijuojant IS eigą. Nustatėme, kad tarp KF atspindinčių rodiklių labiausiai skiriasi darbinę žodinę atmintį, išmokimą, uždelstą ir ilgalaikį prisiminimą vertinantis RAVLT testas. Ypač išsiskyrė žodinio išmokimo 4

bandymas, kuris pasižymėjo geriausiu jautrumu ir specifiškumu. Todėl galima būtų teigti, kad ligonis, įvardinęs 11 žodžių (jautrumas 86,7%, specifiškumas 74,7%) ar 12 žodžių (jautrumas 88,9%, specifiškumas 69,8%) ketvirtuoju bandymu, galimai galėtų sirgti RRIS. Panašią diagnostinę vertę nustatėme ir psichomotorinių reakcijų greitį ir dėmesį vertinančiam DSST testui. Galima būtų teigti, kad esant slenkstinei 32 (jautrumas 77,8%, specifiškumas 79,1%) ar 33 (jautrumas 80,0%, specifiškumas 76,7%) skaičių pakeitimo simboliais reikšmei, IS eiga dar galėtų būti RR. Jei figūrų pakeitimo skaičius mažėja, galima manyti, kad RR eigos IS virsta APIS. Literatūroje aprašoma, kad RRIS ir APIS diferencijuojamos vertinant paūmėjimų pasikartojimus ir negalios progresavimą, tačiau nenurodoma, kokiais objektyviais klinikiniais ir MRT rodikliais galima būtų remtis, kai nėra aiški IS anamnezė.

Nauji vizualiniai tyrimo metodai yra labiau jautrūs, lyginant su konvencine MRT, ir suteikia papildomos informacijos nustatant smegenų pažeidimą, įvertinant kiekybiškai audinio pažeidimą ne tik makroskopiškai, bet ir mikroskopiškai IS židinio viduje bei NABM ar NAPM, objektyvizuojant smegenų metabolizmo, kraujotakos ir smegenų tūrio pokyčius. Todėl papildomai atlikus magnetizacijos perkėlimo vaizdavimą, difuzijos tenzorius MRT, magnetinio rezonanso spektroskopiją, pozitronų emisijos tomografiją, vieno fotono emisijos tomografiją ir funkcinės MRT tyrimus, radiologinių pakitimų įtaką KFS ir KFS profilį būtų galima paaiškinti išsamiau [98,241].

Kadangi MRT pakitimus įvertinti pakankamai sudėtinga, T1 ir T2 židinių tūris nenurodo pokyčių gilumo pačiame židinyje, MRT pokyčiai nėra tolygiai lokalizuoti bendrame smegenų tūryje, o galvos smegenų žievės atrofija nebūtinai vystosi tolygiai, todėl visi sudėtingi MRT tyrimai visgi vienareikšmiai neatsako į klausimą apie tai, kokius MRT režimus reikėtų taikyti ir kokias galvos smegenų anatomines struktūras reikėtų tirti, kad būtų galima nustatyti didžiausią įtaką nustatomiems KF sutrikimams turinčius anatominius pokyčius.

Nėra iki galo įrodyta, kuriuos MRT tyrimus ir rodiklius reikėtų taikyti klinikiniuose tyrimuose ir praktikoje ankstyvai KFS diagnostikai ir progresavimui vertinti [242,243]. Net galingesniais, geresnės skiriamosios gebos 3T stiprumo MRT aparatais, kuriais baltosios medžiagos infratentoriniai, periventrikuliniai, jukstakortikiniai pokyčiai yra vizualizuojami iki 13% geriau negu 1,5T stiprumo aparatais, gauti radiologiniai vaizdai nepadedą anksčiau nustatyti kliniškai

patvirtintos IS diagnozės [239]. Nors sudėtingais, jautresniais ir labiau specifiskais radiologiniai tyrimo metodais geriau nustatomi anatomiciniai ir histologiniai galvos smegenų baltosios ir pilkosios medžiagos pakitimai, tam reikalinga speciali aparatūra ir sudėtinga programinė įranga. Klinikinėje praktikoje tokie specialūs radiologiniai tyrimai taikomi retai, jais nustatyti radiologiniai ar histocheminiai pokyčiai dėl savo specifiskumo ne visada paaiškina KFS skirtumus tarp RRIS ir APIS grupių [148]. Todėl savo darbe, įvertinę literatūros duomenis, nagrinėjančius sritinės smegenų atrofijos įtaką KF, tikslingai parinkome klinikinėje neurologo praktikoje pritaikomus MRT tyrimo vertinimo rodiklius, kurie yra pakankamai jautrūs ir tikslūs, kad interpretuoti ir ilgainiui vertinti smegenų pokyčius [148,167,240].

Savo tyrime atrinkome MRT rodiklius, kurie geriausiai diferencijavo RRIS ir APIS. Šie rodikliai yra trečiojo skilvelio plotis (slenkstinė vertė 5,4, jautrumas 91,1%, specifiskumas 72,1%) ir bikaudalinis santykis (slenkstinė vertė 0,137, jautrumas 80%, specifiskumas 79,1%). Vadinasi, didėjant trečiojo skilvelio pločiui virš 5,4 mm, radiologinis MRT vaizdas tampa labiau būdingas AP eigos IS ir slenkstinė bikaudalinio santykio riba, kuri geriausiai skiria RRIS nuo APIS, yra 0,137. Naudojant MRT radiologinius sritinės atrofijos rodiklius, galima vertinti MRT pokyčių ir KFS ryšį, patikslinti RRIS konversiją į APIS ir ilgainiui vertinti taikomo gydymo veiksmingumą. Savo tyrimu mums pavyko įrodyti, kad nesant pakankamo aiškumo dėl buvusių IS recidyvų, IS eigos konversiją iš RRIS į APIS galėtume vertinti atlikę KF tyrimą, RAVLT ir DSST testus bei atlikę MRT radiologinį tyrimą, įvertinę trečio skilvelio plotį ir bikaudalinį santykį.

7 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 sergantiems antrinės progresuojančios negu recidyvuojančios remituojančios eigos išsėtine skleroze. Kognityvinių funkcijų rezultatai su MRT linijiniais rodikliais koreliuoja sergančiųjų recidyvuojančios remituojančios ir antrinės progresuojančios eigos išsėtine skleroze grupėse. MRT židinių skaičiaus įtaka kognityvinių funkcijų testų rezultatams labiau atsispindi išsėtinės sklerozės pradžioje, sergantiems recidyvuojančios remituojančios eigos IS, 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 simboliu testas).

8 PRAKTINIAI PASIŪLYMAI IR REKOMENDACIJOS

1. Nepriklausomai nuo išsėtine skleroze sergančio ligonio nusiskundimų atminties sutrikimu, visiems sergantiesiems svarbu įvertinti kognityvines funkcijas tam, kad jas pakartotinai tiriant būtų galima vertinti ligos progresavimą ir gydymo veiksmingumą. Kognityvinių funkcijų vertinimui svarbu naudoti specialų testų rinkinį, objektyvizuojantį būtent išsėtinės sklerozės labiausiai pažeidžiamas kognityvines funkcijas.
2. Būtina objektyviai įvertinti išsėtine skleroze sergančių ligonių nuovargį. Išsėtinės sklerozės nuovargio kartotinis nustatymas svarbus vertinant ligos dinamiką ir gydymo veiksmingumą. Nuovargio vertinimo skalė turi būti tinkama išsėtine skleroze sergančių ligonių tyrimams.
3. Prieš atliekant kognityvinių funkcijų ištyrimą tikslinga įvertinti išsėtine skleroze sergančių ligonių emocinę būklę, depresiją ir nerimą. Nustačius depresijos ir nerimo simptomus, reikėtų juos gydyti ir po kurio laiko kartotinai vertinti kognityvines funkcijas.
4. Sergančiųjų išsėtine skleroze galvos smegenų MRT tyrime svarbu įvertinti ne tik demielinizacijos židinius, bet ir lokalią atrofiją apibūdinančius linijinius matmenis, trečiojo skilvelio plotį ir bikaudalinį indeksą, kurių didėjimas sietinas su ligos progresavimu ir išsėtinės sklerozės eigos konversija iš recidyvuojančios remituojančios į antrinę progresuojančią.
5. Diferencijuojant recidyvuojančios remituojančios ir antrinės progresuojančios eigos išsėtinę sklerozę ypač reikėtų atkreipti dėmesį į kognityvinių testų, vertinančių darbinę žodinę atmintį, išmokimą, psichomotorinių reakcijų greitį ir dėmesį, rezultatus: jų blogėjimas rodytų, jog galimai recidyvuojanti remituojanti išsėtinė sklerozė pereina į antrinę progresuojančią.

9 LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Kaubrys GF, Kizlaitienė R. *Demielinizuojančios centrinės nervų sistemos ligos. Išsėtinė sklerozė*. Klinikinė neurologija. Red. V. Budrys, 2-asis leidimas, Vilnius, Vaistų žinios, 2009.
2. Noseworthy JH, Lucchinetti C et al. *Multiple sclerosis*. The New England Journal of Medicine 2000; 343:938- 952.
3. El Adssi H, Debouverie M, Guillemin F. *Estimating prevalence and incidence of multiple sclerosis in the Lorraine region, France, by the capture-recapture method*. Mult Scler 2012; Feb 21[Epub ahead of print].
4. Compston A, Confavreux C. *The distribution of multiple sclerosis*. In: Compston A, Confavreux C, McDonald I, et al. (Eds). *McAlpine's Multiple Sclerosis*. 4th edition. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier, 2006; 71-111.
5. Risko J, Maldonado H, Luna L, Osada J, Ruiz P, Juarez A, Vizcarra D. *Latitudinal prevalence gradient of multiple sclerosis in Latin America*. Multiple Sclerosis Journal 2011; 17(9): 1055-1059.
6. Kizlaitiene R, Budrys V, Kaubrys G, Runkauskaitė I. *Prevalence of multiple sclerosis in Lithuania and the influence of immunomodulating treatment on annual hospitalization*. Multiple Sclerosis 2008; 14:S29-S293, P147.
7. Compston A, Confavreux C, McDonald I, et al. (Eds). *McAlpine's Multiple Sclerosis*. 4th edition. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier, 2006.
8. Zintzaras E, Doxani D, Mprotsis T et al. *Network analysis of randomised controlled trials in multiple sclerosis*. Clin Ther 2012; Mar 21[Epub ahead of print].
9. Codarri L, Fontana A, Becher B. *Cytokine networks in multiple sclerosis: lost in translation*. Curr. Opin. Neurol. 2010; 23:205–211.
10. Gandhi R, Laroni A, Weiner HL. *Role of the innate immune system in the pathogenesis of multiple sclerosis*. J Neuroimmunol 2009; 221:7–14.
11. Kasper L, Shoemaker J. *Multiple sclerosis immunology: The healthy immune system vs. the MS immune system*. Neurology 2010; 74:S2–S8
12. Weber MS, Prod'homme T, Youssef S, Dunn SE, Rundle C, Lee L, Patarroyo JC, Stuve O, Sobel RA, Steinman L, Zamvil SS. *Type II monocytes modulate T*

- cell mediated central nervous system autoimmune disease.* Nat Med 2007; 13:935–943
13. Komiyama KJ, Nakae S, Matsuki T, Nambu A, Ishigame H, Kakuta S, Sudo K, Iwakura Y. *IL-17 plays an important role in the development of experimental autoimmune encephalomyelitis.* J Immunol 2006; 177:566–573.
 14. Haas J, Hug A, Veihover A, Fritzching B, Falk CS, Filser A, Vetter T, Milkova L, Korporal M, Fritz B, Storch-Hagenlocher B, Krammer PH, Suri-Payer E, Wildeman B. *Reduced suppressive effect of CD4+CD25 high regulatory T cells on the T cell immune response against myelin oligodendrocyte glycoprotein in patients with multiple sclerosis.* Eur J Immunol 2005; 35:3343–3352.
 15. Duddy M, Niino M, Adatia F, Hebert S, Freedman M, Atkins H, Kim H, Bar-Or A. *Distinct effector cytokine profiles of memory and naive human B cell subsets and implication in multiple sclerosis.* J. Immunol. 2007; 178:6092–6099.
 16. Hawker K. *B Cells as a target of immune modulation.* Ann Indian Acad Neurol 2009; 12:221–225.
 17. Barcellos LF, Oksenberg JR, Begovich AB, Martin ER, Schmidt S, Vittinghoff E, Goodin DS, Pelletier D, Lincoln RR, Bucher P, Swerdlin A, Pericak-Vance MA, Haines JL, Hauser SL. *HLA-DR2 dose effect on susceptibility to multiple sclerosis and influence on disease course.* Am J Hum Genet 2003; 72:710–716.
 18. Balnytė R, Rastenytė D, Mickevičienė D, Vaikus A et al. *Frequency of HLA-DRB1 Gene alleles in patients with multiple sclerosis in a Lithuanian Population.* Medicina (Kaunas). 2012; Feb 22;48(1).[Epub ahead of print].
 19. Milo R, Kahana E. *Multiple sclerosis: geoepidemiology, genetics and the environment.* Autoimmun Rev 2010;9:A387–A394.
 20. Fujinami RS, von Herath MG, Christen U, Whitton JL. *Molecular mimicry, bystander activation, or viral persistence: infections and autoimmune disease.* Clin Microbiol Rev 2006; 19:80–94.
 21. Pierrot-Deseilligny C. *Clinical implications of a possible role of vitamin D in multiple sclerosis.* J Neurol 2009; 256:1468–1479.
 22. Corthals AP. *Multiple sclerosis is not a disease of the immune system.* Q Rev Biol. 2011;86(4):287-321.

23. Sobel RA, Moore GRW. 2008. *Demyelinating diseases*. In Greenfield's Neuropathology, ed. S Love, DN Louis, DW Ellison, pp. 1513–608. New York: Oxford Univ. Press
24. Zhang Y, Da RR, Hilgenberg LG, Tourtellotte WW, Sobel RA, et al. *Clonal expansion of IgA-positive plasma cells and axon-reactive antibodies in MS lesions*. J. Neuroimmunol. 2005; 167:120–130
25. Popescu BFG, Lucchinetti CF. *Pathology of demyelinating diseases*. Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease. 2012; 7: 185-217.
26. Bagert B, Camplair P, Bourdette D. *Cognitive dysfunction in multiple sclerosis*. CNS Drugs 2002; 16(7):445-455.
27. Confavreux C, Compston A. *The natural history of multiple sclerosis. The symptoms and signs of multiple sclerosis*. In: McAlpine, ed Multiple sclerosis. 2006; 4th edition. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier; 183- 346.
28. Feinstein A. *The clinical neuropsychiatry of multiple sclerosis*. Cambridge university press, 2007.
29. Weiner HA. *A shift from adaptive to innate immunity: a potential mechanism of disease progression in multiple sclerosis*. J Neurol 2008; 255:3-11.
30. Schumaker GA, Beebe GW, Kibler RF et al. *Problems of experimental trials of therapy in multiple sclerosis*. Ann NY Acad Sci 1965;122:552-568.
31. Poser CM, Paty DW, Scheinberg L et al. *New diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines for research protocols*. Ann Neurol 1983; 13:227-231.
32. McDonald WI, Compston A, Edan G et al. *Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines from the International Panel on the Diagnosis of Multiple Sclerosis*. Ann Neurol 2001; 50:121-127.
33. Polman CH, Reingold SC, Edan G et al. *Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 Revisions to the McDonalds Criteria*. Ann Neurol 2005; 58:840-846.
34. Barkhof F, Filippi M, Miller D et al. *Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis*. Brain 1997; 120:2059-2069.
35. Tintore M, Rovira A, Martinez MJ et al. *Isolated demyelinating syndromes: Comparison of different MR imaging criteria to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis*. Am J Neuroradiol 2000; 21:702-706.

36. Tintore M, Rovira A, Rao J et al. *New diagnostic criteria for multiple sclerosis: application in first demyelinating episode*. Neurology 2003; 60:27-30.
37. Freedman MS, Thompson EJ, Deisenhammer F et al. *Recommended standard of cerebrospinal fluid analysis in the diagnosis of multiple sclerosis: A consensus statement*. Arch Neurol 2005; 62:865-870.
38. Filippi M, Falini A, Arnold DL et al. *Magnetic resonance techniques for the in vivo assessment of multiple sclerosis pathology: Consensus report of the white matter study group*. J Magn Reson Imaging 2005; 21:669-675.
39. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M et al. *Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria*. Ann Neurol. 2011; 69(2): 292–302.
40. Carmosino MJ, Brousseau KM, Arcinegas DB, Corboy JR. *Initial evaluations for multiple sclerosis in a university multiple sclerosis center: outcomes and role of magnetic resonance imaging in referral*. Arch Neurol 2005; 62(4):585-90.
41. Lebrun C, Bensa C, Debouverie M et al. *Association between clinical conversion to multiple sclerosis in radiologically isolated syndrome and magnetic resonance imaging, cerebrospinal fluid, and visual evoked potential: follow-up of 70 patients*. Arch Neurol 2009; 66(7):841-6.
42. Montalban X, Tintore M, Swanton J, et al. *MRI criteria for MS in patients with clinically isolated syndromes*. Neurology 2010; 74:427–434.
43. Kilsdonk ID, Barkhof F, Wattjes MP. *2010 revisions to McDonald criteria for diagnosis of multiple sclerosis: impact of 3-Tesla magnetic resonance imaging*. Ann Neurol 2011; 70(1):182-183.
44. Lövblad KO, Anzalone N, Dorfler A et al. *MR Imaging in multiple sclerosis: review and recommendations for current practice*. Am J Neuroradiol 2010; 31(6):983-9.
45. Bourahoui A, De Seze J, Gutierrez R et al. *CSF isoelectrofocusing in a large cohort of MS and other neurological diseases*. Eur J Neurol 2004; 11:525-529.
46. Jelčić I, Martin R. *Biomarkers in multiple sclerosis*. In: Lucchinetti CF, Hohlfeld R. (Eds). Multiple sclerosis 3. 1st edition. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2010; 120-139.

47. Miller D, McDonald I, Smith K. *The diagnosis of multiple sclerosis*. In: Compston A, Canfavreux C, McDonald I, et al. (Eds). *McAlpine's Multiple Sclerosis*. 4th edition. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier, 2006; 347-388.
48. Kizlaitienė R, Budrys V, Kaubrys G, Danilevičiūtė V. *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.
49. D'Alisa S, Miscio G, Baudo S, et al. *Depression is the main determinant of quality of life in multiple sclerosis: a classification-regression (CART) study*. Disabil Rehabil 2006; 28: 307–314.
50. Arnett PA, Higginson CI, Voss WD et al. *Depressed mood in multiple sclerosis: relationship to capacity-demanding memory and attentional functioning*. Neuropsychology 1999;13:434-446.
51. Feinstein A. *An examination of suicidal intent in patients with multiple sclerosis*. Neurology 2002; 59: 674–678.
52. Maybury CP, Brewin CR. *Social relationships, knowledge and adjustment to multiple sclerosis*. Neurol Neurosurg Psychiatry 1984; 47: 372–376.
53. Mohr DC, Goodkin DE, Likosky W et al. *Treatment of depression improves adherence to interferon Beta-1b therapy for multiple sclerosis*. Arch Neurol 1997; 54: 531–533.
54. Mohr DC, Hart SL, Fonareva, Tasch ES. *Treatment of depression for patients with multiple sclerosis in neurology clinics*. Mult Scler 2006; 12:204–208.
55. Patten SB, Beck CA, Williams JVA, et al. *Major depression in multiple sclerosis. A population- based perspective*. Neurology 2002; 61:1524-1527.
56. Berg D, Supprian T, Thomae J et al. *Lesion pattern in patient with multiple sclerosis and depression*. Mult sclerosis 2000; 6:156-162.
57. Feinstein A. *Mood disorders in multiple sclerosis and the effects on cognition*. J Neurol Sci 2006; 245:63-66.
58. Videbech P. *MRI findings in patients with affective disorder: a metaanalysis*. Acta Psychiatr Scand 1997; 96:157-168.
59. Bakshi R, Czarnecki D, Shaikh ZA et al. *Brain MRI lesions and atrophy are related to depression in multiple sclerosis*. Neuroreport 2000; 11:1153-1158.

60. Zorzon M, De Masi R, Nasuelli D, Ukmar M, Mucelli RP, Bratina A, Zivadinov R. *Depression and anxiety in multiple sclerosis. A clinical and MRI study in 95 subjects.* J Neurology 2001; 248:416-421.
61. Passamonti L, Cerasa A, Liguori M et al. *Neurobiological mechanisms underlying motional process in patients with relapsing- remitting multiple sclerosis.* Brain 2009; 132:3380-3391.
62. Otte C. *Endocrine and immune substrates of depressive symptoms and fatigue in multiple sclerosis patients with comorbid major depression.* J Neurol Neurosurg Psychiatry 2011; 82:814–818.
63. Feinstein A. *Multiple sclerosis and depression.* Multiple Sclerosis 2011; 17(11):1276-81.
64. Greim B, Benecke R, Zettl UK. *Qualitative and quantitative assessment of fatigue in multiple sclerosis (MS).* J Neurol 2007; 254: Suppl 2: II/58-64.
65. Feinstein A. *Mood disorders in multiple sclerosis and the effects on cognition.* J Neurol Sci 2006; 245:63-66.
66. Kizlaitienė R, Budrys V, Kaubrys G, Danilevičiūtė V. *Kognityviniai, afektiniai ir psichoziniai sutrikimai sergant išsėtine skleroze.* Neurologijos seminarai 2008; 12(38):189-198.
67. Kisinger SW, Lattie E, Mohr DC. *Relationship between depression, fatigue, subjective cognitive impairment, and objective neuropsychological functioning in patients with multiple sclerosis.* Neuropsychology 2010; 24(5):573-580.
68. Kolombo G, Armani M, Ferruzza E, Zuliani C. *Depression and neuroticism in multiple sclerosis.* Ital J Neurol Sci 1998; 9:551-557.
69. Honarmand K, Akbar N, Kou N, Feinstein A. *Predicting employment status in multiple sclerosis patients: the utility of the MS functional composite.* J Neurol 2011; 258:244-249
70. Krupp LB, Elkins LE. *Fatigue and declines in cognitive functioning in multiple sclerosis.* Neurology 2000; 55:934-939.
71. Krupp LB. *Fatigue in Multiple sclerosis: a guide to diagnosis and management.* Demos Medical Publishing. 2004.
72. *MS Council for Clinical Practice Guidelines. Fatigue in Multiple Sclerosis.* Washington, DC: Paralyzed Veterans Association. 1998.

73. Krupp LB, Serafin DJ, Christodoulou C. *Multiple sclerosis-associated fatigue*. Expert Reviews Neurother 2010; 10(9):1437-1447.
74. Barak Y, Achiron A. *Cognitive fatigue in multiple sclerosis: Findings from a two-wave screening project*. Journal of the Neurological Sciences 2006; 245:73-76.
75. Lohanson SL. *The concept of fatigue in multiple sclerosis*. Journal of Neuroscience Nursing 2008; 40:72-77.
76. Krupp LB, Polina DA. *Mechanisms and management of fatigue in progressive neurological disorders*. Current Opinion in Neurology 1996; 9:456-460.
77. Patrick E, Christodoulou C, Krupp LB. *Longitudinal correlates of fatigue in multiple sclerosis*. Multiple sclerosis 2009; 15(2):258-261.
78. Schreurs K, de Ridder D, Bensing J. *Fatigue in multiple sclerosis: reciprocal relationships with physical disabilities and depression*. J Psychosom Res 2002; 53:775-781.
79. Bakshi R, Miletich RS, Henschel K et al. *Fatigue in multiple sclerosis: cross-sectional correlation with brain MRI findings in 71 patients*. Neurology 1999; 53:1151-1153.
80. Bakshi R, Shaikh ZA, Miletich RS et al. *Fatigue in multiple sclerosis and its relationship to depression and neurologic disability*. Multiple sclerosis 2000; 6:181-185.
81. Morrow SA, Weinstock-Guttman SA, Munschauer FE, Hojnacki D, Benedict RHB. *Subjective fatigue is not associated with cognitive impairment in multiple sclerosis: cross-sectional and longitudinal analysis*. Multiple sclerosis 2009; 15:998-1005.
82. Mills RJ, Young CA. *The relationship between fatigue and other clinical features of multiple sclerosis*. Multiple sclerosis journal 2010; 17(5)604-612.
83. Tellez N, Rio J, Tintore M, Nos C, Galan I, Montalban X. *Fatigue in multiple sclerosis persists over time. A longitudinal study*. J Neurol 2006; 253:1466-1470.
84. Greim B, Belecke R, Zettl UK. *Qualitative and quantitative assessment of fatigue in multiple sclerosis (MS)*. J Neurol 2007; 254 Suppl 2:II/58-II/64.
85. Tellez N, Rio J, Tintore M, Nos C, Galan I, Montalban X. *Fatigue in multiple sclerosis persists over time*. J Neurol 2006; 253:1466-1470.

86. Kinsinger SW, Lattie E, Mohr DC. *Relationship between depression, fatigue, subjective cognitive impairment, and objective neuropsychological functioning in patients with multiple sclerosis*. *Neuropsychology* 2010; 24(5): 573-580.
87. Iriarte J, Katsamakidis G, Castro P. *The fatigue descriptive scale (FDS): a useful tool to evaluate fatigue in multiple sclerosis*. *Multiple sclerosis* 1999; 5:10-16.
88. Pittion-Vouyovitch S, Debouverie M, Guillemin F et al. *Fatigue in multiple sclerosis is related to disability, depression and quality of life*. *Journ of Neurol Sciences* 2006; 243:39-45.
89. Walker LAS, Berard JA, Berrigan LI, Rees LM, Freedman MS. *Detecting cognitive fatigue in multiple sclerosis: Method matters*. *Journal of the Neurol Scienc* 2012.doi:10.1016/ j.jns.2012.01.021.
90. Ruth AM, Chelune GJ, Miller DM, Cohen JA. *Subjective cognitive complaints relate to mild impairment of cognition in multiple sclerosis*. *Multiple sclerosis* 2005; 11:69-75.
91. Amato, MP, Zipoli V. *Cognitive and psychiatric disorders in multiple sclerosis*. In: Lucchinetti CF, Hohlfeld R. (Eds). *Multiple sclerosis 3*. 1st edition. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2010;147-155.
92. Peiser JM, Rao SM, Laroca NG, Kaplan E. *Guidelines for neuropsychological research in multiple sclerosis*. *Archives of Neurology* 1990; 47:94-97.
93. Patti F. *Cognitive impairment in multiple sclerosis*. *Mult Scler* 2009; 15(1):2-8.
94. Rao SM, Leo GJ, Beernardin L, Unverzagt F. *Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. Frequency, patterns and prediction*. *Neurology* 1991; 41:685-691.
95. McIntosh- Michaelis SA, Diamond ID et al. *The prevalence of cognitive impairment in a community survey of multiple sclerosis*. *British Journ of Clinical Psychology* 1991; 30:333-348.
96. Amato MP, Zipoli V, Portaccio E. *Multiple sclerosis related cognitive changes: a review of cross-sectional and longitudinal studies*. *Journal Neurol Sci* 2006; 245:41-46.
97. Bagert B, Camplair D. *Cognitive dysfunction in multiple sclerosis*. *CNS Drugs* 2002; 16(7): 445-455.
98. Kizlaitienė R, Budrys V, Kaubrys G, Budrys T. *Kognityvinių funkcijų sutrikimai sergant išsėtine skleroze ir jų ryšys su pakitimais galvos smegenų*

- magnetinio rezonanso tomografijos tyrimė: žvalgomieji tyrimai ir literatūros apžvalga. Neurologijos seminarai 2009; 13(41):143-155. 2.*
99. Feuillet L, Reuters F, Audoin B et al. *Early cognitive impairment in patients with clinically isolated syndrome suggestive of multiple sclerosis. Multiple Sclerosis 2007; 13:124-127.*
 100. Amato PM, Ponzini G, Siracusa G et al. *Cognitive dysfunction in early onset of multiple sclerosis. Arch Neurology 2001; 58(10):1602- 1606.*
 101. Rogers JM, Panegyres PK. *Cognitive impairment in multiple sclerosis: evidence-based analysis and recommendations. J Clin Neurosci 2007; 14:919-927.*
 102. Lynch SG, Parmenter BA, Denney DR. *The association between cognitive impairment and physical disability in multiple sclerosis. Multiple Sclerosis 2005; 11:469-476.*
 103. Schultheis MT, Geray E. *The influence of cognitive impairment on driving performance in multiple sclerosis. Neurology 2001; 56(8):1089-1094.*
 104. Calabrese P, Penner IK, *Cognitive dysfunctions in multiple sclerosis: A multiple disconnection syndrome? J Neurol 2007; 254:254 (Supl 2):1118-1121.*
 105. Fredrikson S, Wicklein E, Scherer P, Lanton DW. *Cognitive performance in early multiple sclerosis: baseline data for CogniMS, a multinational longitudinal study. Neurology 2008; 70(Suppl.1):P04.174.*
 106. Lanton DW, Wicklein et al. *Cognitive performance in clinically isolated syndrome suggestive of multiple sclerosis (CIS): baseline data from CogniCIS, a multinational longitudinal study. Neurology 2008; 70(Suppl.1):P04.168.*
 107. Kujala P, Portin R, Ruutiainen J. *The progress of cognitive decline in multiple sclerosis: A controlled 3-year follow-up. Brain 1997; 120(Pt 2):289-297.*
 108. Julian L, Merluzzi NM, Mohr DC. *The relationship among depression, subjective cognitive impairment, and neuropsychological performance in multiple sclerosis. Mult Scler 2007;13:81-86.*
 109. Chiaravalloti ND, DeLuca J. *Cognitive impairment in multiple sclerosis. Lancet Neurol 2008; 7:1139-1151.*
 110. Langton DW, Thompson AJ. *Multiple sclerosis: A preliminary study of selected variables affecting rehabilitation outcome. Mult Scler 1999; 5:94-100.*

111. Rovaris M, Comi G, Filippi M. *MRI markers of destructive pathology in multiple sclerosis- related cognitive dysfunction*. J Neurol Sci 2006; 245:111-116.
112. Patti F. *Multiple Sclerosis* 2008; 00:1-7. <http://msj.sagepub.com>
113. Denney DR, Lynch SG, Parmenter BA, Horne N. *Cognitive impairment in relapsing and primary progressive multiple sclerosis: mostly a matter of speed*. Journal of the International Neuropsychological Society 2004; 10:948-956.
114. Demaree HA, Gaudino EA, DeLuca J, Ricker JH. *Learning impairment is associated with recall ability in multiple sclerosis*. Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology 2000; 22:865-873.
115. Feinstein A, Feinstein KJ, Gray T, Oconnor P. *Neurobehavioral correlates of pathological crying and laughing in multiple sclerosis*. Archives of Neurology 1997; 54:1116-1121.
116. Feinstein A. *Cognitive impairment in multiple sclerosis*. In: *The clinical neuropsychiatry of Multiple sclerosis*. Cambridge University Press 2007; 115-144.
117. Paul RH, Blanco CR, Hames KA, Beatty WW. *Autobiographical memory in multiple sclerosis*. Journal of the International Neuropsychological society 1997; 3:246-251.
118. Thornton AE, Raz N. *Memory impairment in multiple sclerosis*. Neuropsychology 1997; 11:357-366.
119. Rao SM. *Cognitive function in patients with Multiple sclerosis: impairment and treatment*. International Journal of MS Care 2004; 1:9-22.
120. Winkelmann A, Engel C, Apel A, Zettl UK. *Cognitive impairment in multiple sclerosis*. J Neurol 2007; 254 Suppl 2: II/35-II/42
121. Beatty WW, Monson N. *Problem solving by patients with multiple sclerosis: comparison of performance on the Wisconsin and California Card Sorting Tests*. J Int Neuropsychol Soc 1996; 2:134-140.
122. Kujala P, Portin R, Revonsuo A, Ruutiainen J. *Attention related performance in two cognitively different subgroups of patients with multiple sclerosis*. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry 1995; 59: 77-82.
123. Kujala P, Portin R, Ruutiainen J. *Language functions in incipient cognitive decline in multiple sclerosis*. J Neurol Sci 1996; 141:79-86.

124. Friend KB, Rabin BM, Groninger L et al. *Language functions in patients with multiple sclerosis*. Clin Neuropsychol 1999; 13:78-94.
125. Demaree HA, Gaudino E, DeLuca J, Rieker JH. *The relationship between depressive symptoms and cognitive dysfunction in multiple sclerosis*. Cognitive Neuropsychiatry 2003; 8:161-171.
126. Achiron A, Polliack M, Rao M et al. *Cognitive patterns and progression in multiple sclerosis: construction and validation of percentile curves*. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2005;76:744-749.
127. Vleugels L, Lafosse C, van Nunen A et al. *Visuoperceptual impairment in multiple sclerosis patients diagnosed with neuropsychological tasks*. Mult Scler 2000; 6:241-254.
128. Laatu S, Revonsuo A, Hamalainen P et al. *Visual ot recognition in multiple sclerosis*. J Neurol Sci 2001; 185:77-88.
129. Schoonheim MM, Hulst HH, Landi D et al. *Gender- related differences in functional connectivity in multiple sclerosis*. Multiple Sclerosis Journ 2012; 18(2):164-173.
130. D'Orio VL, Foley FW, Armentano F et al. *Cognitive and motor functioning in patients with multiple sclerosis: Neuropsychological predictors of walking speed and falls*. J Neurol Sci (2012), doi:10.1016/j.jns.2012.02.003.
131. Christodoulou C, Melville P, Scherl WE et al. *Perceived cognitive dysfunction and observed neuropsychological performance: longitudinal relation in persons with multiple sclerosis*. Journal of the International Neuropsychological Society 2005; 11:614-619.
132. Benedict RH, Munschauer F, Linn F et al. *Screening for multiple sclerosis cognitive impairment using a self-administered 15-item questionnaire*. 2003; 9:95-101.
133. Beatty WW, Goodkin DE. *Screening for cognitive impairment in multiple sclerosis. An evaluation of the Mini-Mental State Examination*. Arch Neurol 1990; 47:297-301.
134. Spulcre J, Vanotti S, Hernandez R et al. *Cognitive impairment in patients with multiple sclerosis using the Brief Repeatable Battery-Neuropsychology test*. Multiple Sclerosis 2006; 12:187-195.

135. Barak Y, Lavie M, Achiron A. *Screening for early cognitive impairment in multiple sclerosis patients using the clock drawing test.* Journal of Clinical Neurosc 2002; 9(6):629-632.
136. Sartory E, Edan G. *Assesment of cognitive dysfunction in multiple sclerosis.* J Neurol Sci 2006; 245(1-2):169-175.
137. Arnett PA, Strober LB. *Cognitive and neurobehavioral features in multiple sclerosis.* Expert Rev Neurother 2011; 11(3):411-424.
138. Strober L, Englert J, Munschauer R et al. *Sensitivity of conventional memory tests in multiple sclerosis: comapring the Rao Brief Repeatable Neuropsychological Battery and the Minimal Assessment of Cognitive Function in MS.* Mult Scler 2009; 15:1077-1084.
139. Arnet PA, Smith MM, Barwick FH et al. *Oralmotor slowing in multiple sclerosis: relationship to complex neuropsychological tasks requiring an oral response.* J Int Neuropsychol Soc 2008; 14:454-462.
140. Benedict RHB, Zivadinov R. *Risk factors for and management fo cognitive dysfunction in multiple sclerosis.* Nat Rev Neurol 2011; 7:332-342.
141. Arnet PA, Rabinowitz AR. *The neuropsychological presntation and treatment of demyelinating disorders.* In: Handbook of Clinical Neuropsychology 2nd Edition. Gurd J, Marschall JC (Eds),Oxford University Press, NY, USA. 2010.
142. Grambaitė R, Sargautytė R. *Kognityvinio funkcionavimo ir depresiškumo ryšys sergant išsėtine skleroze: trumpo daugiakarčio neuropsichologinių testų rinkinio taikymas Lietuvoje.* Psichologija 2005; 32:74-86.
143. Wilken JA, Kane R, Sullivan CL et al. *The utility of computerized neuropsychological assessment of cognitive dysfunction in patients with relapsing- remitting multiple sclerosis.* Mult Scler 2003; 9(2):119-127.
144. Akbar N, Honarmand K, Kou N, Feinstein A. *Validity of a computerised version of the Symbol Digit Modalities Test in multiple sclerosis.* J Neurol 2011; 258:373-379.
145. Liutkienė J, Margevičiūtė R, Kaubrys G, Budrys V, Kizlaitienė R, Bagdonas A. *Kognityvinių funkcijų vertinimas automatizuota kognityvinių testų baterija CANTABeclipse.* Neurologijos seminarai 2011; 15(48):119-127.
146. Bielekova B, Kadom N, Fischer E, McFarland HF et al. *MRI as a marker for disease heterogeneity in multiple sclerosis.* Neurology 2005; 65:1071-1076.

147. Hoffman S, Tittgemeyer M, von Cramon DY. *Cognitive impairment in multiple sclerosis*. *Curr Opin Neurol* 2007; 20(3):275-280.
148. Filippi M, Agosta F. *Imaging biomarkers in multiple sclerosis*. *J Magn Reson Imaging* 2010; 31:770-788.
149. Filippi M, Grossman RI. *MRI techniques to monitor MS evolution*. *Neurology* 2002; 58:1147-1153.
150. Rudick RA, Lee CJ, Simon J, Fisher E. *Significance of T2 lesions in multiple sclerosis: a 13-year longitudinal study*. *Ann Neurol* 2006; 60:236-242.
151. Rao SM, Leo GJ, Houghton VM, St Aubin-Faubert P, Bernardin L. *Correlation of magnetic resonance imaging with neuropsychological testing in multiple sclerosis*. *Neurology* 1989; 39:161-166.
152. Filippi M, Horsfield MA, Morrissey SP, Macmanus DG et al. *Quantitative brain MRI lesion load predicts the course of clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis*. *Neurology* 1994; 44:635-641.
153. Khoury SJ, Guttmann CRG, Orav EJ, Holoh MJ et al. *Longitudinal MRI in multiple sclerosis: correlation between disability and lesion burden*. *Neurology* 1994; 44:2120-2124.
154. Li DK, Held U, Petkau J, Daumer M, Barkhof F, Fazekas F, Frank JA, Kappos L et al. *MRI T2 lesion burden in multiple sclerosis*. *Neurology* 2006; 66:1384-1389.
155. Rovaris M, Filippi M. *MRI correlates of cognitive dysfunction in multiple sclerosis*. *J Neurol Virol* 2000; 6(suppl 2):S172-S175.
156. Zivadinov R, Sepcic J, Nasuelli D et al. *A longitudinal study of brain atrophy and cognitive disturbances in early phase of relapsing-remitting multiple sclerosis*. *Journal Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 70:773-780.
157. Tiemann L, Penner IK, Haupts M, Schlegel U, Calabrese P. *Cognitive decline in multiple sclerosis: impact of topographic lesion distribution on differential cognitive deficit patterns*. *Multiple Sclerosis* 2009; 15(10):1164-1174.
158. Lazeron RHC, Boringa JB, Schouten M et al. *Brain atrophy and lesion load as explaining parameters for cognitive impairment in multiple sclerosis*. *Mult Scler* 2005; 11:524-531.
159. Ferguson B, Matyszak MK, Esiri MM, Perry VH. *Axonal damage in acute multiple sclerosis lesions*. *Brain* 1997; 120:393-399.

160. Trapp BD, Peterson J, Ransohoff RM et al. *Axonal transection in multiple sclerosis*. N Engl J Med. 1998; 338:278-285.
161. Massimiliano C, Rinaldi F, Grosini P, Gallo P. *Cortical pathology and cognitive impairment in multiple sclerosis*. Expert Rev 2011; 11(3):425-432.
162. Miller DH, Barkhof F, Frank JA. *Measurement of atrophy in multiple sclerosis: pathological basis, methodological aspects and clinical relevance*. Brain 2002; 125:1676-1695.
163. Brex PA, Jenkins R, Fox NC et al. *Detection of ventricular enlargement in patients in the earliest clinical stage of MS*. Neurology 2000; 54:1689-1691.
164. Wylezinska M, Cifelli A, Jezard P et al. *Thalamic neurodegeneration in relapsing- remitting multiple sclerosis*. Neurology 2003; 60:1949-1954.
165. Berg D, Mauer M, Warmuth Metz M et al. *The correlation between ventricular diameter measured by transcranial sonography and clinical disability and cognitive dysfunction in patients with multiple sclerosis*. Arch Neurology 2000; 59:275-280.
166. Wylezinska M, Cifelli A, Jezard P et al. *Thalamic neurodegeneration in relapsing- remitting multiple sclerosis*. Neurology 2003; 60:1949-1954.
167. Houtchens MK, Benedict RH, Killiany R, et al. *Thalamic atrophy and cognition in multiple sclerosis*. Neurology 2007; 69:1213-1223.
168. Stefano N, Matthews PM, Filippi M, Agosta F et al. *Evidence of early cortical atrophy in MS relevance to white matter changes and disability*. Neurology 2003; 60:1157-1162.
169. Portazio E, Amato MP, Bartolozzi ML, Zipoli V et al. *Neocortical volume decrease in relapsing remitting MS patients with mild cognitive impairment*. J Neurol Sci 2006; 15:245 (1-2):195-199.
170. Sanchez MP, Nieto A, Barroso J, Martin V, Hernandez MA. *Brain atrophy as a marker of cognitive impairment in mild to disabling relapsing-remitting multiple sclerosis*. Eur Journ of Neurol 2008; 15:1091-1099.
171. Benedict RHB, Bruce JM, Dwyer MG et al. *Neocortical atrophy, third ventricular width and cognitive dysfunction in multiple sclerosis*. Arch Neurol 2006; 63:1301-1306.
172. Benedict RHB, Weinstock-Guttman B, Fishman I et al. *Prediction of neuropsychological impairment in multiple sclerosis: comparison of*

- conventional magnetic resonance imaging measures of atrophy and lesion burden.* Arch Neurol 2004; 61:226-230.
173. Kalkers NF, Ameziane N, Bot JC, Minneboo A, Polman CH, Barkhof F. *Longitudinal brain volume measurement in multiple sclerosis: rate of brain atrophy is independent of the disease subtype.* Arch Neurol 2002; 10:1572-1576.
174. Audon B, Davies GR, Finisku R, et al. *Localization of grey matter atrophy in early RRMS. A longitudinal study.* Journal of Neurology 2006; 253:1495-1501.
175. Simon JH, Jacobs LD, Campion MK et al. *A longitudinal study of brain atrophy in relapsing multiple sclerosis. The multiple sclerosis collaborative research group (MSCRG).* Neurology 1999; 1:139-148.
176. Turner B, Ramli N, Blumhardt LD, Jaspan T. *Ventricular enlargement in multiple sclerosis: a comparison of three-dimensional and linear MRI estimates.* Neuroradiology 2001; 8:608-614.
177. Rovaris M, Agosta F, Sormani MP et al. *Conventional and magnetization transfer MRI predictors of clinical multiple sclerosis evolution: a medium-term follow up study.* Brain 2003; 126:2323-32.
178. Fox NC, Jenkins R, Leary SM et al. *Progressive cerebral atrophy in MS: a serial study using registered, volumetric MRI.* Neurology 2000; 4:807-812.
179. Paolillo A, Pozzilli C, Gasperini C et al. *Brain atrophy in relapsing remitting multiple sclerosis: relationship with black holes, disease duration and clinical disability.* J Neurol Sci 2000;2:85-91.
180. Benedict RH, Bruce JM, Dwyer MG et al. *Neocortical atrophy, third ventricular width, and cognitive dysfunction in multiple sclerosis.* Arch Neurol 2006; 63(9):1301-1306.
181. Giorgio A, Stefano N. *Cognition in multiple sclerosis: relevance of lesions, brain atrophy and proton MR spectroscopy.* Neurol Sci 2010; 31(Suppl 2): S245-S248.
182. Amato MP, Bartolozzi ML, Zipoli V et al. *Neocortical volume decrease in relapsing remitting MS patients with mild cognitive impairment.* Neurology 2004; 63:89-93.

183. Batista S, Zivadinov R, Hoogs M. *Basal ganglia, thalamus and neocortical atrophy predicting slowed cognitive processing in multiple sclerosis*. J Neurol 2012; 259:139-46.
184. Sanfilipo MP, Benedict RH, Weinstock-Guttman B, Bakshi R. *Gray and white matter brain atrophy and neuropsychological impairment in multiple sclerosis*. Neurology 2006; 66:685-692.
185. Dineen RA, Vilisaar J, Hlinka J. *Disconnection as a mechanism for cognitive dysfunction in multiple sclerosis*. Brain 2009; 132(Pt1):239-49.
186. Amato MP, Hakiki B, Goretti B et al. *Association of MRI metrics and cognitive impairment in radiologically isolated syndromes*. Neurology 2012; 78 (5): 309-314.
187. Valerie M, Anderson BS, Fox NC et al. *Magnetic resonance imaging measures of brain atrophy in multiple sclerosis*. J Magn Reson Imaging 2006; 23:605-618.
188. Rao SM. *Cognitive function in patients with multiple sclerosis: impairment and treatment*. International Journal of MS Care 2004; 1:9-22.
189. Sailer M, Losseff NA, Wang L et al. *T1 lesion load and cerebral atrophy as a marker for clinical progression in patients with multiple sclerosis. A prospective 18 months follow-up study*. European Journal of Neurology 2001; 8:37-42.
190. Bagnato F, Salman Z, Kane R et al. *T1 cortical hypointensities and their association with cognitive disability in multiple sclerosis*. Mult Scler 2010; 16:1203-1212.
191. Feinstein A. *The clinical neuropsychiatry of multiple sclerosis*. Cambridge University press, 2007.
192. Rovaris M, Gallo A, Valsasina P, Benedetti et al. *Short-term accrual of gray matter pathology in patients with progressive multiple sclerosis: an in vivo study using diffusion tensor MRI*. NeuroImage 2005; 24:1139-1146.
193. Christodoulou C, Krupp LB, Liang Z et al. *Cognitive performance and MTR markers of cerebral injury in cognitively impaired MS patients*. Neurology 2003; 60:1793-1798.
194. Filippi M, Rocca MA. *MRI evidence for multiple sclerosis as a diffuse disease of the central nervous system*. Journal of Neurology 2005; 252 Supl5: V/16-V/24.

195. Staffen W, Mair A, Zauner H, et al. *Cognitive function and fMRI in patients with multiple sclerosis:evidence for compensatory cortical activation during an attention test.* Brain 2002; 125:1275-1282.
196. Bagert B, Camplair D. *Cognitive dysfunction in multiple sclerosis.* CNS Drugs 2002; 16(7):445-455.
197. Amato MP, Portaccio E, Zipoli V. *Are there protective treatments for cognitive decline in MS.* Journal Neurol Sci 2006; 245:183-186.
198. Yeh EA, Weinstock-Guttman B. *Fingolimod: an oral disease-modifying therapy for relapsing multiple sclerosis.* Adv Ther 2011; 28(4):270-278. Epub 2011 Mar 7. Review.
199. Lang C, Reiss C, Maurer M. *Natalizumab may improve cognition and mood in multiple sclerosis.* Eur Neurol 2012; 67(3):162-166.
200. Perumal J, Khan O. *Emerging disease-modifying therapies in multiple sclerosis.* Curr Treat Options Neurol 2012 Mar 18. [Epub ahead of print].
201. Lubin FD, Reinhold SC. *Defining the clinical course of multiple sclerosis: Results of an international survey: National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in multiple sclerosis.* Neurology 1996; 46:907-911.
202. Pittock SJ, McClelland CR, Mayr WT et al. *Clinical implications of benign multiple sclerosis:A 20-year population- based follow-up study.* Ann Neurol 2004; 56:303-306.
203. Kurtzke JF. *Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS).* Neurology 1983; 33: 1444–52. Vertimas: Neurologijos seminarai 2001; 1-2(11-12): 186-189.
204. Spreen O, Strauss E. *A compendium of neuropsychological tests. Administration, norms, and Commentary.* 2nd ed. Oxford University Press 1998.
205. Hodges JR. *Cognitive assessment for clinicians.* 5th ed. Oxford University Press 1999.
206. Jager PL, Hafler DA. *Uncovering the genetic architecture of multiple sclerosis.* In: Lucchinetti CF, Hohlfeld R, ed. Multiple sclerosis 3. Philadelphia: Saunders Elsevier 2010; 43-56.

207. Hartung HP, Montalban X, Sorensen PS et al. *Principles of a new treatment algorithm in multiple sclerosis*. Expert Rev. Neurother 2011;11(3):351-362.
208. Rio J, Comabella M, Montalban X. *Multiple sclerosis: current treatment algorithms*. Current opinion in Neurology 2011; 24:000-000.
209. Patti F, Amato MP, Trojano M et al. *Quality of life, depression and fatigue in mildly disabled patients with relapsing-remitting multiple sclerosis receiving subcutaneous interferon beta-1a: 3-year results from the COGIMUS (COGNitive Impairment in Multiple Sclerosis) study*. Multiple sclerosis Journal 2011; 17(8):991-1001.
210. Catalan M, Michiel A, Bratina A et al. *Rehabilitation Research and Practice 2011*; ID670537, 5 pages doi:10.1155/2011/670537.
211. Bobholz JA, Rao SM. *Cognitive dysfunction in multiple sclerosis: a review of recent developments*. Curr Opin Neurol 2003;16:283-288.
212. Rao SM, Grafman J, DiGuilio D, Mittenberg W et al. *Memory dysfunction in multiple sclerosis: its relation to working memory, semantic encoding and implicit learning*. Neuropsychology 1993; 7:364-374.
213. Thornton AE, Raz N, Tucke KA. *Memory in multiple sclerosis: contextual encoding deficits*. J Int Neuropsychol 2002; 14:197-204.
214. Langdon DW. *Cognition in multiple sclerosis*. Curr Opin Neurol 2011; 24:244-249.
215. Archibald CJ, Fisk JD. *Information processing efficiency in patients with multiple sclerosis*. J Clin Exp Neuropsychol 2000;22:686-701.
216. Bergendal G, Fredrikson S, Almkvist O. *Selective decline in information processing in subgroups of multiple sclerosis: an 8 year old longitudinal study*. Eur Neurol 2007; 57:193-202.
217. Schultheis MT, Weiser V, Ang J et al. *Examining the relationship between cognition and driving performance in multiple sclerosis*. Arch Phys Med Rehabil 2010; 91:465-473.
218. Nebel K, Wiese H, Seyfarth J et al. *Activity of attention related structures in multiple sclerosis*. Brain Res 2007; 1151:150-160.
219. Schwid SR, Goodman AD, Weinstein A et al. *Cognitive function in relapsing multiple sclerosis: minimal changes in 10-year clinical trial*. J Neurol Sci 2007; 255(1-2):57-63.

220. Prakash RS, Snook EM, Lewis JM et al. *Cognitive impairments in relapsing–remitting multiple sclerosis: a meta-analysis*. *Mult scler* 2008; 14(9):1250-1261.
221. Beatty WW, Goodkin DE, Monson N, Beatty PA. *Cognitive disturbances in patients with relapsing multiple sclerosis*. *Arch Neurol* 1989; 46:1113-1119.
222. Huijbregts SC, Kalkers NF, de Sonnevile LM, de Grot V, Polman CH. *Differences in cognitive impairment of relapsing remitting, secondary, and primary progressive MS*. *Neurology* 2004; 63:335-339.
223. Schulz D, Kopp B, Kunkel A, Faiss JH. *Cognition in the early stage of multiple sclerosis*. *J Neurol* 2006; 253:1002-1010.
224. Rodrigues DN, Paes, Vasconcelos CC. *Different cognitive profiles of Brazilian patients with relapsing remitting and primary progressive multiple sclerosis*. *Arq Neuropsiquiatr* 2011; 69:590-595.
225. Strober L, Englert J, Munschauer F, Weinstock-Guttman B et al. *Sensitivity of conventional memory tests in multiple sclerosis: comparing the Rao Brief Repeatable Neuropsychological Battery and the Minimal Assessment of cognitive Function in MS*. *Mult Scler* 2009; 15:1077-1084.
226. Krokavcova M, Nagyova I, Rosenberger J et al. *Employment status and perceived health status in younger and older people with multiple sclerosis*. *Int J Rehabil Res* 2012; 35(1):40-7.
227. Morrow SA, Drake A, Zivadinov R. *Predicting loss of employment over three years in multiple sclerosis: clinically meaningful cognitive decline*. *Clin Neuropsychol* 2010; 24(7):1131-1145.
228. Compston A, Canfavreux C, McDonald I et al. (Eds). *McAlpine's Multiple Sclerosis*. 4th edition. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier, 2006.
229. Potagas C, Giogkarakaki E, Koutsis G et al. *Cognitive impairment in different MS subtypes and clinically isolated syndromes*. *J Neurol Sci* 2008; 267:100-106.
230. Portaccio E, Stromillo ML, Goretti B et al. *Neuropsychological and MRI measures predict short-term evolution in benign multiple sclerosis*. *Neurology* 2009; 73:498-503.
231. Denney DR, Sworowski S, Lynch SG. *Cognitive impairment in three subtypes of multiple sclerosis*. *Arch Clin Neuropsychology* 2005; 20:967-981.

232. Kizlaitienė R, Budrys V, Kaubrys K, 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.
233. Amett PA, Higginson CI, Voss WD at al. *Depression in multiple sclerosis: relationship to working memory capacity*. Neuropsychology 1999; 13:546-556.
234. Mameniškienė R, Jatužis D, Kaubrys G, Budrys V. *Sergančiųjų epilepsija ligonių nusiskundimai atiminties sutrikimu ir jų ryšys su demografiniais ir klinikiniais faktoriais*. Neurologijos seminarai 2002; 3(16):80-89.
235. Voskuhl R. *Gender differences in multiple sclerosis*. In: Lucchinetti CF, Hohlfeld R, ed. Multiple sclerosis 3. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2010; 159-84.
236. Orton SM, Herrera BM, Yee IM, et al. *Sex ratio of multiple sclerosis in Canada: A longitudinal study*. Lancet Neurology 2006; 5:932.
237. Sanchez MP, Nieto A, Barroso J, Martin V, Hernandez MA. *Brain atrophy as a marker of cognitive impairment in mild disabling relapsing-remitting multiple sclerosis*. Eur. Journ of Neurol 2008; 15:1091-1099.
238. Kalkers NF, Ameziane N, Bot JC, Minneboo A, Polman CH, Barkhof F. *Longitudinal brain volume measurement in multiple sclerosis: rate of brain atrophy is independant of the disease subtype*. Arch Neurol 2002; 10:1572-1576.
239. Larsen LSL, Larsson HBW, Frederiksen JL. *The value of conventional high-field MRI in MS in the light of the McDonald criteria: a literature review*. Acta Neurologica Scandinavica 2011; 122:149-158.
240. Bermel RA, Bakshi R, Tjoa C, Puli SR, Jakobs L. *Bicaudate ratio as a magnetic resonance imaging marker of brain atrophy in multiple sclerosis*. Archives Neurology 2002; 59:275-80.
241. Zivadinov R, DeMasi R, Nasuelli D, Bragadin LM, Ukmar N et al. *MRI techniques and cognitive impairment in the early phase of relapsing- remitting multiple sclerosis*. Neuroradiology 2001; 43:272-78.

242. Grassiot B, Desgranges B, Eustache F, Defer G. *Quantification and clinical relevance of brain atrophy in multiple sclerosis: a review*. J Neurol 2009; 256:1397-1412.
243. Guimaraes J, Sa MJ. *Cognitive dysfunction in multiple sclerosis*. Frontiers in Neurology. Published: 24 May 2012; doi:10.3389/fneur.2012.00074.

**10 DISERTACIJOS TEMA PASKELBŲ DARBŲ SĄRAŠAS,
KONFERENCIJOS, STRAIPSNIAI KITOMIS TEMOMIS, TEZĖS,
VADOVĖLIAI**

DISERTACIJOS TEMA PASKELBŲ STRAIPSNIŲ SĄRAŠAS

1. Kizlaitienė R, Budrys V, Kaubrys G. *Nusiskundimų 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.

**DISERTACIJOS TEMA SKAITYTI PRANEŠIMAI TARPTAUTINĖSE
KONFERENCIJOSE**

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. Kizlaitiene R. *Cognition and fatigue in MS*. 7th Baltic Congress of Neurology. Tartu, Estonia, May 9- 12, 2012.

3. Kizlaitienė R. *Nugaros smegenų MRT svarba diferencijuojant išsėtinę sklerozę. Tarptautinė konferencija. Išsėtinės sklerozės klinikinė bei radiologinė diferencinė diagnostika: teorija ir praktika.* Kaunas, Lietuva, Kovo 23, 2012.
4. 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.
5. 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.
6. Kizlaitene R. *Cognitive dysfunction in multiple sclerosis: natural history, pathophysiology and management.* 5th Baltic Congress of Neurology, Riga, Latvia, June 1-3, 2006.
7. Kizlaitienė R. *Kognityvinės funkcijos sergant išsėtine skleroze. Mokslinė praktinė konferencija. Aktualūs išsėtinės sklerozės klausimai.* Kaunas, Lietuva, Gegužės 18, 2006.

STRAIPSNIAI KITOMIS TEMOMIS

1. Kizlaitienė R, Kšanas U, Petroška D, Budrys T. *Išsėtinė sklerozė ir oligodendroglioma.* Neurologijos seminarai 2010; 14(44): 107-116.
2. Kizlaitienė R, Budrys V, Kaubrys G. *Greitai progresuojančios piktybinės išsėtinės sklerozės gydymas mitoksantronu.* Neurologijos seminarai 2008; 12(35): 16-25.
3. Kizlaitienė R, Budrys V, Uždavinienė V, Čaplinskas S, Valevičienė N, *Centrinės nervų sistemos klinikiniai-radiologiniai ŽIV/AIDS pokyčiai ir jų diagnostika. AIDS demencija ir progresuojanti daugiažidinė leukoencefalopatija.* Neurologijos seminarai 2006; 10(30): 237-247.
4. Liutkienė J, Margevičiūtė R, Kaubrys G, Budrys V, Kizlaitienė R, Bagdonas A. *Kognityvinių funkcijų vertinimas automatizuota kognityvinių testų baterija CANTABeclipse.* Neurologijos seminarai 2011; 15(48): 109-118.

5. Šešeikaitė M, Kizlaitienė R, Budrys V. *Netradicinės ir alternatyvios medicinos terapijos, taikomos išsėtinei sklerozei gydyti*. Neurologijos seminarai 2012; 16(51):18-24.
6. Šileikaitė A, Kizlaitienė R, Budrys V. *Devic sindromas: etiologija, patogenezė, klinika, diagnostika, gydymas*. Neurologijos seminarai 2011; 15(48): 85-94.
7. Liutkienė J, Kizlaitienė R, Kaubrys G, Budrys V. *Imunomoduliuojančio gydymo įtaka kognityvinių funkcijų sutrikimams, sergant IS: klinikinių tyrimų apžvalga*. Neurologijos seminarai 2010; 14(45): 149-155.
8. Giedraitienė N, Liutkienė J, Kizlaitienė R, Grikinienė J. *Ar išsėtinė sklerozė gali būti paveldima? Klinikiniai atvejai*. Neurologijos seminarai 2010; 14(43): 46-52.
9. Misonis N, Bilkis V, Kurminas M, Afanasjev A, Burneikaitė G, Matačiūnas M, Kizlaitienė R, Jatužis D. *Sėkmingas pamatinės arterijos ūminės trombozės pakopinis kompleksinis gydymas: klinikinis atvejis ir diskusijos*. Neurologijos seminarai 2009; 13(42): 201-206.
10. Liutkienė J, Kizlaitienė R, Budrys V, Kaubrys G, Viesulaitė B. *Imunomoduliuojančio išsėtinės sklerozės gydymo efektyvumo vertinimo galimybės: surišantieji, neutralizuojantieji antikūnai ir MxA baltymo indukcija*. Neurologijos seminarai 2009; 13(39): 5-12.
11. Sereikė I, Kizlaitienė R, Budrys V, Parnarauskienė R, Kaubrys G. *Širdies miksomos neurologiniai simptomai. Klinikiniai atvejai*. Neurologijos seminarai 2008; 12(38): 224-229.
12. Liutkienė J, Budrys V, Kizlaitienė R, *Gerybinės eigos išsėtinė sklerozė: mitas ar realybė? (klinikinių tyrimų apžvalga)*. Neurologijos seminarai 2008; 12(37): 125-129.
13. Viesulaitė B, Aleknaitė L, Kaubrys G, Kizlaitienė R, Budrys V. *Gydymo beta interferonais įtaka išsėtinei skleroze sergančių ligonių emocinei būklei, nuovargiui bei gyvenimo kokybei*. Neurologijos seminarai 2007; 11(31): 20-27.
14. Urbelis I, Kizlaitienė R. *Išsėtinė sklerozė, gripo virusinė infekcija ir vakcinacija*. Neurologijos seminarai 2006; 10(30): 213-216.
15. Duobaite Z, Kizlaitienė R, Kaubrys G. *Izoliuoti klinikiniai sindromai (IKS): anamneze, konversijos į kliniškai patvirtintą išsėtinę sklerozę ir ateities*

negalios prognozė, diagnostika, nekonversinė MRT, atsistatymo procesai, gydymo tendencijos. Neurologijos seminarai, 2006; 1(27):14-24.

16. Parnarauskienė R, Budrys V, Valaikienė J, Maciulevičienė I, Kizlaitienė R. *Friedreich'o ataksija su sensomotorine polineuropatija. Neurologijos seminarai 2003; 1(17):90-93.*
17. Kizlaitienė R, *Išsėtinė sklerozė: epidemiologija, etiopatogenezė, klinika ir gydymo principai. Medinfo 2003; 09: 8-13.*

TEZĖS

1. Kizlaitiene R, Kaubrys G, Budrys V. *Diagnostics and treatment with beta interferons of multiple sclerosis in Vilnius University hospital Santariskiu clinics. 4 th Baltic Congress of Neurology, BALCONE, Tartu, Estonia, May.10, 2003.*
2. Kizlaitiene R, Budrys V, Aleknaite L, Kaubrys G. *Cognitive disorders and clinical characteristics in multiple sclerosis. ECTRIMS, 19 th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis, Milan, Italy, September 17-20, 2003, P371.*
3. Kizlaitiene R, Kaubrys GF, Mameniskene R, Jatuzis D, Budrys V. *Tendencies in diagnostics and distribution of dementia in Vilnius University Hospital (3 years observation). 8th EFNS Congress, Paris, September 4-7, 2004, P 2036*
4. Kizlaitiene R, Kaubrys G, Budrys V, Malciene L, Vaitkus A, Pauza V. *Current situation in treatment of Relapsing- Remitting Multiple Sclerosis with beta interferons in Lithuania. RIMS, 10 th Annual meeting of rehabilitation in multiple sclerosis , Tallin, Estonia, May 19- 22, 2005, P9.*
5. Kizlaitiene R, Kaubrys G, Jatuzis D, Budrys V. *Comparison of cognitive dysfunction in relapsing remitting and secondary progressive multiple sclerosis. 9th EFNS Congress, Athenes, Greece, September 17- 20, 2005, P1381.*
6. Jatuzis D, Ryliškiene K, Mameniškienė R, Kizlaitienė R, Janavičienė S, Budrys V. *The prediction of extensive Atherosclerotic Lesions in patients with high vascular risk. Journal of the neurological sciences 2005, vol. 238, suppl. 1: abstracts of the XVIII World Congress of Neurology, Sydney, 5-11 November 2005, p. S403.*

7. Jatužis D, Ryliškiene K, Kizlaitienė R, Janavičienė S, Mameniškienė R, Budrys V. *The prediction of extensive atherosclerotic lesions in patients with high vascular risk*. Nordic stroke 2005: 13th Nordic meeting on cerebrovascular diseases. Goteborg, 2005. p. 124.
8. Kizlaitiene R, Kaubrys G, Parnarauskiene R, Budrys V et al. *The influence of interferon beta therapy on emotional state, fatigue and quality of life in patients with multiple sclerosis*. ECTRIMS, 22th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis, Madrid, Spain, September 27-30, 2006.
9. Kizlaitiene R, Budrys V, Kaubrys G, Parnarauskiene R. *Relation between MRI focal changes, parameters of brain atrophy and disability in multiple sclerosis patients*. 11th Congress of the European Federation of Neurological Societies, Brussels, Belgium, August 25- 28, 2007; P2476.
10. Kizlaitiene R, Budrys V, Kaubrys G, Runkauskaite I, *Prevalence of multiple sclerosis in Lithuania and the influence of immunomodulating treatment on annual hospitalization*. Multiple sclerosis 2008; 14:S29-S293.
11. Kizlaitiene R, Budrys V, Budrys T, Kaubrys G, Parnarauskiene R, Tamosiunas A. *Cognitive disorders and correlations with MRI parameters in multiple sclerosis*. 12th Congress of the European Federation of Neurological societies, EFNS, Madrid, Spain August 23- 26, 2008.
12. Liutkiene J, Kizlaitienė R, Budrys V, Kaubrys G, Kučinskienė Z, Malickaitė R, Viesulaitė B. *The importance of the binding antibodies against interferon-beta for the effectiveness of interferon-beta treatment in multiple sclerosis*. 6th Baltic Congress of Neurology, Vilnius, Lithuania, May 13-16, 2009.
13. Sereike I, Kizlaitiene R, Budrys V, Parnarauskiene R, Kaubrys G. *Cardiac myxoma presenting as multiple sclerosis: 2 clinical cases*. 6th Baltic Congress of Neurology, Vilnius, Lithuania, May 13-16, 2009.
14. Kizlaitiene R, Budrys V, Kaubrys G, Uzdaviniene R, Caplinskas S, Valevičiene N, Budrys T. *Human immunodeficiency virus-associated dementia as frequently diagnosed neurological complication in AIDS patients*. 13th Congress of the European Federation of Neurological societies, EFNS, Florence, Italy, P 2533 September 14-16, 2009.

15. Kizlaitiene R, Budrys V, Kaubrys G, Ekkert A. *Comparison of neurological scales used for disability assesment in multiple sclerosis*. 14th Congress of the European Federation of Neurological societies, EFNS, Geneva, Switzerland, P1391. September 25-28, 2010.
16. Kizlaitiene R, Budrys V, Ksanas U, Kaubrys G, Liutkiene J, Budrys T. *Oligodendroglioma and Multiple sclerosis*. 14th Congress of the European Federation of Neurological societies, EFNS, Geneva, Switzerland, P 1392. September 25-28, 2010.
17. Kizlaitiene R, Budrys V, Kaubrys G, Jelinskaite A, Dobrovolskyte B, Liutkiene J. *Driving and Multiple sclerosis*. 15th Congress of the European Federation of Neurological societies, EFNS, Budapest, Hungary, P 1575. September 10- 13, 2011.
18. Kizlaitiene R, Budrys V, Kaubrys G, Skorniakov V, Dementaviciene J. *Cognitive dysfunction in relapsing remitting and secondary progressive multiple sclerosis and relationship with MRI markers*. The 5-th World Congress on Contraversies in Neurology: Life course related conditions, Asia Pacific Beijing, China, October 13- 16, 2011. 3-rd poster price.
19. Giedraitiene N, Kizlaiteine R, Budrys V, Ksanas U, Valeviciene N, Budrys T. *The role of spinal MRI in the diagnosis of multiple sclerosis. Clinical cases*. 7th Baltic Congress of Neurology, Tartu, Estonia, May 9- 12, 2012.
20. Kristopaityte G, Kizlaitiene R, Budrys V, Sakalauskaite E, Sileikaite A. *Devic's syndrome: a case series of 2 patients*. 7th Baltic Congress of Neurology, Tartu, Estonia, May 9- 12, 2012.

ISI STRAIPSNIAI, KURIUOSE TYRĖJA YRA BENDRAAUTORĖ

1. Giovannoni G, Barbarash O, Casset-Semanaz F, King J, Metz L, Pardo G, Simsarian J, Sørensen PS, Stubinski B; on behalf of the Rebif® New Formulation Study Group (al et Kizlaitiene). *Safety and immunogenicity of a new formulation of interferon β -1a (Rebif® New Formulation) in a Phase IIIb study in patients with relapsing multiple sclerosis: 96-week results*. Multiple Sclerosis 2009; 15: 219–228.
2. Stefano N, Curtin F, Stubinski B, Blevins G, Drulovic J, Issard D, Shotekov P, Gasperini C; on behalf of the IMPROVE study investigators (al et Kizlaitiene

- R). *Rapid benefits of a new formulation of subcutaneous interferon beta-1a in relapsing–remitting multiple sclerosis*. *Mult sclerosis* 2010;16(7): 888-892.
3. Comi G, Cohen JA, Arnold LL, Wynn D, Filippi M, for the FORTE Study Group (al et Kizlaitiene R). *Phase III Dose-Comparison Study of Glatiramer Acetate for Multiple Sclerosis*. *Ann Neurol* 2011;69:75-82.
 4. Berno SS, Coenen M, Leib A, Cieza A, Kesselring J. Study participants (al et Kizlaitiene R). *Validation of the Comprehensive International Classification of Functioning, Disability, and Health Core Set for multiple sclerosis from the perspective of physicians*. *J Neurol* 2012 Jan. Published on line: DOI 10.1007/s00415-011-6399-9.

BENDRAAUTORĖ VADOVĖLIUOSE

1. Kaubrys GF, Kizlaitienė R. Demielinizuojančios centrinės nervų sistemos ligos. Išsėtinė sklerozė. **Klinikinė neurologija**. Red. V. Budrys. 2-asis leidimas, Vilnius, Vaistų žinios, 2009.
2. Jatužis D, Budrys V, Valaikienė J, Kizlaitienė R. Kvaščevičius R. Ūminiai galvos ir nugaros smegenų pažeidimo sindromai. **Urgentinė neurologija**. Red. V. Budrys Vilnius, Vaistų žinios, 2011.
3. Liveikienė A, Kizlaitienė R. Ūminis regos sutrikimas. **Urgentinė neurologija**. Red. V. Budrys, Vaistų žinios, Vilnius, 2011.
4. Serekė I, Kizlaitienė R, Kvaščevičius R. Karščiavimas ir ūminė neurologinė simptomatika. **Urgentinė neurologija**. Red. V. Budrys, Vaistų žinios, Vilnius, 2011.

11 PRIEDAI

1 priedas. RR ir AP eigos diferencijavimui skirti modeliai. P1- P3 lentelės.

Lentelėje P1 pateikiamas modelio numeris ir tame modelyje naudojami kintamieji. Rekomenduojame naudoti modelį **nr.6**.

Lentelėje P2 pateikiamos kintamųjų ribos, kurioms modeliai veikia. Jei kintamųjų reikšmės išeina už nurodytų ribų, prognozė gali smarkiai pablogėti.

Lentelėje P3 pateikiami modelio koeficientai, reikalingi prognozės skaičiavimui.

Aprašysime kaip naudojantis lentelėmis apskaičiuoti modelio prognozė modeliui **nr.6**. Kitiems modeliams algoritmas analogiškas ir tiesiog nurodysime pakeitimus, kuriuos reikia atlikti. Tarkime, turime ligonį, kuriam išmatuotas Hukmano indeksas ir atliktas RAVLT testo ketvirtas bandymas RAVLT_A4.

1. Lentelėje P3 surandame eilutę nr. 6 ir suskaičiuojame dydį
$$u = \alpha + \beta_1 *RAVLT_A4 + Hukmano\ indeksas*\beta_2 = 1,221 - 0,790*RAVLT_A4 + 0,138*Hukmano\ indeksas;$$
2. apskaičiuojame dydį $v = \exp(u) / (1+\exp(u))$; čia *exp* žymi eksponentinę funkciją;
3. jei $v \geq$ slenkstinę vertę iš lentelės P3 stulpelio „Slenkstis“, t.y. nagrinėjamu atveju $v \geq 0,544$, ligonį priskiriame AP eigos IS; jei $v < 0,544$, ligonį priskiriame RR eigos IS.

Norint pasinaudoti kitu modeliu, reiktų:

- susirasti lentelėje P1 modelį atitinkančią eilutę ir RAVLT_A4 bei Hukmano indeksą pakeisti kintamaisiais, esančiais stulpeliuose Kint1 ir Kint2 atitinkamai;
- žingsnyje 1 koeficientus α , β_1 , β_2 pakeisti modelį atitinkančiais koeficientais iš lentelės P3;
- žingsnyje 2 gautą dydį v lyginti su modelį atitinkančius slenksčiu iš lentelės P3 stulpelio „Slenkstis“.

P1 lentelė. Kintamieji modeliuose

Modelis	Kintamasis 1 (Kint1)	Kintamasis 2 (Kint2)
1	RAVLT_A4	TMA
2	RAVLT_A4	Trečio skilvelio plotis
3	RAVLT_A4	Bikaudalinis santykis
4	RAVLT_A3	Trečio skilvelio plotis
5	RAVLT_A5	Hukmano indeksas
6	RAVLT_A4	Hukmano indeksas
7	RAVLT_A5	Trečio skilvelio plotis
8	RAVLT_A4	DSST
9	RAVLT_A3	Bikaudalinis santykis
10	DSST	RAVLT_A5
11	DSST	Bikaudalinis santykis
12	RAVLT_A5	Bikaudalinis santykis
13	TMB	Hukmano indeksas
14	TMB	Bikaudalinis santykis
15	DSST	Hukmano indeksas
16	RAVLT_A5	TMB
17	RAVLT_A5	TMA
18	DSST	Trečio skilvelio plotis
19	RAVLT_A4	TMB
20	DSST	TMA
21	DSST	RAVLT_A7
22	RAVLT_A7	Bikaudalinis santykis
23	RAVLT_A7	Trečio skilvelio plotis
24	RAVLT_A4	RAVLT_A5
25	DSST	TMB
26	DSST	RAVLT_A3
27	TMA	RAVLT_A7
28	Bikaudalinis santykis	Trečio skilvelio plotis
29	Trečio skilvelio plotis	Hukmano indeksas
30	RAVLT_A4	RAVLT_A7
31	TMA	RAVLT_A3
32	TMA	Bikaudalinis santykis
33	RAVLT_A7	Hukmano indeksas
34	RAVLT_A5	RAVLT_A7
35	TMB	RAVLT_A7
36	RAVLT_A3	Hukmano indeksas
37	RAVLT_A4	RAVLT_A3
38	TMA	Trečio skilvelio plotis
39	TMB	Trečio skilvelio plotis
40	Bikaudalinis santykis	Hukmano indeksas
41	TMB	RAVLT_A3
42	RAVLT_A5	RAVLT_A3
43	TMA	Hukmano indeksas
44	TMA	TMB
45	RAVLT_A7	RAVLT_A3

PASTABA 1. Skaičiuojant dydį v skaičiuokle Excel taikome formulę: $=EXP(u)/(1+EXP(u))$.

PASTABA 2. Renkantis kitą modelį rekomenduojame atkreipti dėmesį į kintamųjų tarpusavio koreliaciją. Paprastai modelis su smarkiai koreliuojančiais kintamaisiais veikia prasčiau.

P2 lentelė. Rekomenduojamos modeliuose naudojamų kintamųjų kitimo ribos*

	Min	Max
Hukmano indeksas	34,200	74,200
Bikaudalinis santykis	0,063	0,258
Trečio skilvelio plotis	1,900	11,700
DSST	0,000	70,000
TMA	17,000	532,000
TMB	51,000	735,000
RAVLT_A3	3,000	15,000
RAVLT_A4	3,000	15,000
RAVLT_A5	4,000	15,000
RAVLT_A7	2,000	15,000

*- taikant modelį pageidautina, kad kintamųjų neišeitų už nurodytų ribų. Jose modelis veikia geriausiai.

P3 lentelė. Modelių koeficientai ir klasifikavimo charakteristikos

Modelis	α	β_1	β_2	Jautrumas	Specifiškumas	Tikslumas	Youdeno I	Slenkstis	r (p)
1	6,255	-0,731	0,024	86,7%	90,7%	88,6%	0,774	0,547	-0,555 (<0,001)
2	3,940	-0,697	0,574	88,9%	88,4%	88,6%	0,773	0,485	-0,508 (<0,001)
3	1,140	-0,700	45,728	91,1%	83,7%	87,5%	0,748	0,440	-0,489 (<0,001)
4	0,764	-0,455	0,636	80,0%	93,0%	86,4%	0,730	0,640	-0,455 (<0,001)
5	-0,676	-0,569	0,137	82,2%	90,7%	86,4%	0,729	0,613	-0,396 (<0,001)
6	1,221	-0,790	0,138	86,7%	86,0%	86,4%	0,727	0,544	-0,342 (0,001)
7	1,892	-0,482	0,586	86,7%	86,0%	86,4%	0,727	0,496	-0,542 (<0,001)
8	9,156	-0,619	-0,074	77,8%	93,0%	85,2%	0,708	0,695	0,652 (<0,001)
9	-2,418	-0,394	46,363	77,8%	93,0%	85,2%	0,708	0,689	-0,464 (<0,001)
10	7,344	-0,078	-0,415	80,0%	90,7%	85,2%	0,707	0,593	0,683 (<0,001)
11	-2,935	-0,095	45,032	80,0%	90,7%	85,2%	0,707	0,565	-0,532 (<0,001)
12	-0,930	-0,462	44,569	88,9%	81,4%	85,2%	0,703	0,404	-0,561 (<0,001)
13	-9,841	0,016	0,145	71,1%	97,7%	84,1%	0,688	0,679	0,334 (0,001)
14	-8,049	0,012	46,083	77,8%	90,7%	84,1%	0,685	0,592	0,530 (<0,001)
15	-3,468	-0,108	0,141	84,4%	83,7%	84,1%	0,682	0,464	-0,400 (<0,001)
16	4,124	-0,519	0,011	84,4%	83,7%	84,1%	0,682	0,464	-0,610 (<0,001)
17	4,793	-0,557	0,022	91,1%	76,7%	84,1%	0,679	0,415	-0,594 (<0,001)
18	-0,388	-0,091	0,598	71,1%	95,3%	83,0%	0,665	0,745	-0,534 (<0,001)
19	5,542	-0,668	0,010	75,6%	90,7%	83,0%	0,663	0,662	-0,591 (<0,001)
20	2,700	-0,098	0,011	75,6%	90,7%	83,0%	0,663	0,587	-0,687 (<0,001)
21	5,316	-0,089	-0,248	75,6%	90,7%	83,0%	0,663	0,653	0,609 (<0,001)
22	-3,806	-0,310	48,574	82,2%	83,7%	83,0%	0,659	0,554	-0,502 (<0,001)
23	-0,700	-0,368	0,685	88,9%	76,7%	83,0%	0,656	0,394	-0,437 (<0,001)
24	8,921	-0,690	-0,146	73,3%	90,7%	81,8%	0,640	0,638	0,868 (<0,001)

Modelis	α	β_1	β_2	Jautrum as	Specifišk umas	Tikslum as	Youdeno I	Slenkstis	r (p)
25	1,609	-0,086	0,009	73,3%	90,7%	81,8%	0,640	0,611	-0,675 ($<0,001$)
26	6,784	-0,088	-0,375	73,3%	90,7%	81,8%	0,640	0,619	0,606 ($<0,001$)
27	1,351	0,029	-0,345	80,0%	83,7%	81,8%	0,637	0,497	-0,523 ($<0,001$)
28	-7,591	39,338	0,384	84,4%	79,1%	81,8%	0,635	0,476	0,825 ($<0,001$)
29	-5,824	0,702	0,034	91,1%	72,1%	81,8%	0,632	0,394	0,800 ($<0,001$)
30	8,680	-0,815	-0,006	93,3%	69,8%	81,8%	0,631	0,241	0,807 ($<0,001$)
31	3,195	0,025	-0,472	68,9%	93,0%	80,7%	0,619	0,632	-0,537 ($<0,001$)
32	-7,812	0,019	48,731	68,9%	93,0%	80,7%	0,619	0,630	0,554 ($<0,001$)
33	-3,709	-0,391	0,142	75,6%	86,0%	80,7%	0,616	0,578	-0,398 ($<0,001$)
34	6,865	-0,530	-0,107	77,8%	83,7%	80,7%	0,615	0,543	0,832 ($<0,001$)
35	0,855	0,013	-0,309	84,4%	76,7%	80,7%	0,612	0,419	-0,550 ($<0,001$)
36	-1,792	-0,487	0,131	84,4%	76,7%	80,7%	0,612	0,478	-0,365 ($<0,001$)
37	9,050	-0,743	-0,117	86,7%	74,4%	80,7%	0,611	0,554	0,812 ($<0,001$)
38	-5,232	0,022	0,663	93,3%	67,4%	80,7%	0,608	0,322	0,536 ($<0,001$)
39	-5,379	0,012	0,618	77,8%	81,4%	79,5%	0,592	0,548	0,529 ($<0,001$)
40	-7,396	63,860	-0,025	77,8%	81,4%	79,5%	0,592	0,515	0,842 ($<0,001$)
41	2,540	0,012	-0,433	64,4%	93,0%	78,4%	0,575	0,683	-0,560 ($<0,001$)
42	8,030	-0,454	-0,296	71,1%	86,0%	78,4%	0,572	0,629	0,747 ($<0,001$)
43	-9,061	0,030	0,141	71,1%	86,0%	78,4%	0,572	0,562	0,398 ($<0,001$)
44	-2,635	0,009	0,014	64,4%	90,7%	77,3%	0,551	0,580	0,814 ($<0,001$)
45	6,257	-0,250	-0,397	71,1%	83,7%	77,3%	0,548	0,570	0,715 ($<0,001$)

2 priedas. Rekomenduojamo modelio RR ir AP eigos diferencijavimui versija lentelėje*

Hukmano indeksas\RAVLT_A4	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
34,0	AP	AP	AP	AP	AP	RR	RR	RR	RR	RR	RR	RR	RR
34,5	AP	AP	AP	AP	AP	RR	RR	RR	RR	RR	RR	RR	RR
35,0	AP	AP	AP	AP	AP	RR	RR	RR	RR	RR	RR	RR	RR
35,5	AP	AP	AP	AP	AP	RR	RR	RR	RR	RR	RR	RR	RR
36,0	AP	AP	AP	AP	AP	RR	RR	RR	RR	RR	RR	RR	RR
36,5	AP	AP	AP	AP	AP	RR	RR	RR	RR	RR	RR	RR	RR
37,0	AP	AP	AP	AP	AP	RR	RR	RR	RR	RR	RR	RR	RR
37,5	AP	AP	AP	AP	AP	RR	RR	RR	RR	RR	RR	RR	RR
38,0	AP	AP	AP	AP	AP	RR	RR	RR	RR	RR	RR	RR	RR
38,5	AP	AP	AP	AP	AP	AP	RR	RR	RR	RR	RR	RR	RR
39,0	AP	AP	AP	AP	AP	AP	RR	RR	RR	RR	RR	RR	RR
39,5	AP	AP	AP	AP	AP	AP	RR	RR	RR	RR	RR	RR	RR
40,0	AP	AP	AP	AP	AP	AP	RR	RR	RR	RR	RR	RR	RR
40,5	AP	AP	AP	AP	AP	AP	RR	RR	RR	RR	RR	RR	RR
41,0	AP	AP	AP	AP	AP	AP	RR	RR	RR	RR	RR	RR	RR
41,5	AP	AP	AP	AP	AP	AP	RR	RR	RR	RR	RR	RR	RR
42,0	AP	AP	AP	AP	AP	AP	RR	RR	RR	RR	RR	RR	RR
42,5	AP	AP	AP	AP	AP	AP	RR	RR	RR	RR	RR	RR	RR
43,0	AP	AP	AP	AP	AP	AP	RR	RR	RR	RR	RR	RR	RR
43,5	AP	AP	AP	AP	AP	AP	RR	RR	RR	RR	RR	RR	RR
44,0	AP	AP	AP	AP	AP	AP	AP	RR	RR	RR	RR	RR	RR
44,5	AP	AP	AP	AP	AP	AP	AP	RR	RR	RR	RR	RR	RR
45,0	AP	AP	AP	AP	AP	AP	AP	RR	RR	RR	RR	RR	RR
45,5	AP	AP	AP	AP	AP	AP	AP	RR	RR	RR	RR	RR	RR
46,0	AP	AP	AP	AP	AP	AP	AP	RR	RR	RR	RR	RR	RR
46,5	AP	AP	AP	AP	AP	AP	AP	RR	RR	RR	RR	RR	RR
47,0	AP	AP	AP	AP	AP	AP	AP	RR	RR	RR	RR	RR	RR
47,5	AP	AP	AP	AP	AP	AP	AP	RR	RR	RR	RR	RR	RR
48,0	AP	AP	AP	AP	AP	AP	AP	RR	RR	RR	RR	RR	RR
48,5	AP	AP	AP	AP	AP	AP	AP	RR	RR	RR	RR	RR	RR
49,0	AP	AP	AP	AP	AP	AP	AP	RR	RR	RR	RR	RR	RR
49,5	AP	AP	AP	AP	AP	AP	AP	RR	RR	RR	RR	RR	RR
50,0	AP	AP	AP	AP	AP	AP	AP	AP	RR	RR	RR	RR	RR
50,5	AP	AP	AP	AP	AP	AP	AP	AP	RR	RR	RR	RR	RR
51,0	AP	AP	AP	AP	AP	AP	AP	AP	RR	RR	RR	RR	RR
51,5	AP	AP	AP	AP	AP	AP	AP	AP	RR	RR	RR	RR	RR
52,0	AP	AP	AP	AP	AP	AP	AP	AP	RR	RR	RR	RR	RR
52,5	AP	AP	AP	AP	AP	AP	AP	AP	RR	RR	RR	RR	RR
53,0	AP	AP	AP	AP	AP	AP	AP	AP	RR	RR	RR	RR	RR
53,5	AP	AP	AP	AP	AP	AP	AP	AP	RR	RR	RR	RR	RR
54,0	AP	AP	AP	AP	AP	AP	AP	AP	RR	RR	RR	RR	RR
54,5	AP	AP	AP	AP	AP	AP	AP	AP	RR	RR	RR	RR	RR
55,0	AP	AP	AP	AP	AP	AP	AP	AP	RR	RR	RR	RR	RR
55,5	AP	AP	AP	AP	AP	AP	AP	AP	AP	RR	RR	RR	RR
56,0	AP	AP	AP	AP	AP	AP	AP	AP	AP	RR	RR	RR	RR

Hukmano indeksas\RAVLT_A4	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
56,5	AP	AP	AP	AP	AP	AP	AP	AP	AP	RR	RR	RR	RR
57,0	AP	AP	AP	AP	AP	AP	AP	AP	AP	RR	RR	RR	RR
57,5	AP	AP	AP	AP	AP	AP	AP	AP	AP	RR	RR	RR	RR
58,0	AP	AP	AP	AP	AP	AP	AP	AP	AP	RR	RR	RR	RR
58,5	AP	AP	AP	AP	AP	AP	AP	AP	AP	RR	RR	RR	RR
59,0	AP	AP	AP	AP	AP	AP	AP	AP	AP	RR	RR	RR	RR
59,5	AP	AP	AP	AP	AP	AP	AP	AP	AP	RR	RR	RR	RR
60,0	AP	AP	AP	AP	AP	AP	AP	AP	AP	RR	RR	RR	RR
60,5	AP	AP	AP	AP	AP	AP	AP	AP	AP	RR	RR	RR	RR
61,0	AP	AP	AP	AP	AP	AP	AP	AP	AP	RR	RR	RR	RR
61,5	AP	AP	AP	AP	AP	AP	AP	AP	AP	AP	RR	RR	RR
62,0	AP	AP	AP	AP	AP	AP	AP	AP	AP	AP	RR	RR	RR
62,5	AP	AP	AP	AP	AP	AP	AP	AP	AP	AP	RR	RR	RR
63,0	AP	AP	AP	AP	AP	AP	AP	AP	AP	AP	RR	RR	RR
63,5	AP	AP	AP	AP	AP	AP	AP	AP	AP	AP	RR	RR	RR
64,0	AP	AP	AP	AP	AP	AP	AP	AP	AP	AP	RR	RR	RR
64,5	AP	AP	AP	AP	AP	AP	AP	AP	AP	AP	RR	RR	RR
65,0	AP	AP	AP	AP	AP	AP	AP	AP	AP	AP	RR	RR	RR
65,5	AP	AP	AP	AP	AP	AP	AP	AP	AP	AP	RR	RR	RR
66,0	AP	AP	AP	AP	AP	AP	AP	AP	AP	AP	RR	RR	RR
66,5	AP	AP	AP	AP	AP	AP	AP	AP	AP	AP	RR	RR	RR
67,0	AP	AP	AP	AP	AP	AP	AP	AP	AP	AP	AP	RR	RR
67,5	AP	AP	AP	AP	AP	AP	AP	AP	AP	AP	AP	RR	RR
68,0	AP	AP	AP	AP	AP	AP	AP	AP	AP	AP	AP	RR	RR
68,5	AP	AP	AP	AP	AP	AP	AP	AP	AP	AP	AP	RR	RR
69,0	AP	AP	AP	AP	AP	AP	AP	AP	AP	AP	AP	RR	RR
69,5	AP	AP	AP	AP	AP	AP	AP	AP	AP	AP	AP	RR	RR
70,0	AP	AP	AP	AP	AP	AP	AP	AP	AP	AP	AP	RR	RR
70,5	AP	AP	AP	AP	AP	AP	AP	AP	AP	AP	AP	RR	RR
71,0	AP	AP	AP	AP	AP	AP	AP	AP	AP	AP	AP	RR	RR
71,5	AP	AP	AP	AP	AP	AP	AP	AP	AP	AP	AP	RR	RR
72,0	AP	AP	AP	AP	AP	AP	AP	AP	AP	AP	AP	RR	RR
72,5	AP	AP	AP	AP	AP	AP	AP	AP	AP	AP	AP	RR	RR
73,0	AP	AP	AP	AP	AP	AP	AP	AP	AP	AP	AP	AP	RR
73,5	AP	AP	AP	AP	AP	AP	AP	AP	AP	AP	AP	AP	RR
74,0	AP	AP	AP	AP	AP	AP	AP	AP	AP	AP	AP	AP	RR

* - naudojantis lentelę reiktų susirasti lentelėje turimoms reikšmėms artimiausias ir pasižiūrėti kuri eiga labiau tikėtina.