

**VILNIAUS UNIVERSITETAS**

**NATAŠA GIEDRAITIENĖ**

**KOGNITYVINIŲ FUNKCIJŲ VERTINIMAS IŠSĖTINĖS SKLEROZĖS  
PAŪMĖJIMO IR ATSISTATYMO LAIKOTARPIAIS REMIANTIS *BICAMS* IR  
KOMPIUTERIZUOTŲ *CANTAB* TESTŲ REZULTATAIS**

**Daktaro disertacija**

**Biomedicinos mokslai, medicina (06 B)**

**Vilnius**

**2016**

Disertacija rengta 2012-2016 metais Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Neurologijos ir neurochirurgijos klinikos Neurologijos centre.

**Mokslinis vadovas:**

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

**Mokslinis konsultantas:**

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

## **Turinys**

SANTRUMPOS.....	5
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
LITERATŪROS APŽVALGA.....	12
3.1 Išsėtinės sklerozės apibrėžimas.....	12
3.2 Išsėtinės sklerozės eigos variantai.....	13
3.3 Išsėtinės sklerozės paūmėjimai.....	15
3.3.1 Išsėtinės sklerozės paūmėjimų epidemiologija.....	16
3.3.2 Individualūs rizikos ir prognoziniai veiksniai.....	17
3.3.3 Paūmėjimų fenotipas.....	20
3.3.4 Paūmėjimų ryšys su židininiais MRT pakitimais.....	21
3.3.5 Paūmėjimų prognozinė vertė.....	22
3.4 Kognityvinė negalia sergant išsėtine skleroze.....	23
3.5 Kognityvinių funkcijų sutikimo rizikos veiksniai sergant išsėtine skleroze.....	24
3.6 Kognityvinių funkcijų sutrikimų ryšys su MRT tyrimo pokyčiais.....	26
3.7 Išsėtinės sklerozės ligonių kognityvinių funkcijų pažeidimo profilis.....	27
3.8 Išsėtinės sklerozės ligonių kognityvinių funkcijų vertinimas.....	30

3.8.1 Kognityvinių funkcijų vertinimas tarptautiniu trumpuoju kognityvinių funkcijų vertinimo testų rinkiniu .....	35
3.8.2 Kognityvinių funkcijų vertinimas kompiuterizuota CANTABeclipse sistema .....	36
3.9 Kognityvinių funkcijų vertinimas išsėtinės sklerozės paūmėjimo laikotarpiu .....	37
4 DARBO METODAI .....	38
4.1 Tiriamųjų atranka, grupių sudarymas, įtraukimo ir neįtraukimo į grupes kriterijai .....	39
4.2 Tyrimo metodai .....	40
4.2.1 Bendras klinikinis ir neurologinis ištyrimas .....	40
4.2.2 Imunologiniai beta interferono tyrimai .....	41
4.2.3 Kognityvinių funkcijų ištyrimas tarptautiniu trumpuoju kognityvinių funkcijų vertinimo testų rinkiniu (BICAMS) ir kompiuterizuota sistema CANTABeclipse 3.0.0 .....	42
4.2.4 Statistiniai metodai .....	49
5 TYRIMŲ REZULTATAI .....	50
6 REZULTATŲ APTARIMAS .....	86
7 IŠVADOS .....	98
8 PRAKTINIAI PASIŪLYMAI IR REKOMENDACIJOS .....	99
9 LITERATŪROS SĄRAŠAS .....	100
10 DISERTACIJOS TEMA PASKELBTI DARBAI, KONFERENCIJŲ PRANEŠIMAI, STRAIPSNIAI KITOMIS TEMOMIS, TEZĖS .....	123

## SANTRUMPOS

ANAM - automatizuotas neuropsichologinių kompiuterinių tyrimų rinkinys (angl. *Automated Neuropsychology Assessment Metrics*)

APIS - antrinė progresuojanti išsėtinė sklerozė

BICAMS - tarptautinis trumpasis išsėtinė skleroze sergančių ligonių kognityvinių funkcijų vertinimo rinkinys (angl. *Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis*)

BRBNT - Rao's trumpasis pakartojimo neuropsichologinių testų rinkinys (angl. *Rao's Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests*)

BVMT-R – peržiūrėtas trumpasis regimosios erdvinės atminties testas (angl. *Brief Visuospatial Memory Test-Revised*)

BVMT-R(1-P) - BVMT-R testo skirtumas tarp pirmo mėnesio ir paūmėjimo

BVMT-R(3-P) – BVMT-R testo skirtumas tarp trečio mėnesio ir paūmėjimo

CANTAB – Kembridžio neuropsichologinių kompiuterinių testų rinkinys (angl. *Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery*)

CNS – centrinė nervų sistema

COWAT - kontroliuojamas žodinių asociacijų testas (angl. *Controlled Oral Word Association Test*)

CVLT-II - Kalifornijos žodžių išmokimo testas, II leidimas (angl. *California verbal learning test II ed.*)

CVLT-II(1-P) – CVLT-II testo skirtumas tarp pirmo mėnesio ir paūmėjimo

CVLT-II(3-P) – CVLT-II testo skirtumas tarp trečio mėnesio ir paūmėjimo

D-KEFS – Delis ir Kaplan vykdomosios funkcinės sistemos rūšiavimo testas (angl. *Delis-Kaplan Executive Function System Sorting Test*)

EDSS - išplėstinė negalios vertinimo skalė (angl. *Expanded Disability Status Scale*)

EDSS-P – EDSS balas paūmėjimo metu

EDSS-R – EDSS balas remisijos metu (iki paūmėjimo)

EDSS(R-P) – EDSS balo skirtumas tarp remisijos ir paūmėjimo

IS – išsėtinė sklerozė

ISp – išsėtinės sklerozės grupė paūmėjimo laikotarpiu

ISp1 – išsėtinės sklerozės grupė paūmėjimo laikotarpiu

ISp2 – išsėtinės sklerozės grupė pirmą mėnesį po paūmėjimo

ISp3 – išsėtinės sklerozės grupė trečią mėnesį po paūmėjimo

ISr – išsėtinės sklerozės grupė remisijos laikotarpiu

IQR – 25 % ir 75 % kvartilai

JLO - teisingos linijos orientacijos testas (angl. *Judgment of Line Orientation Test*)

KG – kontrolinė grupė

KF – kognityvinės funkcijos

KIS – kliniškai izoliuotas sindromas

MACFIMS - Minimalus IS kognityvinių funkcijų tyrimas (angl. *Minimal Assessment of Cognitive Function in MS*)

MRT – magnetinio rezonanso tomografija

MxA – miksoviruso atsparumo genas (angl. *Myxovirus resistance gene*)

NAK-Ak – neutralizuojantys antikūnai

OTS - vieno prilietimo Kembridžo kojinių planavimo testas (angl. *One touch stockings of Cambridge*)  
 OTSMechco - vidutinis bandymų skaičius iki teisingo atsakymo  
 OTSMelaco - vidutinis laikas iki teisingo atsakymo  
 OTSMelach - vidutinis laikas iki pirmo pasirinkimo  
 OTSProfi - pirmu bandymu išspręstų užduočių skaičius  
 OTSMechco1/2/3/4/5/6 - vidutinis bandymų skaičius iki teisingo atsakymo 1/2/3/4/5/6 ėjimu(-ais)  
 OTSProfi1/2/3/4/5/6 – 1/2/3/4/5/6 ėjimo(-ų) pirmu bandymu išspręstų užduočių skaičius  
 OTSMelaco(3-P) – vidutinio laiko iki teisingo atsakymo skirtumas tarp testavimų trečią mėnesį ir paūmėjimo metu  
 OTSMelach(3-P) - vidutinio laiko iki pirmo pasirinkimo skirtumas tarp testavimų trečią mėnesį ir paūmėjimo metu  
 PAL - porinių asociacijų išmokimo testas (angl. *Paired Associates Learning*)  
 PALfitme - pirmu bandymu teisingai atliktas užduočių skaičius  
 PALMeer - vidutinis klaidų skaičius iki sėkmės  
 PALMetr - vidutinis bandymų skaičius iki sėkmės  
 PALStac - įvykdytų stadijų skaičius  
 PALStfir - pirmuoju bandymu įvykdytų stadijų skaičius  
 PALToer - bendras klaidų skaičius  
 PALToer1/2/3/6/8 - bendras 1/2/3/6/8 figūros(-ų) stadijos klaidų skaičius  
 PALTotr - bendras atliktų bandymų skaičius  
 PALTotr1/2/3/6/8 - bendras atliktų bandymų skaičius 1/2/3/6/8 figūros (-ų) stadijos  
 PALfitme(1-P) – pirmą mėnesį ir paūmėjimo metu atlikto PALfitme testo rezultatų skirtumas  
 PALMeer(1-P) – pirmą mėnesį ir paūmėjimo metu atlikto PALMeer testo rezultatų skirtumas  
 PALMeer(3-P) – trečią mėnesį ir paūmėjimo metu atlikto PALMeer testo rezultatų skirtumas  
 PALToer(1-P) – pirmą mėnesį ir paūmėjimo metu atlikto PALToer testo rezultatų skirtumas  
 PALToer(3-P) – trečią mėnesį ir paūmėjimo metu atlikto PALToer testo rezultatų skirtumas  
 PALTotr(1-P) – pirmą mėnesį ir paūmėjimo metu atlikto PALTotr testo rezultatų skirtumas  
 PALTotr(3-P) – trečią mėnesį ir paūmėjimo metu atlikto PALTotr testo rezultatų skirtumas  
 PASAT - Diktuojamasis žodinis skaičių sudėties testas (angl. *Paced Auditory Serial Addition Test*)  
 PPIS - pirminė progresuojanti išsėtinė sklerozė  
 PRIS - progresuojanti recidyvuojanti išsėtinė sklerozė  
 RRIS - recidyvuojanti remituojanti išsėtinė sklerozė  
 RTI – reakcijos laiko testas (angl. *Reaction Time*)  
 RTIFichomot – RTI testo penkių pasirinkimų judėjimo laikas  
 RTIFichoret – RTI testo penkių pasirinkimų reakcijos laikas

RTISacsco – RTI testo paprastas tikslumo skaičius  
RTISimot – RTI testo paprastas judėjimo laikas  
RTISiret – RTI testo paprastas reakcijos laikas  
RTIFichomot(1-P) – RTI testo penkių pasirinkimų judėjimo laiko skirtumas tarp pirmo mėnesio ir paūmėjimo  
RTIFichomot(3-P) - RTI testo penkių pasirinkimų judėjimo laiko skirtumas tarp trečio mėnesio ir paūmėjimo  
RTISiret(3-P) - RTI testo paprasto reakcijos laiko skirtumas tarp trečio mėnesio ir paūmėjimo  
RTISimot(1-P) - RTI testo paprasto judėjimo laiko skirtumas tarp pirmo mėnesio ir paūmėjimo  
RTISimot(3-P) - RTI testo paprasto judėjimo laiko skirtumas tarp trečio mėnesio ir paūmėjimo  
R2- determinacijos koeficientas  
SDMT - skaičių simbolių modalumo testas (angl. *Symbol Digit Modalities Test*)  
SDMT(1-P)- SDMT testo skirtumas tarp pirmo mėnesio ir paūmėjimo  
SDMT(3-P) - SDMT testo skirtumas tarp trečio mėnesio ir paūmėjimo  
SRT - Busche atrenkamojo priminimo testas (angl. *Selective Reminding Test*)  
SWM - erdvinės darbinės atminties testas (angl. *Spatial Working Memory*)  
SWMbeer - tarpinių klaidų bendras skaičius  
SWMbeer4/6/8 - tarpinių klaidų skaičius 4/6/8 dėžučių stadijose  
SWMstrat - SWM testo strategija  
SWMtoer – SWM testo bendras klaidų skaičius  
SWMtoer4/6/8 – SWM testo bendras klaidų skaičius 4/6/8 dėžučių stadijose  
SWMbeer(1-P) – SWM testo tarpinių klaidų skirtumas tarp pirmo mėnesio ir paūmėjimo  
SWMbeer(3-P) - SWM testo tarpinių klaidų skirtumas tarp trečio mėnesio ir paūmėjimo  
SWMtoer(1-P) - SWM testo bendrų klaidų skirtumas tarp pirmo mėnesio ir paūmėjimo  
SWMtoer(3-P) - SWM testo bendrų klaidų skirtumas tarp trečio mėnesio ir paūmėjimo  
SWMstrat(1-P) - SWM testo strategijos skirtumas tarp pirmo mėnesio ir paūmėjimo  
SWMstrat(3-P) - SWM testo strategijos skirtumas tarp trečio mėnesio ir paūmėjimo  
10/36 SRT - 10/36 erdvės atgaminimo testas (angl. *10/36 Spatial Recall Test*)

# 1 ĮVADAS

## 1.1 Tiriamoji problema

Išsėtinė sklerozė (IS) – tai lėtinė demielinizuojanti ir degeneracinė centrinės nervų sistemos (CNS) liga, kylanti dažniausiai jauniems žmonėms bei pasireiškianti recidyvuojančiais ar nuolat progresuojančiais neurologinių sutrikimų simptomais. Dažniausiai IS reiškiasi recidyvuojančia remituojančia eiga, kurios pagrindinis nozologinis vienetas yra paūmėjimas. Paūmėjimo metu gali būti pažeidžiama daugelis CNS funkcijų, todėl IS simptomai yra labai įvairūs ir individualūs kiekvienam ligoniui. Kognityvinės arba pažinimo funkcijos – tai vienos dažniausiai pažeidžiamų CNS funkcijų, lemiančių IS ligonių darbingumą, gyvenimo kokybę ir fizinę nepriklausomybę. Neretai kognityvinių funkcijų (KF) sutrikimas ligonių gyvenimo kokybę pablogina net labiau, negu fizinė negalia.

Kasdienėje neurologo praktikoje, apžiūrint IS sergantį ligonį, KF dažniausiai netiriamos, nes kognityvinių testų taikymas reikalauja papildomo laiko ir išmanymo, o ir didžioji testų dalis nėra adaptuota ir validuota tirti šias funkcijas Lietuvoje. Įprastai vertinama tik fizinė ligonių būklė, kurios pokyčiai leidžia diagnozuoti ligos paūmėjimus arba ligos progresavimą. Ligos paūmėjimas diagnozuojamas vertinant neurologinę ligonio būklę bei fizinę negalią pagal EDSS skalę. Ši skalė yra jautri vertinant ligonio sugebėjimą judėti, leidžia kiekybiškai įvertinti ligos progresavimą, tačiau menkai atspindi elgsenos ir pažinimo funkcijas ir ypač jų kitimus ligai paūmėjus arba jai progresuojant. Neabejojama, jog IS paūmėjimo metu KF gali būti pažeidžiamos taip pat dažnai, kaip ir visos kitos fizinės būklės pokyčius sukeliančios sistemos, vertinamos EDSS skale. Netgi manoma, jog sergant IS egzistuoja vadinami „izoliuoti kognityviniai paūmėjimai“, kurie tikriausiai dėl tinkamų KF vertinimo metodų stokos yra gerokai dažnesni, nei numanoma. Greičiausiai dėl to, kad stinga studijų, kurios vertintų kognityvinių funkcijų sutrikimus ligai paūmėjus, neturime bendrų rekomendacijų, kaip gydyti ligonius, turinčius su protine veikla susijusių naujų skundų, bei atsiradus naujiems, aktyviems židiniams galvos smegenų magnetinio rezonanso tomografijos



(MRT) tyrimuose, tačiau ligoniams nenustatoma naujų neurologinių simptomų, leidžiančių diagnozuoti ir gydyti ligos paūmėjimus.

Siekiant diagnozuoti kognityvinių funkcijų sutrikimus, ypač svarbu naudoti jautrius ir kartu paprastai atliekamus testus kognityviniams pokyčiams tirti, nustatyti šių testų diagnostines slenkstines vertes, ateityje vertinant KF progresavimą arba pablogėjimą ligai paūmėjus. Pastaruoju metu pasaulyje yra paplitęs tarptautinis trumpasis kognityvinių funkcijų vertinimo testų rinkinys (angl. *Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis*, BICAMS), kuris rekomenduojamas naudoti greitai ir naudingai kognityvinių sutrikimų diagnostikai sergant IS. Pavienėse šalyse šis testų rinkinys jau yra išverstas ir pritaikytas kasdieniam kognityvinių funkcijų vertinimui, o preliminarūs rezultatai parodė, jog testai yra pakankamai jautrūs ir patikimi identifikuoti kognityvinių sutrikimų turinčių IS ligonių grupes, tačiau iki šiol nėra aišku, ar testai gali būti tinkami kognityviniams sutrikimams diagnozuoti ligai paūmėjus arba ilgalaikiai IS ligonių kognityvinės būklės stebėsenai.

## **1.2 Darbo aktualumas**

Seniai sutariama, jog IS ligonių KF ištyrimas ligos sunkumui, jos dinamikai bei prognozei vertinti yra labai svarbi kompleksinio neurologinio ištyrimo dalis. Lietuvoje KF tyrimai įprastai netaikomi, nes didžioji KF vertinimo testų dalis yra pakankamai sudėtinga, įvertinimas užima nemažai laiko ir neretai reikalauja specialių žinių ir tam parengtų tyrėjų. Pasaulyje žinomi IS ligonių KF vertinimo testų rinkiniai nėra adaptuoti ir validuoti Lietuvos ligonių pažintinėms funkcijoms tirti. Todėl natūralu, kad ieškoma kuo paprastesnių, tačiau labiau specifinių ir jautresnių IS ligonių KF vertinimo ir stebėjimo būdų. Standartizuotų ir specifiskų KF vertinimo testų įdiegimas į klinikinę praktiką padėtų nustatyti jų pažeidimą IS paūmėjimo metu arba ligai progresuojant, atpažinti naujai atsiradusį kognityvinių funkcijų sutrikimą bei skirti efektyvų ligos paūmėjimo ir(ar) ligos eigą modifikuojantį gydymą.

Tiek Lietuvos, tiek pasaulio mastu, nebuvo atlikta išsamių IS ligonių grupės tyrimų, kuriais būtų galima įvertinti KF būklę paūmėjus ligai, šių funkcijų dinamiką po ligos

paūmėjimo, nustatyti atskirų kognityvinių procesų pokyčių sąsajas su demografinėmis ir klinikinėmis ligonių charakteristikomis.

## **2 GINAMIEJI TEIGINIAI, DARBO TIKSLAS IR UŽDAVINIAI**

### **2.1 Ginamieji teiginiai**

- Išsėtine skleroze sergančių ligonių kognityvinės funkcijos skiriasi ligos paūmėjimo ir remisijos laikotarpiu.
- Išsėtine skleroze sergančių ligonių kognityvinės funkcijos paūmėjimo ir remisijos laikotarpiu yra blogesnės nei sveikų asmenų.
- Išsėtine skleroze sergančių ligonių kognityvinės funkcijos po paūmėjimo pagerėja.
- Tarptautinis trumpasis kognityvinių funkcijų sutrikimo vertinimo rinkinys padeda greitai ir naudingai nustatyti kognityvinių funkcijų pažeidimą ligos paūmėjimo metu.
- Demografiniai ir klinikiniai veiksniai, turintys įtakos išsėtine skleroze sergančių ligonių skirtingų kognityvinių funkcijų dinamikai po paūmėjimo, skiriasi.

### **2.2 Darbo tikslas**

Įvertinti išsėtine skleroze sergančiųjų ligonių kognityvines funkcijas ligai paūmėjus, jų dinamiką po paūmėjimo, naudojant trumpąjį kognityvinių funkcijų vertinimo testų rinkinį (angl. *Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis*, BICAMS) ir kompiuterizuotų testų rinkinį CANTABeclipse 3.0.0 (angl. *Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery*), bei palyginti rezultatus su sergančiųjų išsėtinės sklerozės ligonių remisijos metu ir kontrolinės grupės asmenų duomenimis.

### **2.3 Darbo uždaviniai**

1. Ištirti išsėtine skleroze sergančiųjų ligonių kognityvines funkcijas ligos paūmėjimo laikotarpiu, naudojant trumpąjį kognityvinių funkcijų vertinimo testų

rinkinį ir kompiuterizuotus testus bei palyginti duomenis su išsėtine skleroze sergančiųjų remisijos laikotarpiu duomenimis.

2. Palyginti išsėtine skleroze sergančiųjų ligonių kognityvines funkcijas paūmėjimo ir remisijos laikotarpiais su kontrolinės grupės asmenų duomenimis, naudojant trumpąjį kognityvinių funkcijų vertinimo rinkinį ir kompiuterizuotus testus.
3. Įvertinti išsėtine skleroze sergančiųjų ligonių kognityvinių funkcijų dinamiką per tris mėnesius po ligos paūmėjimo.
4. Nustatyti veiksnius, turinčius įtakos kognityvinių funkcijų pokyčiams po ligos paūmėjimo.
5. Išanalizuoti kompiuterizuotais testais įvertintų kognityvinių funkcijų diagnostinę vertę, esant išsėtinės sklerozės paūmėjimui.

## **2.4 Darbo mokslinis naujumas**

Darbe kompleksiskai pažvelgta į IS sergančius ligonius, gydomus ligai paūmėjus – įvertinta ne tik jų fizinė būklė, bet ir detalios iširtos pažintinės funkcijos paūmėjimo laikotarpiu, įvertinta jų dinamika laikotarpiu po paūmėjimo bei jai įtaką darantys demografiniai, klinikiniai ir imunologiniai veiksniai.

Pasaulyje labai paplitęs tarptautinis trumpasis kognityvinių funkcijų vertinimo testų rinkinys (BICAMS) buvo išverstas į lietuvių kalbą bei pritaikytas kasdieniam trumpam ir prasmingam IS ligonių kognityvinių funkcijų vertinimui. Naudojant lietuvišką BICAMS variantą bei kompiuterizuotus testus pirmą kartą detalios įvertintos IS ligonių KF net tik remisijos, bet ir paūmėjimo metu, įvertintas pažintinių funkcijų pažeidimo sunkumas ligai paūmėjus bei jų pagerėjimas po ligos paūmėjimo. Lietuvoje ir pasaulyje nėra atlikta tokių išsamių tyrimų, analizuojančių IS ligonių kognityvinės būklės pokyčius ligos paūmėjimo laikotarpiu bei jiems įtaką darančius kognityvinius ir nekognityvinius veiksnius.

## **2.5 Darbo originalumas ir praktinė reikšmė**

Trumpasis KF vertinimo testų rinkinys (BICAMS), lyginant su kitais pasaulyje žinomais IS ligonių KF vertinimo testų rinkiniais, yra jautrus ir paprastai atliekamas, tad

lietuviškojo BICAMS varianto įdiegimas į klinikinę praktiką padėtų mūsų šalies neurologams pradėti vertinti IS ligonių pažintines funkcijas ir užtikrinti šių funkcijų nuolatinę stebėseną IS centruose Lietuvos sąlygomis.

Pasaulyje, kartu ir Lietuvoje, BICAMS testai ir kompiuterizuoti testai nebuvo taikyti kognityviniams sutrikimams tirti paūmėjus IS, todėl šiame darbe naudodami minimus testus ištyrėme mūsų šalies ligonių KF bei įrodėme, kad abu testų rinkiniai tinkami naudoti KF tirti paūmėjimo laikotarpiu. Atliekant BICAMS testus, be didesnių laiko sąnaudų būtų galima nustatyti „kognityvinius ligos paūmėjimus“ arba progresuojančią kognityvinę negalią.

Kaip ir buvo minėta, ne tik Lietuvoje, bet ir pasaulyje tokio pobūdžio tyrimas atliktas pirmą kartą, todėl KF pokyčių paūmėjimo laikotarpiu, klinikinių ir imunologinių veiksnių įtakos IS ligonių kognityvinėms funkcijoms bei jų pokyčiams po paūmėjimo analizės rezultatai yra reikšmingi ne tik Lietuvos, bet ir kitų pasaulio šalių mokslininkams ir gydytojams praktikams.

## **3 LITERATŪROS APŽVALGA**

### **3.1 Išsėtinės sklerozės apibrėžimas**

Išsėtinė sklerozė (IS) – tai lėtinė demielinizuojanti ir neurodegeneracinė centrinės nervų sistemos (CNS) liga, kuri pasireiškia recidyvuojančiais ar nuolat progresuojančiais neurologinių sutrikimų simptomais, sukeliančiais negalią. IS dažniau serga jaunesnio amžiaus žmonės – didžiausias sergamumas 20-40 metų amžiaus asmenų. Tai dažniausia CNS liga bei dažniausia (netrauminės) jaunų žmonių negalios priežastis. Išsėtinė skleroze moterys serga 1,5-2 kartus dažniau nei vyrai. Šis santykis dar didesnis (3:1) tarp asmenų, kurie suserga IS jaunesni nei 15 metų arba yra vyresni nei 50 metų [1].

Manoma, kad visame pasaulyje IS serga apie 2,5 milijono gyventojų, o Lietuvoje - apie 3-4 tūkst., tačiau oficialaus, patikimo registro nėra [2]. Ligos paplitimas priklauso nuo geografinės padėties bei etninių ypatumų ir svyruoja nuo 6–20 atvejų 100 000 gyventojų mažo paplitimo regionuose iki 60–200 atvejų 100 000 gyventojų, vidutinio ir didelio paplitimo regionuose [3, 4]. Lietuva priskiriama didelio IS paplitimo regionui: kasmet šalyje užregistruojama po 70–80 naujų IS atvejų [1, 2].

### 3.2 Išsėtinės sklerozės eigos variantai

Dar 1996 m. Lublin ir Reingold pateiktoje IS ligos eigų (arba ligos fenotipų) klasifikacijoje buvo išskirti keturi IS eigos variantai: recidyvuojanti remituojanči IS (RRIS), antrinė progresuojanti IS (APIS), pirminė progresuojanti IS (PPIS) ir progresuojanti recidyvuojanti IS (PRIS). RRIS apibrėžiama IS, kuriai būdingi ūminiai recidyvai (paūmėjimai), pasireiškiantys naujai atsiradusiais arba paūmėjusiais seniau buvusiais neurologiniais simptomais, trunkančiais ilgiau kaip 24 val. Šiai formai būdinga, jog po paūmėjimų seka remisijos epizodai, kai neurologiniai požymiai visiškai išnyksta arba lieka stabilus neurologinis defektas. Remisija laikomas ligos stabilizacijos laikotarpis, trunkantis vieną mėnesį ar ilgiau [1, 5, 6]. Daugumai ligonių – iki 80–87 %, IS prasideda recidyvuojančia remituojančia eiga [1, 7]. Po kelerių ar keliolikos metų nuo susirgimo pradžios 65–85 % recidyvuojančios remituojančios IS atvejų pereina į antrinę progresuojančią IS, kai recidyvai darosi silpnesni ir pamažu išnyksta, o liga nuolat progresuoja. PPIS laikoma IS, kai 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 [6, 8]. Ši IS klasifikacija, besiremianti klinikiniu ligonių stebėjimu, dar 1996 m. buvo sėkmingai įdiegta į klinikinę praktiką ir iki šiol naudojama formuluojant IS diagnozę, įtraukiant ligonius į klinikinius tyrimus, skiriant ligos paūmėjimų gydymą arba ligos eigą modifikuojančius preparatus. Tačiau kuriant IS fenotipų klasifikaciją prieš 20 metų, nebuvo žinomi šios ligos biožymenys, nebuvo taip plačiai prieinamos MRT diagnostinės galimybės, o nuolatiniai ir vis tobulėjantys šios ligos patofiziologiniai tyrimai, naujų diagnostikos metodų įdiegimas paskatino pakartotinai peržiūrėti šios ligos fenotipus ir 2013 m. buvo paskelbta nauja, peržiūrėta IS ligos eigų klasifikacija. Esminiai šios klasifikacijos pasikeitimai – klasifikaciją papildė kliniškai izoliuotas sindromas (KIS) bei buvo pašalinta PRIS forma. Remiantis naująja klasifikacija visos ligos eigos skirstomos į aktyvias arba neaktyvias. Aktyvią ligos formą arba eigą lemia paūmėjimo buvimas ir(arba) naujų T2 židinių arba aktyvių kontrastinę medžiagą kaupiančių židinių atsiradimas per tam tikrą laikotarpį, dažniausiai per vienerius metus (1 lentelė) [9].

1 lentelė. Ligos eigos tipų, kuriems būdingi paūmėjimai, fenotipų apibrėžimas

Kliniškai izoliuotas sindromas	→	Neaktyvi
	↘	Aktyvi *
Recidyvuojanti-remituojanti ligos eiga	→	Neaktyvi
	↘	Aktyvi *
* <b>Aktyvumas</b> – ligos paūmėjimai ir/arba pakitimai MRT tyrime (kontrastą kaupiantys židiniai, nauji/ar padidėję anksčiau buvę T2W židiniai)		

Progresuojančios IS (PPIS ir APIS) atveju, atsižvelgiant į negalios progresavimą ir ligos aktyvumą, išskiriamos keturios subkategorijos. Negalios progresavimas turi būti vertinamas mažiausiai vienerius metus (2 lentelė) [9]. Detaliau suklasifikuoti progresuojančias IS formas, išskiriant ligos aktyvumo ir progresavimo komponentus, privertė klinikinės studijos, kurios tyrė ir aprašė ligonius, sergančius PPIS, patiriančius ligos paūmėjimus artimus neurologinės būklės pablogėjimus, kurių metu taip pat buvo aptinkami aktyvūs kontrastinę medžiagą kaupiantys židiniai galvos smegenų MRT [10, 11].

2 lentelė. Ligos eigos tipų, kuriems būdingas progresavimas, fenotipų apibrėžimas

Pirminė progresuojanti (nuo ligos pradžios progresuojantis negalios kaupimas) ↑ Progresuojanti ligos eiga ↓ Antrinė progresuojanti (progresuojantis negalios kaupimas po recidyvuojančios IS eigos)		Aktyvi *, su negalios progresavimu **
		Aktyvi *, be negalios progresavimo **
		Neaktyvi, bet su negalios progresavimu
		Neaktyvi ir be negalios progresavimo (stabili liga)
* <b>Aktyvumas</b> – ligos paūmėjimai ir (ar) MRT pakitimai (kontrastinę medžiagą		

kaupiantys židiniai, nauji/padidėję anksčiau buvę T2W židiniai)

**\*\* Progresavimas** - vertinamas stebint neurologinę būklę. Negalios progresavimas turi būti stebimas mažiausiai vienerius metus.

Senajoje klasifikacijoje buvo išskirta „gerybinė ligos eiga“, kuri buvo diagnozuojama tais atvejais, kai visos funkcinės sistemos praėjus 15 metų nuo ligos pradžios išlikdavo santykinai nepažeistos [1, 6]. Tačiau naujoje IS klasifikacijoje terminą „gerybinė ligos eiga“ rekomenduojama vartoti tik išimtiniais atvejais arba patariama visai jo nevertoti, kadangi klinikinių tyrimų patirtis parodė, jog neaktyvi ligos eiga bet kuriuo metu, net po ilgo stabilizacijos laikotarpio, gali tapti aktyvi arba gali atsirasti ligos progresavimas [9]. Diskusijos dėl IS eigos tipų klasifikacijos papildymo tebevyksta ir svarstoma 2016 m. į klasifikaciją įtraukti ir radiologiškai izoliuotą sindromą, kuriam būdingi tipiški IS pakitimai galvos smegenų MRT tyrimuose, tačiau ligoniai neturi ligos skundų, o apžiūrint nenustatoma nervų sistemos pažeidimo simptomų [12].

### 3.3 Išsėtinės sklerozės paūmėjimai

**IS paūmėjimu** (ataka arba atkryčiu) laikomas(-i) naujai atsiradęs(-ę) arba sustiprėjęs(-ę) anksčiau buvęs(-ę) neurologinis(-iai) simptomas(-ai), trunkantis(-ys) ilgiau nei 24 val., kuris(-ie) nėra lydymas(-i) karščiavimo, infekcijos ar kt. galimų provokuojančių veiksnių. Iš klinikinės perspektyvos, ligos paūmėjimas - tai pagrindinis ir neatskiriamas recidyvuojančios remituojančios IS diagnostikos kriterijus [13]. Iš visuomeninės perspektyvos, ligos paūmėjimui gydyti reikia didžiulių sveikatos priežiūros išlaidų [14, 15, 16, 17]. IS paūmėjimams skiriama ypač daug dėmesio, nes jų klinikinė išraiška, sunkumas ir dažnis laikomi vieni svarbiausių ligos aktyvumo rodiklių. IS paūmėjimas - tai vienas svarbiausių imunomoduliuojančio gydymo efektyvumo vertinimo kriterijų tiek kasdienėje klinikinėje praktikoje, tiek daugelio randomizuotų klinikinių IS tyrimų. Nors paūmėjimas ir laikomas pagrindiniu RRIS nozologiniu vienetu bei gydymo efektyvumo žymeniu, tačiau jo ryšys su vėlyvais IS rezultatai - ilgalaikė negalia, jos sunkumu, progresavimo greičiu bei kitais rodikliais, iki šiol lieka diskusijos objektu.

Patofiziologiniu požiūriu IS paūmėjimas – tai ūmaus lokalaus autoimuninio proceso CNS sukeltas aksonų ir jų elektrinio laidumo pažeidimas [18, 19]. Manoma, jog pagrindinė aksonų laidumo bloko priežastis – tai mielino netekimas, kuris ir yra pagrindinis pažeidimo taikiny esant ligos paūmėjimui. Įvykus demielinizacijai, nervinė ląstelė apnuoginama, padidėja aksonų elektrinis potencialas bei sutrinka impulsų sklidimas [20]. Tyrimai įrodė, jog lokaliame autoimuniniame procese dalyvauja keletas medžiagų, kurios tiesiogiai veikia nervinių skaidulų demielinizacijos procese. Šioms medžiagoms priklauso prouždegiminiai citokinai (tokie kaip interferonas-  $\gamma$ , naviko nekrozės faktorius-  $\alpha$ ) [21], azoto oksidas [22] ir „neuroelektrinės blokavimo medžiagos“, priklausančios IgG frakcijai [23]. Manoma, jog šios medžiagos tiesiogiai sąveikauja su aksonų jonų kanalais [24] ir mitochondrijomis bei tokiu būdu sutrikdomos jų funkcijos [25] arba užblokuojamas nervinių impulsų perdavimas sinapsiniame neuronų plyšyje [26].

### **3.3.1 Išsėtinės sklerozės paūmėjimų epidemiologija**

Randomizuotų, placebo kontroliuojamų klinikinių studijų, publikuotų 1980-2008 m., duomenimis, metinis IS paūmėjimų dažnis svyruoja nuo 0,27 iki 1,66 paūmėjimo per metus. Tačiau per pastarąjį dešimtmetį nustatomas ilgalaikis ir reikšmingas IS paūmėjimų dažnio nuosmukis, kuris tesiekia vos 0,36 paūmėjimo per metus [27]. Nors IS populiacijoje be imunomoduliuojančio gydymo matoma ryški paūmėjimų dažnio mažėjimo tendencija, visgi labiau tikėtina, jog šį ryškų nuosmukį lėmė pasikeitę įtraukimo į randomizuotus klinikinius tyrimus kriterijai. Neabejojama, jog dėl etinių apribojimų vis didesnė sunkios ligos eigos ligonių dalis neįtraukiama į klinikinius tyrimus, o gydymas ypač agresyviais IS preparatais pradedamas nedelsiant. Todėl IS paūmėjimų dažnio pasikeitimus gali lemti santykinai „lengvesnių“ ir mažiau „aktyvių“ ligonių įtraukimas į tyrimus. Kiti galimi paūmėjimų dažnio mažėjimo veiksniai galėtų būti - Vilo Rodžerso fenomenas, ilgėjanti IS ligonių gyvenimo trukmė ir amžius, ilgėjanti ligos trukmė ir atitinkamai didėjanti RRIS eigos konversija į APIS, kai paūmėjimai tampa retesni arba visai išnyksta [28, 29].



Daugelio studijų tyrėjų įrodoma sezoniškumo įtaka ligos paūmėjimams - didžiausias paūmėjimų pikas nustatomas pavasarį, iš dalies ir vėlyvu žiemos laikotarpiu [30, 31]. Keletas mažesnių studijų aprašo paūmėjimų piką ir pavasarį [32], tačiau jis iš dalies nusitęsia į ankstyvą vasaros periodą [33, 34].

### **3.3.2 Individualūs rizikos ir prognoziniai veiksniai**

Populiariausia hipotezė, iš dalies aprašanti sezoniškumo įtaką ligos paūmėjimams, - tai sezoniškumo, paūmėjimų ir 25-hidroksivitamino D koncentracijos ryšys [35, 36, 37, 38]. Klinikinės studijos įrodė, kad vitamino D koncentracijos padidėjimas 10 nmol/l patikimai sumažina paūmėjimų išsivystymo riziką 9 % suaugusiųjų [39] ir net 34 % vaikų [40]. Panaši įtaka vitamino D aprašytas ir naujiems T2W židiniams galvos smegenų MRT tyrimuose: padidėjus vitamino D koncentracijai 10 nmol/l, naujų T2W židinių atsiradimo rizika sumažėja 15 %, o kontrastą kaupiančių židinių – 32 % [41]. Tarptautinės daugiacentrės klinikinės studijos pasiūlyta slenkstinė vitamino D koncentracijos vertė - 50 nmol/l. Įrodyta, jog tai kritinė reikšmė, kurią viršijus reikšmingai mažėja paūmėjimų išsivystymo bei naujų, aktyvių židinių galvos smegenų MRT atsiradimo rizika, o priešingai, vitamino D koncentracijos sumažėjimas žemiau 50 nmol/l ribos siejama su didesne negalios progresavimo rizika per ateinančius ketverius metus [42]. Todėl vitamino D koncentracijos sumažėjimas laikomas svarbiu IS paūmėjimų išsivystymo rizikos veiksniu, o šios rizikos mažinimui daugelis tyrėjų rekomenduoja vartoti vitamino D papildus [43, 44]. Šią vitamino D koncentracijos kraujyje papildymo hipotezę, pagrindė ir keturi dvigubai akli eksperimentiniai klinikiniai tyrimai - PreVANZ, VIDAMS, SOLAR ir D-Lay-MS. Į juos buvo įtraukti ir ištirti ligoniai, sergantys KIS arba kliniškai patvirtinta IS, nustatyta optimali (50 nmol/l) vitamino D koncentracija kraujyje, kurią viršijant efektyviai sumažinama paūmėjimų išsivystymo rizika [45, 46].

Kiti įrodyti ligos paūmėjimų išsivystymo rizikos veiksniai - lytis, vyresnis ligonių amžius, ilgesnė ligos trukmė, etniškumas ir t. t. Moteriškoji lytis esant KIS siejama su padidėjusia antrojo ligos paūmėjimo arba kliniškai patvirtintos IS išsivystymo rizika [47, 48, 49]. Tyrimais įrodyta, jog paūmėjimų dažnis retėja su

laiku, t. y. didėjant ligonio amžiui bei ilgėjant ligos trukmei paūmėjimai tampa retesni [18, 47, 49, 50, 51, 53]. Studijos, įvertinusios tiesioginę šių dviejų kolinearių veiksnių (amžiaus ir ligos trukmės) įtaką ligos paūmėjimams, duomenys atskleidė, kad vis dėlto ilgesnė ligos trukmė yra labiau siejama su paūmėjimų išsivystymo rizika, nei vyresnis ligonio amžius [47]. Taip pat įrodyta, kad vertinant paūmėjimų dažnį, svarbi ir sąveika tarp lyties ir laiko efekto - paūmėjimai labiau retėja vyresnio amžiaus moterims. Priklausymas kitai nei baltajai etniškumo grupei, taip pat siejamas su reliatyviai didėjančia paūmėjimų išsivystymo rizika esant KIS ir RRIS [50, 51].

Ilgalaikės klinikinės studijos, tiriančios IS paūmėjimų dažnį, parodė, kad IS ligos paūmėjimų skaičius iki įtraukimo į klinikinę studiją ir dalyvaujant studijoje yra panašūs [53]. Šie rezultatai leido manyti, kad paūmėjimų dažnis, jų sunkumas yra iš dalies individualūs kiekvienam ligoniui ir galbūt genetiškai nulemti, tačiau tikslios genetinės determinantės, galinčios turėti įtakos paūmėjimų dažniui, iki šiol nenustatytos. Pagrindinis audinių suderinamumo kompleksas - žmogaus leukocitų antigenas HLA-DRB1\*1501 alelis, susijęs su didele rizika susirgti IS, greičiausiai turi įtakos ir KIS išsivystymui į kliniškai tikrąją IS [54]. Mowry su bendraautoriais, siekdami įvertinti IS jautrumo genus, galinčius lemti paūmėjimų stereotipiškumą, didinti antro paūmėjimo išsivystymo riziką bei individualų pasveikimą po paūmėjimo, ištyrė 503 IS ligonius, susirgusius IS, vienerių metų laikotarpiu. Iširta septyniolika IS jautrumo genų. Nustatyta, kad MPHOSPH9 polimorfizmas buvo susijęs su kliniškai sunkesniais paūmėjimais, RGS1 ir TNFRSF1A – su lengvesniais, o CD6 - su prastesniu pasveikimu po paūmėjimo. Tiriamieji, kurie buvo HLA-DRB1(-), turintys EVI5 polimorfizmą, buvo susiję su lengvesniais paūmėjimais, o HLA-DRB1(+) EVI5 – su sunkesniais paūmėjimais ir prastesniu pasveikimu. IL7R, TNFRSF1A ir GPC5 polimorfizmai prognozavo paūmėjimą per artimiausius metus [55]. Tačiau yra studijų, prieštaraujančių genetinei predispozicijai [56, 57, 58] arba įrodančių polinkį susirgti IS ankstyvame amžiuje, tačiau įtakos ligos eigai arba paūmėjimo sunkumui neįrodo [59, 60, 61, 62].

Nustatyta nemažai ir modifikuojamųjų rizikos veiksnių, lemiančių IS paūmėjimų dažnį ar sunkumą. Didelės apimties kohortinis tyrimas nustatė teigiamą ryšį tarp rūkymo ir paūmėjimų dažnio. Įrodyta, jog sergantiems RRIS arba KIS bei rūkantiems ligoniams nustatomas didesnis metinis paūmėjimų dažnis bei T2W židinių skaičius galvos smegenų MRT nei nerūkantiems [41]. Taip pat įrodyta, jog rūkantys asmenys, kuriems diagnozuotas KIS, turi didesnę riziką patirtį pakartotiną ligos paūmėjimą bei išsivystyti kliniškai patvirtintai IS [51]. Visgi randama studijų, kurios neįrodo teigiamo ryšio tarp paūmėjimų dažnio ir rūkymo arba nikotino koncentracijos kraujyje [63], tačiau įrodyta teigiama priklausomybė tarp rūkymo ir negalios progresavimo laipsnio [63]. Kitas potencialus IS paūmėjimų modifikuojamas rizikos veiksnys yra stresas. Keturiolikos studijų metaanalizė aprašo teigiamą ryšį tarp netrauminio stresinio įvykio gyvenime ir padidėjusio metinio paūmėjimų dažnio [65], tačiau ryšio tarp patirtos fizinės traumos ir paūmėjimų dažnio nerandama [66]. Dauguma studijų, analizavusių paūmėjimų dažnį tiems ligoniams, kurie paskiepyti nuo gripo (kartu ir H1N1 potipis), hepatito B, stabligės, ryšio tarp paūmėjimų dažnio ir skiepus nenustatė [67, 68, 69, 70], o gyvų susilpnintų vakcinų įtakai paūmėjimams įvertinti reikalingos papildomos klinikinės studijos [71]. Visų studijų įrodoma bei sutariama, kad epizodinės infekcijos provokuoja ligos paūmėjimus, todėl jos yra siejamos su padidėjusia paūmėjimų rizika [72, 73, 74, 75, 76, 77]. Nėštumo įtaka paūmėjimams buvo iširta ir žinoma jau 1959 m. - pirmą kartą aprašyta Millari'o ir jo kolegų [78]. Vėliau kiti tyrimai patvirtino bei aprašė sumažėjusią paūmėjimų riziką nėštumo metu ir ypač trečiajame nėštumo trimestre, tačiau santykinai mažesnę paūmėjimų riziką šiuo laikotarpiu nusveria didėjanti rizika laikotarpiu po gimdymo [80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87]. Keletas studijų įrodė teigiamą žindymo įtaką ligos paūmėjimų dažniui, tačiau šios studijos yra negalutinės ir reikalauja papildomų tyrimų [81, 87, 88, 89, 90]. Moterys, patiriančios dirbtinio apvaisinimo procedūrą, taip pat turi padidėjusią paūmėjimo išsivystymo riziką. Manoma, jog rizika galbūt didėja dėl hormoninės stimuliacijos bei gonadotropinų sekrecijos prieš apvaisinimą [91, 92, 93, 94].

### 3.3.3 Paūmėjimų fenotipas

IS yra heterogeninė liga, pasireiškianti labai įvairiais simptomais. Kiekvienam ligoniui būdingi skirtingi ir individualūs ligos paūmėjimų simptomai bei skirtingi ligos eigos variantai. Visgi dažniausiai ligos paūmėjimai reiškiasi regos nervo, smegenų kamieno ir pusrutulių, smegenėlių bei kaklinės nugaros smegenų dalies pažeidimo simptomais [95, 96, 97, 98, 99, 100, 101]. 2014 m. Kalincik su bendraautoriais publikavo tarptautinės daugiacentrės studijos, kuri įvertino IS paūmėjimų pasikartojančių fenotipų riziką ir demografinių bei klinikinių rodiklių įtaką šiems fenotipams, duomenis. Į studiją buvo įtraukta 14 969 ligoniai, išanalizuoti 49 279 paūmėjimai. Dažniausi pirmųjų ligos paūmėjimų klinikiniai simptomai buvo: regos nervų pažeidimo simptomai – 27 % atvejų, piramidiniai simptomai – 22 % atvejų, sensoriniai – 46 % atvejų, smegenėlių – 7 % atvejų, smegenų kamieno – 20 % atvejų, dubens organų funkcijos sutrikimai – 3 % atvejų ir kognityviniai simptomai – 1,4 % atvejų [102]. Vaikų klinikinė studija, ištyrusi 105 IS susirgusius vaikus ir išanalizavusi jų pirminius simptomus, nustatė, kad vaikams dažniau pasitaiko nugaros smegenų pažeidimo simptomų – net 36 % atvejų, o smegenų kamieno ir smegenėlių pažeidimo simptomų nustatoma net 51 % atvejų. Regos nervų pažeidimo simptomų dažnumas vaikų amžiuje yra panašus kaip ir suaugusiųjų: nustatoma iki 25 % atvejų, tačiau pusrutulių pažeidimo simptomai vaikams yra daug retesni ir aptinkami tik 9 % atvejų [103]. Verta pažymėti, kad klinikiniam paūmėjimų fenotipui, jo santykiniam pasiskirstymui būdingas „laiko efektas“ – paūmėjimų klinikiniai simptomai keičiasi vyresniame ligonių amžiuje bei ligai progresuojant. Regos nervų pažeidimo, sensorinių ir smegenų kamieno pažeidimo simptomų vyresniame amžiuje bei ligai progresuojant mažėja, o paūmėjimų, pasireiškiančių motoriniais (ypač apatinių galūnių), sfinkterių ir smegenėlių pažeidimo simptomais vyresniame amžiuje bei vėlesnėse ligos stadijose vis daugėja [102, 103]. Be to, pastebėta, kad jauniems IS ligoniams dažniau nustatomi kliniškai sunkūs ligos paūmėjimai [104, 105].

Be „laiko efekto“, IS paūmėjimų fenotipinei įvairovei įtakos turi ir lytis. Įrodyta, kad moterims, sergančioms IS, dažniau įvyksta paūmėjimai, pasireiškiantys regos nervų ir sensoriniais pažeidimo simptomais, o vyrai, sergantys IS, dažniau patiria paūmėjimus,

pasireiškiančius motoriniais, smegenų kamieno ir smegenėlių pažeidimo simptomais [102].

Pastebėta, jog IS ligoniai linkę patirti paūmėjimus, kurie fenotipiškai yra panašūs į prieš tai buvusius ligos paūmėjimus [101, 107, 108]. Manoma, jog šį kliniškai panašių paūmėjimų pasikartojimą lemia individualūs struktūriniai CNS pažeidimo modeliai. Įrodyta, kad nauji demielinizacijos židiniai dažniausiai lokalizuojasi prieš tai buvusių židinių bei remielinizuotų zonų vietose [109, 110]. Manoma, jog šiai „pasikartojančių pažeidimo plotų“ predispozicijai turi įtakos tokie poligeniniai veiksniai kaip IS jautrumo faktoriai ir genai [111], nervinio augimo faktoriai [112], imunoreaktyvios CD4 T-ląstelės [113]. Šie veiksniai dalyvauja reguliuojant kitų imuninių ląstelių atsaką ir autoimuninius procesus.

### **3.3.4 Paūmėjimų ryšys su židininiais MRT pakitimais**

Didžioji dalis naujų ir (ar) aktyvių demielinizuojančių židinių galvos smegenų MRT tyrimuose būna susiję su naujai atsiradusiais neurologiniais simptomais, tačiau dar prieš 20 metų atlikta Wiebe su bendraautoriais studija parodė, kad dalis naujų ir (ar) aktyvių židinių galvos smegenų MRT tyrimuose klinikinių simptomų nesukelia. Į studiją buvo įtraukti 29 vidutinę negalią turintys IS ligoniai, kuriems galvos ir nugaros smegenų MRT tyrimai buvo atlikti mažiausiai tris kartus per 13-ą savaitę, o įtariant ligos paūmėjimą buvo atliekami papildomi neurovizualiniai tyrimai. Tyrimo duomenys parodė, jog nauji ir kontrastinę medžiagą kaupiantys židiniai MRT, sietini su ligos paūmėjimu, buvo matomi 26 ligoniams, tačiau net 37 % atvejų aktyvūs demielinizuojantys pakitimai nustatyti, nesant naujų klinikinių ligos simptomų. MRT tyrimo jautrumas sergant IS įvertintas 93 %, o specifiškumas – 63 % [114]. Kitos studijos, vertinančios ligos paūmėjimų ir pakitimų galvos smegenų MRT tyrimuose ryšius, nustatė, kad židinių, kaupiančių kontrastinę medžiagą, apimtis MRT vaizduose buvo gerokai didesnė ligonių, kuriems buvo diagnozuoti ligos paūmėjimai, nei tų ligonių, kurių MRT tyrimai rodė tik subklinikinį aktyvumą [115, 116].

Manoma, jog tokie pakitimai galvos smegenų MRT kaip demielinizuojančių židinių lokalizacija, dydis, laikas nuo demielinizacijos proceso pradžios, mielino

praradimo apimtis, gali turėti įtakos ir paūmėjimų fenotipinei išraiškai, jų įvairovei bei lemti paūmėjimų sunkumą [116, 117, 118].

Klinikiniai tyrimai, nagrinėjantys bendro MRT židinių tūrio įtaką ligonio negaliai, vertinamai EDSS balais, pateikia skirtingas išvadas. Vieni tyrimai teigia, kad MRT židinių tūris neturi tiesioginės įtakos ligonio EDSS būklei, tačiau kiti tyrimai rodo, kad toks ryšys yra neabejotinas. Židinių įtaka ligonio negaliai grindžiama tuo, jog patologinis procesas yra agresyvesnis, daugiau netenkama aksonų, todėl didėja EDSS ir progresuoja negalia. Jei židinių yra mažai, procesas mažiau agresyvus ir negalia ne tokia sunki. Nustatyta koreliacija tarp IS židinių kiekio ir ligos pradžios, trukmės, eigos, EDSS, paūmėjimų dažnio, esamų simptomų ir gadolinio kontrastinės medžiagos kaupimo [119, 120, 121].

### **3.3.5 Paūmėjimų prognozė**

Yra nemažai studijų, analizuojančių IS paūmėjimų įtaką ligos atokiems rezultatams, tokiems kaip liekamoji negalia, jos progresavimas, RR ligos eigos konversija į AP eigą, tačiau moksliniai duomenys, susiję su negalios progresavimu, ligos eiga ir jos konversija, yra labai priešaringi. Jei vienos studijos įrodo neigiamą paūmėjimų įtaką neurologinės negalios progresavimui, ligos konversijai, tuomet kitos studijos ryšių tarp paūmėjimų ir negalios progresavimo, ligos konversijos neranda [118, 122, 123]. Tačiau visos studijos įrodo, jog dažniausiai po IS paūmėjimo visiško pasveikimo nebūna - lieka pastovus dalinis neurologinis deficitas 42-49 % atvejų vidutiniškai padidinantys EDSS skalę 0,5 balo ir 28-33 % atvejų - 1,0 balu [124, 125]. Įrodyta, jog labiausiai EDSS balo didėjimas koreliuoja su paūmėjimų dažniu, vertinamu per pirmuosius 2-5 metus nuo IS pirmųjų simptomų pasireiškimo [126, 127, 128, 130], o po 5 metų paūmėjimų dažnio įtaka ligonio EDSS būklei labia sumažėja [130].

Pastebėta, jog ilgalaikiai negaliai įtakos turi net tik paūmėjimų skaičius, bet ir paūmėjimų fenotipas. Daugelis studijų įrodė, kad pirmieji ligos paūmėjimai, pasireiškiantys motoriniais [131, 132, 133] arba dubens organų funkcijos pažeidimo simptomais [131, 132, 133, 135, 136, 137], gali lemti blogesnes ligos baigtis. Pirmieji IS paūmėjimai, pasireiškiantys smegenėlių ir smegenų kamieno pažeidimo simptomais, taip

pat susiję su didesne negalios progresavimo tikimybe, nors kitų tyrimų rezultatai šiuo klausimu yra prieštaringi ir negali būti vienareikšmiškai vertinami [138]. Priešingai, regos nervų pažeidimu bei jutimų simptomais, o kartais ir smegenų kamieno pažeidimo simptomais pasireiškiantys paūmėjimai siejami su visišku pasveikimu bei sąlyginai palankesnėmis ligos išeitimis [101, 133, 137, 138, 139].

Moteriškoji lytis siejama su didesniu IS paūmėjimų skaičiumi, tačiau vyriškoji lytis prognozuoja blogesnes ilgalaikės negalios baigtis [128, 129, 135, 136]. Manoma, jog šį paradoksalų reiškinį lemia skirtingi vyrų ir moterų paūmėjimo fenotipai: IS sergantiems vyrams būdingesni paūmėjimai, pasireiškiantys motoriniais, smegenėlių ir smegenų kamieno pažeidimo simptomais, kurie prognozuoja blogesnę ligos baigtį – būdingas dalinis simptomų regresavimas bei aukštesnis EDSS balas po paūmėjimo. Moterims būdingesni paūmėjimai, pasireiškiantys regos nervų pažeidimo ir sensoriniais simptomais, kurie yra linkę visiškai regresuoti [102].

Daug tyrimų įrodo, kad dalinis pasveikimas po IS paūmėjimo yra siejamas su vyriškąja lytimi, vyresniu ligonių amžiumi, progresuojančiomis IS formomis bei sunkesniais ligos paūmėjimais [51, 103, 104, 127, 137].

### **3.4 Kognityvinė negalia sergant išsėtine skleroze**

Neabejojama, jog sergant IS fizinės negalios simptomai, tokie kaip paralyžiai, koordinacijos sutrikimai, eisenos ir dubens organų funkcijos sutrikimai, yra labai svarbūs, tačiau neretai pamirštama, kad pačiam ligoniui ne mažiau svarbi yra ir kognityvinė negalia. [140]. Dar 1872 metais J. M. Charcot aprašė ligonius, sergančius „daugiažidinine skleroze“, ir pastebėjo, kad dažnai šių ligonių „stipriai susilpnėja atmintis, lėtai formuojasi jų suvokimas, o intelektualiniai ir emociniai gebėjimai yra labai sumažėję“ [141]. Nepaisant šių įžvalgų kognityviniai sutrikimai dar ilgą laiką buvo neatpažįstami ir neigiami. Manoma, jog pagrindinė nepakankamo kognityvinės negalios vertinimo priežastis buvo ta, jog IS buvo laikoma liga, kuriai būdingas izoliuotas galvos smegenų baltosios medžiagos pažeidimas, ir tik per pastaruosius dešimtmečius IS patologinės anatomicinės studijos įrodė, kad greta baltosios medžiagos pažeidimo pataloginis procesas vyksta ir pilkojoje galvos smegenų medžiagoje. Neurovizualinių

tyrimų įdiegimas leido dar labiau įvertinti žievinius ir požievinius šios ligos pažeidimo mechanizmus bei nustatyti, jog kognityvinių funkcijų sutrikimai iš esmės ir atsiranda dėl žievinių ir požievinių laidų ir jungčių pažeidimo [140, 142]. Tad šiais laikais jau sutariama, kad kognityvinė negalia yra labai dažna sergant IS, o jos simptomai linkę pagilinti fizinę ligos negalią bei pabloginti gyvenimo kokybę. Daugelis studijų įrodė, jog naujai atsiradę kognityvinių funkcijų sutrikimai sergant IS siejami su nedarbingumu ir socialine izoliacija [146, 147]. 2010 m. Morrow su bendraautoriais nustatė, jog Kalifornijos žodžių išmokimo testo (angl. *California Verbal Learning Test II ed, CVLT-II*), vertinančio žodinį išmokimą ir atmintį, rezultato sumažėjimas 2,0 balais ir skaičių simbolių modalumo testo (angl. *Symbol Digit Modalities Test, SDMT*), vertinančio informacijos apdorojimo greitį ir efektyvumą, rezultato sumažėjimas 4,0 balais siejami su darbingumo netekimu [148]. Tyrimų duomenys įrodo, kad ankstyvas kognityvinių sutrikimų nustatymas gali turėti didžiulę įtaką paciento darbingumui, socialiniams santykiams ir apskritai gyvenimo kokybei, todėl neuropsichologinio pažeidimo diagnostikai, jo prevencijai skiriama vis daugiau dėmesio [143, 144, 145].

Daugelis aprašomųjų IS tyrimų, vertinusių kognityvinių sutrikimų paplitimą dar iki imunomoduliuojančio gydymo eros, nurodo, jog kognityviniai sutrikimai nustatomi 40–70 % ligonių [146, 147]. KF sutrikimo simptomų atsiranda bei šie simptomai tampa ryškesni sunkėjant fizinei negaliai, nors tiesioginės priklausomybės tarp fizinės negalios ir KF blogėjimo daugelis tyrėjų neranda. Neretai šis pažeidimas nustatomas jau pačioje ligos pradžioje – tik diagnozavus IS, KF pažeidimas nustatomas net 26–41 % ligonių [149, 150, 151]. Kognityvinių simptomų remisija yra labai reta, o jų progresavimas esant stabiliai fizinei negaliai rodo progresuojančią ligos eigą [9, 149, 150, 151, 152].

### **3.5 Kognityvinių funkcijų sutrikimo rizikos veiksniai sergant išsėtine skleroze**

Išsėtine skleroze sergantiems ligoniams būdingas įvairaus stiprumo KF sutrikimas. Nedaug žinoma apie natūralią šio sutrikimo eigą, todėl vis labiau domimasi jo išsivystymo rizikos veiksniais bei prevencijos priemonėmis [153]. Kaip ir daugelio kitų neurodegeneracinių ligų atveju, vienas iš pagrindinių kognityvinių funkcijų sutrikimo rizikos veiksnių yra amžius. Tyrimai parodė, jog vyresnis amžius koreliuoja su IS ligonių



KF sutrikimu, nors panašus šių funkcijų silpnėjimas aprašomas ir sveikiems asmenims [147, 154].

Įrodyta, jog vyriškosios lyties IS ligoniai kognityvinius testus atlieka prasčiau nei moteriškosios lyties [155, 156], tačiau tai labiau sietina su ilgesne vyrų ligos trukme, aukštesniu EDSS balu, žemesniu išsilavinimu bei dažniau nustatomu apolipoproteino E geno epsilon4 aleliu [156]. Tiriant KF pažeidimo sunkumą skirtingose etninėse grupėse, viena JAV etniškumo studija nustatė dažnesnį ir stipresnį pažeidimą juodaodžių, nei baltosios rasės žmonėms. Tačiau neneigiama, jog rezultatų skirtumams galbūt turi įtakos žemesnis juodosios rasės asmenų išsilavinimas bei socialinis ekonominis statusas [157].

Kaip galimi kognityvinių funkcijų sutrikimo genetiniai veiksniai buvo įvardyti apolipoproteino E geno ε4 alelis (APOE), žmogaus leukocitų antigenas (HLA)-DR15 ir įvairūs smegenų neurotrofiniai faktoriai. ApoE genas, koduojantis glikoproteiną ApoE, yra reikšmingas Alzheimerio ligos genetinis rizikos veiksnys [158], todėl buvo plačiai tiriamas kaip galimas genetinis veiksnys, sudarantis sąlygas išsivystyti kognityvinių funkcijų sutrikimui sergant IS. Tačiau APOE vaidmenį vertinančių studijų duomenys yra gana prieštaringi. Vienos pirmųjų studijų parodė, jog išsėtine skleroze sergantys apoE ε4 alelio nešiotojai turi padidėjusią smegenų atrofijos [157, 159, 160, 161, 162, 163, 164] bei kognityvinių sutrikimų išsivystymo riziką [165], tačiau naujausios studijos šią hipotezę paneigė [166, 167, 168]. HLA-DR15 haplotipas yra svarbus IS išsivystymo veiksnys, tačiau patikimų duomenų, įrodančių, jog HLA-DR15 gali sudaryti sąlygas kognityvinių funkcijų sutrikimams išsivystyti, nėra [169].

Kognityviniai sutrikimai sergant IS palyginti retai nustatomi esant ankstyvoms ligos stadijoms, o remiantis turimais duomenimis manoma, kad šis sutrikimas didėja progresuojant negaliai bei ilgiau sergant. Tačiau, nepaisant didėjančios kognityvinės negalios išsivystymo rizikos pažengusiose ligos stadijose, daliai ligonių KF išlieka nepažeistos iki paskutinių ligos stadijų [170]. Manoma, jog pažintinių funkcijų išsaugojimą užtikrina vadinamasis kognityvinis rezervas. Kognityvinio rezervo sąvoką apibūdina individualios neuronų skaičiaus, dendritų tankio bei įvairių neuroninių faktorių variacijos, leidžiančios „prisitaikyti bei kompensuoti“ kognityvinį deficitą sergant įvairiomis neurodegeneracinėmis ligomis [171]. Kaip parodė Alzheimerio ligos studijos,

kognityvinę rezervą lemia kompleksas paveldimų (asmeninis intelekto lygis) ir aplinkos veiksnių sąveika, kuri padeda asmenims, turintiems didesnę rezervą, kurią laiką kompensuoti besivystančią smegenų atrofiją ir kognityvinį deficitą [172, 173, 174].

Kognityvinio rezervo hipotezę patvirtino ir IS sergančių ligonių tyrimai [174, 175, 176, 177]. Sumowski nustatė, jog didesnis kognityvinis rezervas, išmatuotas ilgesne mokymosi trukme ir aukštesniais mokymosi balais, per 5 metų laikotarpį apsaugojo nuo kognityvinių sutrikimų progresavimo sergant IS [178]. Tačiau Benedict su bendraautorais įrodė, kad didesnis kognityvinis rezervas, įvertintas mokymosi trukme, užimtumo veikla ir ligonio IQ, nepriklausomai nuo smegenų atrofijos laipsnio ir demografinių charakteristikų prognozuoja geresnę neuropsichologinių testų atlikimą tik esant pradinėms ligos stadijoms [179]. Per 1,5–2 metų stebėjimo laikotarpį buvo nustatytas nereikšmingas KF pablogėjimas, kurį iš dalies kompensavo kognityvinis rezervas [179, 180].

Viena naujausių IS stebėjimo studijų įvertino kognityvinio rezervo įtaką informacijos apdorojimo greičiui, vertintam SDMT (angl. *Symbol Digit Modalities Test*) ir PASAT (angl. *Paced Auditory Serial Addition Test*) testais, ir atminčiai, vertintai atrenkamuoju priminimo (angl. *Selective Reminding Test*) ir daliniu atgaminimo (angl. *Spatial Recall Test*) testais. Tyrėjai įrodė, jog aukštesnio IQ tiriamiesiems būdingas mažesnis minėtų testų rezultatų mažėjimas per 4,5 metų [181].

### **3.6 Kognityvinių funkcijų sutrikimo ryšys su MRT tyrimo pokyčiais**

Literatūroje aprašomas glaudus ryšys tarp KF pažeidimo ir galvos smegenų MRT matomos patologijos. Nemažai tyrimų įrodo, kad kognityvinis sutrikimas koreliuoja su bendru T2W židinių skaičiumi ir tūriu, bendru smegenų tūriu, didžiosios smegenų jungties (*corpus callosum*) dydžiu ir trečio skilvelio plotu, vertinamu galvos smegenų MRT [182, 183]. T2W židinių tūrio įtaka kognityvinių funkcijų sutrikimui diskutuotina: vienos studijos, tirdamos nedidelį skaičių ligonių, rado ryšius su vykdomųjų funkcijų, atminties ir psichomotorinių funkcijų pažeidimu, o kitos studijos reikšmingos koreliacijos tarp T2W židinių tūrio ir visų KF testų rezultatų negavo [170, 184, 185, 186,

187, 188]. Tad manoma, kad židinių skaičius, matyt, ir turi įtakos KF sutrikimui, tačiau svarbesnis veiksnys, lemiantis šiuos sutrikimus, yra židinių lokalizacija. Didesnę įtaką kognityviniams sutrikimams išsivystyti turi židinių lokalizacija smilkininėse ir kaktinėse skiltyse, nes žodinės atminties testams atlikti reikalingas šių skilčių aktyvavimas, o dėmesio testams – kaktinių ir momeninių skilčių. Periventrikulinės lokalizacijos židiniai yra susiję su psichomotorinių reakcijų sulėtėjimu, o židiniai pakaušinėse skiltyse kognityvinių testų rezultatus veikia mažiausiai.

Visgi dauguma studijų įrodo, kad kognityvinės disfunkcijos išsivystymo, jos sunkumo svarbesnis veiksnys yra smegenų atrofijos laipsnis nei židinių skaičius [189, 190, 191, 192]. Žinoma, jog sergant IS, atrofiniai pokyčiai vystosi įvairiose smegenų dalyse: žievėje, didžiojoje smegenų jungtyje, skilveliuose, smegenų kamiene, smegenėlėse, regos nerve ir nugaros smegenyse, o ankstyvas procesas prasideda jau pačioje ligos pradžioje ir aptinkamas net KIS atveju. Sergantiesiems IS nustatytas reikšmingas teigiamas ryšys tarp KF sutrikimo ir smegenų atrofijos laipsnio. Mažėjantis smegenų parenchimos tūris po dviejų metų reikšmingai prognozuoja KF blogėjimą ir rodo stiprų ryšį tarp KF sutrikimo ir smegenų parenchimos netekimo ankstyvose ligos stadijose. Taip pat su KF sutrikimu stipriai koreliuoja ir požievinė atrofija, išmatuota vertinant bikaudalinį santykį [193] bei gumburo tūris. Sergant IS gumburo tūris yra 15–20 % mažesnis nei sveikų asmenų, jo apimties mažėjimas stipriai koreliuoja su KF sutrikimo išsivystymu, o koreliacija su fizine negalia yra labai menka [194].

Įrodyta, kad IS ligoniams atrofiniai pokyčiai vystosi ne tik baltojoje, bet ir pilkojoje smegenų medžiagoje, o žievės pilkosios medžiagos pažeidimas jau nuo ankstyvų ligos stadijų gali sukelti kognityvinius sutrikimus, nes žievės atrofija labai stipriai koreliuoja su blogesniais žodinių testų, dėmesio koncentracijos ir verbalinio sklandumo testų rezultatais [195, 196].

### **3.7 Išsėtinės sklerozės ligonių kognityvinių funkcijų pažeidimo profilis**

Išsėtinė skleroze sergančių ligonių kognityvinės funkcijos pažeidimo profilis, jos stiprumas gali labai varijuoti, tačiau KF pažeidimo įvairovę galima palyginti su požievinė demencijų, sergant kitomis lėtinėmis ligomis, sutrikimo neuropsichologiniu

pobūdžiu. Pastebėta, kad sergant IS dažniausiai nukenčia išmokimas, dėmesys ir informacijos apdorojimo greitis. Taip pat neretai nustatomas ir regimosios atminties, vykdomųjų funkcijų bei ilgalaikės atminties sutrikimas. Vertinant KF sutrikimo profilį nurodoma, kad maždaug 20–30 % IS sergančių ligonių sutrinka ilgalaikė atmintis, 20–25 % – dėmesys, koncentracija ir informacijos apdorojimo greitis, 20–22 % – žodinis sklandumas, 13–20 % – vykdomosios funkcijos, 12–20 % – regimasis suvokimas, 8–10 % – kalba ir semantinė atmintis. Tačiau demencija ir kalbos sutrikimas, įskaitant kalbos laisvumą, pakartojimą ir supratimą, nebūdingi arba ypatingai reti sergant IS. Taip pat daugelis studijų nustatė, jog sergant IS išlieka nepažeistos ir intelektinės funkcijos, nors pavieniai tyrėjai nustatė lengvą, bet reikšmingą intelektinių funkcijų pažeidimą [118, 197].

**Ilgalaikė atmintis** – tai gebėjimas įsiminti gautą informaciją, išlaikyti bei atgaminti ją vėlesniu laikotarpiu. Ilgalaikė atmintis yra viena labiausiai ir dažniausiai pažeidžiamų kognityvinių sričių sergant IS, tačiau pažeidimo dažnį įvairūs tyrimai nurodo gana skirtingai. Vidutiniškai ilgalaikės atminties pažeidimas nustatomas nuo 40 iki 65 % sergančių IS ligonių, iš kurių 20–30 % diagnozuojamas sunkus pažeidimas [198, 199]. Pirmosios studijos, tyrusios atminties pažeidimo patofiziologiją, teigė, kad pagrindinė ilgalaikės atminties pažeidimo priežastis yra informacijos atgaminimas [200, 201], tačiau vėlesni darbai įrodė, jog pagrindinė priežastis yra nepakankamas pradinis išmokimas. Sergantiems IS asmenims reikalingas daugkartinis informacijos kartojimas, tuomet pasiekiamas reikalingas informacijos išlaikymo lygis, o esant poreikiui informacija atgaminama taip pat efektyviai, kaip ir sveikų asmenų [202, 203]. Prastesnius informacijos išmokimo procesus veikia kiti pažeisti kognityviniai procesai – tai sprendimo priėmimų ir informacijos apdorojimo greičio sutrikimai, padidėjęs jautrumas trikdžiams, vykdomųjų funkcijų pažeidimas, suvokimo deficitas ir kt. [202, 203, 204].

**Informacijos apdorojimo greičio ir efektyvumo** sutrikimas dažniausiai nustatomas kartu su ilgalaikės bei darbinės atminties sutrikimais. Kartu su atminties pažeidimu, tai yra vienas dažniausiai pažeidžiamų kognityvinių domenų sergant IS. Informacijos apdorojimo greitis nukenčia vidutiniškai pusei IS ligonių [205]. Efektyviam informacijos apdorojimo procesui užtikrinti reikalinga darbinė atmintis, atsakinga už

trumpalaikį informacijos išlaikymą ir valdymą, bei informacijos apdorojimo greitis. Informacijos apdorojimo greitis įprastai nustatomas atliekant skaičių simbolių modalumo testą (angl. *Symbol Digit Modalities Test*, SDMT) ir (arba) diktuojamąjį žodinių skaičių sudėties testą (angl. *Paced Auditory Serial Addition Test*, PASAT). Šiuos testus rekomenduojama naudoti ne tik diagnozuojant informacijos apdorojimo greitį, bet ir vertinant kognityvinių procesų dinamiką atliekant ilgalaikius IS stebėjimo tyrimus [205, 206].

Sergant IS pažeisti darbinės atminties ir informacijos apdorojimo greičio procesai daro įtaką vienas kitam: kuo labiau sutrinka darbinė atmintis, tuo labiau ryškėja ir informacijos apdorojimo greičio pažeidimas. Nors darbinės atminties pažeidimas nustatomas esant pakankamai ankstyvai ligos stadijai, tačiau naujausios didelės apimties studijos parodė, kad sergantiems IS ligoniams reikšmingai dažniau nustatomas informacijos apdorojimo greičio nei darbinės atminties pažeidimas, ypač tiems, kurie serga APIS [205, 206, 207].

**Vykdomosios funkcijos** – tai grupė aukštesniųjų pažintinių gebėjimų, kurie kontroliuoja ir reguliuoja kitų (ne vykdomųjų) pažintinių procesų veiklą, taip suteikdami kryptį žmogaus pažinimo dinamikai ir leisdami siekti išsikeltų tikslų. Vykdomosios funkcijos apima planavimą, abstraktų mąstymą, sprendimų priėmimą, problemų sprendimą, skatina tam tikrą elgesį arba sulaiko nuo neteisingų ir sau nenaudingų veiksmų. Sergant IS neretai nustatomas vykdomųjų funkcijų pažeidimas (pvz., abstraktaus mąstymo, planavimo, organizavimo), nors ir daug rečiau nei informacijos apdorojimo greičio ir atminties pažeidimai. Vidutiniškai vykdomųjų funkcijų pažeidimas nustatomas 17 % IS ligonių [208, 209].

**Kalbos** pažeidimas sergant IS yra retas. Afazija IS ligai nebūdinga, tačiau kalbą vertinančius testus iki 10 % ligonių atlieka prasčiau nei sveikieji. Dažniausiai sergantieji prasčiau atlieka kalbos sklandumo testus, vertinančius savaiminį žodžių, prasidedančių iš vienos raidės, arba tam tikros kategorijos žodžių parinkimą. Kiti autoriai nustatė ligonių foneminio ir semantinio sklandumo pažeidimą arba perseveracijos klaidų [210].

**Vizualinėms funkcijoms** priklauso tiek vizualinių stimulų atpažinimas, tiek gebėjimas teisingai suvokti jų charakteristikas. Tačiau lyginant su gausa tyrimų,

vertinančių ilgalaikę atmintį, informacijos apdorojimo efektyvumą, vizualinės funkcijos IS ligonių ištirtos menkai. Be to, neretai vertinimą sunkina ir dažnas šių ligonių regos funkcijos pažeidimas (optinis neuritas), kuris turi neigiamą įtaką regimojo suvokimo procesams ir apsunkina tikrojo vizualinių funkcijų pažeidimo vertinimą. Manoma, jog regimojo konstravimo gebėjimai pažeidžiami mažiausiai ketvirtadaliui IS ligonių, o vyrams šis pažeidimas progresuoja sparčiau negu moterims [211, 212].

### **3.8 Išsėtinės sklerozės ligonių kognityvinių funkcijų vertinimas**

Įprastinės neurologinės apžiūros metu KF pažeidimas gali būti neaptiktas, nes fizinės negalios laipsniui vertinti naudojama J. Kurtzke sukurta išplėstinė negalios vertinimo skalė (angl. *Expanded Disability Status Scale*, EDSS) yra jautri vertinant sugebėjimą judėti, leidžia kiekybiškai įvertinti ligos progresavimą, tačiau ji menkai atspindi pažintines funkcijas ir jų dinamiką [213]. O ir neretai tam tikros lokalizacijos galvos smegenų pažeidimas, sutrikdantis kognityvines funkcijas, nesukelia fizinės negalios, nustatomos apžiūrint ligonį. Dėl išliekančios nepažeistos kalbos ir intelektinių funkcijų kognityviniams sutrikimams nustatyti plačiausiai naudojamu demencijos atrankos testu – trumpuoju protinės būklės tyrimu (angl. *Mini-Mental State Examination*, MMSE) – beveik neįmanoma. Todėl 1990 metais Nacionalinės išsėtinės sklerozės draugijos KF tyrimo grupė (angl. *Cognitive Function Study Group of the National MS Society*) paskelbė IS sergančio ligonio neuropsichologinio ištyrimo rekomendacijas [214]. Vėliau KF pažeidimui objektyvizuoti pradėta kurti vis naujus IS kognityviniams profiliui specifiskai jautresius kognityvinius testus ir jų rinkinius. Šiai dienai jų įvairovė yra labai didelė, tačiau didžiąją kognityvinių testų dalį pritaikyti klinikinėje praktikoje sudėtinga, todėl taikomi tik keletas testų rinkinių. Labiausiai pasaulyje paplitę testų rinkiniai yra: Rao trumpasis pakartojimo neuropsichologinių testų rinkinys (angl. *Rao's Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests*, BRBNT), minimalus sergančių IS ligonių kognityvinių funkcijų įvertinimas (angl. *Minimal Assessment of Cognitive Function in MS*, MACFIMS), neuropsichologinių kompiuterinių tyrimų rinkinys (angl. *Automated Neuropsychology Assessment Metrics*, ANAM), tarptautinis trumpasis IS

ligonių kognityvinių funkcijų vertinimo testų rinkinys (angl. *Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis, BICAMS*) ir kt. (3 lentelė) [215, 216, 217].

3 lentelė. Dažniausiai taikomi testų rinkiniai kognityvinėms funkcijoms įvertinti, sergant IS.

Testų rinkinys	Testai	Trukmė	Vertinami kognityviniai domenai	Testų interpretacija/ pritaikymas klinikinėje praktikoje
Rao trumpasis pakartojimo neuropsichologinių testų rinkinys ( <i>Rao's Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests, BRBNT</i> )	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Busche atrenkamojo priminimo testas (<i>Selective Reminding Test, SRT</i>)</li> <li>2) 10/36 erdvės atgaminimo testas (<i>10/36 Spatial Recall Test</i>)</li> <li>3) Skaičių simbolių modalumo testas (<i>Symbol Digit Modalities Test, SDMT</i>)</li> <li>4) Diktuojamasis žodinis skaičių sudėties testas (<i>Paced Auditory Serial Addition Test, PASAT</i>)</li> <li>5) Kontroliuojamas žodinių asociacijų testas (<i>Controlled Oral Word Association Test, COWAT</i>)</li> </ol>	Apie 40-45 min.	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Klausomoji ir epizodinė žodinė atmintis</li> <li>2) Regimoji ir erdvinė epizodinė atmintis</li> <li>3) Regimosios informacijos apdorojimo greitis</li> <li>4) Girdimosios informacijos apdorojimo greitis ir darbinė atmintis</li> <li>5) Ekspresyvioji kalba</li> </ol>	Rezultatus turi interpretuoti neuropsichologas
Minimalus IS kognityvinių funkcijų tyrimas ( <i>Minimal Assessment of Cognitive Function in MS, MACFIMS</i> )	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Diktuojamasis žodinis skaičių sudėties testas (<i>Paced Auditory Serial Addition Test, PASAT</i>)</li> <li>2) Skaičių simbolių modalumo testas (<i>Symbol Digit Modalities Test, SDMT</i>)</li> <li>3) Kalifornijos žodžių išmokimo testas, II leidimas (<i>California verbal learning test II ed., CVLT-II</i>)</li> <li>4) Peržiūrėtas trumpasis vizualinės</li> </ol>	Apie 90 min.	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Girdimosios informacijos apdorojimo greitis ir darbinė atmintis</li> <li>2) Regimosios informacijos apdorojimo greitis</li> <li>3) Girdimoji ir žodinė</li> </ol>	Puikiai pritaikomas mažuose centruose, kuriuose nėra neuropsichologų.



	<p>konstrukcinės atminties testas (<i>Brief Visuospatial Memory Test-Revised, BVMT-R</i>)</p> <p>5) Delis ir Kaplan vykdomosios funkcinės sistemos rūšiavimo testas (<i>Delis-Kaplan Executive Function System (D-KEFS), Sorting Test</i>)</p> <p>6) Teisingos linijos orientacijos testas (<i>Judgment of Line Orientation Test, JLO</i>)</p> <p>7) Kontroliuojamas žodinių asociacijų testas (<i>Controlled Oral Word Association Test, COWAT</i>)</p>		<p>atmintis</p> <p>4) Regimoji erdvinė atmintis</p> <p>5) Vykdomosios funkcijos</p> <p>6) Erdvinis informacijos apdorojimas</p> <p>7) Ekspresyvioji kalba</p>	
<p>Neuropsichologinių kompiuterinių tyrimų (<i>Automated Neuropsychology Assessment Metrics, ANAM</i>)</p>	<p>22 testai, apibūdinantys skirtingas kognityvines funkcijas</p>	<p>Trukmė priklauso nuo pasirinktų testų gausumo</p>	<p>Galimybė įvertinti nuotaiką, kognityvines ir motorines funkcijas – dėmesį ir koncentraciją, reakcijos laiką, atmintį, informacijos apdorojimo ir problemų sprendimo greitį</p>	<p>Rekomenduojama, kad testus atliktų ir interpretuotų patyręs psichologas arba neuropsichologas</p>
<p>Tarptautinis trumpasis IS ligonių kognityvinių funkcijų vertinimo testų rinkinys (<i>Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis, BICAMS</i>)</p>	<p>1) Skaičių simbolių modalumo testas (<i>Symbol Digit Modalities Test, SDMT</i>)</p> <p>2) Peržiūrėtas Trumpas vizualinės konstrukcinės atminties testas (<i>Brief Visuospatial Memory Test-Revised, BVMT-R</i>)</p> <p>3) Kalifornijos žodžių išmokimo testas, II leidimas (<i>California verbal learning test II ed., CVLT-II</i>)</p>	<p>Apie 15 min.</p>	<p>1) Regimosios informacijos apdorojimo greitis</p> <p>2) Regimoji ir erdvinė atmintis</p> <p>3) Girdimoji ir žodinė atmintis</p>	<p>Puikiai pritaikomas mažuose centruose, kur nėra neuropsichologų</p>

BRBNT – pirmasis patvirtintas bene plačiausiai IS KF vertinti taikomas testų rinkinys. Portaccio su bendraautoriais nustatė, jog naudojant BRBNT testų rinkinį informacijos apdorojimo greičio, regimosios ir žodinės atminties sutrikimus sergant IS galima nustatyti 94 % jautrumu, 84 % specifiškumu ir 89 % tikslumu [218], tačiau šis testų rinkinys mažai atspindi aukštąsias vykdomąsias funkcijas, kurioms priklauso problemų sprendimas, sprendimų priėmimas, abstraktus mąstymas ir kt. [215]. Todėl 2001 m. neurologų ir neuropsichologų ekspertų grupė pritarė minimaliam IS ligonių KF ištyrimo testų rinkiniui (MACFIMS), kuris buvo pripažintas labai tiksliu ir iki šiol laikomas IS KF tyrimų auksiniu standartu. Rinkinį sudaro septyni testai, vertinantys ne tik informacijos apdorojimo greitį, regimąją bei žodinę atmintį, bet ir vykdomąsias funkcijas bei kalbą. Vėlesnės studijos ir praktika parodė, jog į šį rinkinį įtraukti testai turi aukštą pakartotinio testavimo patikimumą lyginant su kontroline grupe, pakankamai jautriai leidžia diagnozuoti ligonių KF sutrikimus, turi minimalų „lubų ir grindų“ efektą, testai yra standartizuoti ir lengvai prieinami, palyginti trumpai ir lengvai atliekami. MACFIMS testų rinkinį papildė ir subtestai, kurie vertina tokias svarbias IS ligonių funkcijas kaip emocijos, nuovargis ir smulkiųjų judesių motorika [216, 217, 219, 220]. MACFIMS testus rekomenduojama atlikti tada, kai nuo pat IS pradžios numatoma kognityvinius testus kartoti, vertinant KF sutrikimų eigą [195, 221, 222, 223], tačiau šiandien MACFIMS testų rinkinys dėl kultūrinių ir kalbos barjerų validuotas vos keliose šalyse.

Spartėjant ir tobulėjant kompiuterinėms technologijoms, IS KF vertinti imta taikyti ir kompiuterizuotus neuropsichologinių testų rinkinius. Vienas iš jų – neuropsichologinių kompiuterinių tyrimų rinkinys (angl. *Automated Neuropsychology Assessment Metrics*, ANAM), kuris yra pritaikytas specifiniams IS KF simptomams vertinti. Šį rinkinį sudaro 22 testai, vertinantys nuotaiką, tam tikras kognityvines ir motorines funkcijas [224]. Testų rinkinys sudaromas individualiai, todėl testai nėra standartizuoti – dažnai tyrėjas savo nuožiūra pasirenka kognityvinio tyrimo testus, tikėtina tinkamus tam tikram ligoniui. Tačiau kompiuteriniai testai turi ir pranašumų – jie yra tikslūs, o gautus duomenis galima archyvuoti ir apdoroti.

### **3.8.1 Kognityvinių funkcijų vertinimas tarptautiniu trumpuoju kognityvinių funkcijų vertinimo testų rinkiniu**

Seniai pripažinta, jog KF ištyrimas ligos sunkumui, jos dinamikai bei prognozei vertinti yra svarbi kompleksinio neurologinio ištyrimo dalis, tačiau klinikinėje praktikoje KF tyrimai taikomi nepagrįstai retai. Kasdienėje neurologo praktikoje, apžiūrint IS sergantį ligonį, KF dažniausiai netiriamos, nes didžioji testų dalis yra gana sudėtinga – KF vertinimas užima nemažai laiko, reikalauja specialių žinių ir tam parengtų tyrėjų, o ir neretai didžioji testų dalis nėra adaptuota ir validuota tirti šias funkcijas. Ir pasauliniu mastu nėra unifikuotų testų ir jų rinkinių, kurie galėtų būti naudojami klinikinėse studijose IS ligonių KF tirti. Todėl natūralu, jog ieškoma kuo paprastesnių, tačiau labiau specifinių ir jautresnių IS KF vertinimo ir stebėjimo būdų.

Šiuo tikslu 2011 m. buvo sudarytas septynių neurologų ir penkių neuropsichologų komitetas, kurio tikslas buvo parinkti greitai atliekamus, tačiau kartu pakankamai jautrius ir specifinius KF tyrimo testus. Dvylikos specialistų grupė atstovavo skirtingoms kultūrinėms grupėms, o savo klinikinė ir mokslinė patirtimi buvo labiausiai susijusi ir dirbusi su IS sergančių ligonių kognityvinėmis funkcijomis. Testai buvo parinkti bendru ir nepriklausomu balsavimu, atsižvelgiant į psichometrinius (patikimumas, pagrįstumas ir jautrumas) ir pragmatinius (tarptautinis pritaikymas, lengvas pritaikymas kasdieniame gydytojo darbe ir priimtinumai ligoniams) standartus. Bendru sutarimu buvo nuspręsta, kad testavimas turėtų trukti ne ilgiau nei 15 minučių, o testams atlikti nereikėtų papildomai mokytį tyrėjo bei nereikėtų specialios įrangos (išskyrus rašiklį, popieriaus lapą ir chronometrą). Pritarta, jog turėtų būti vertinama informacijos apdorojimo greitis, žodinė atmintis ir regimoji atmintis, o vykdomųjų funkcijų vertinimas būtų per daug sudėtingas, neatitinkantis psichometrinių ir pragmatinių standartų. Specialistų komitetas atrinko ir balsavo už tris kognityvinius testus, vertinančius skirtingas KF sritis, paprastai atliekamus ir jautrius. Rinkinį sudarė testai, įeinantys į MACFIMS, laikomą IS sergančių ligonių KF tyrimo auksiniu standartu, ir buvo pavadintas tarptautiniu trumpuoju IS ligonių kognityvinių funkcijų vertinimo testų rinkiniu (angl. *Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis*, BICAMS). BICAMS rinkinį sudaro: skaičių simbolių modalumo testas (angl. *Symbol Digit Modalities Test*, SDMT), peržiūrėtas

trumpasis regimosios erdvinės atminties testas (angl. *Brief Visuospatial Memory Test-Revised*, BVMT-R), Kalifornijos žodžių išmokimo testo II leidimas (angl. *California verbal learning test II ed.*, CVLT-II). Testavimas BICAMS rinkiniu trunka apie 15 min., jo atlikimui ir rezultatų interpretacijai nereikalingas neuropsichologas, todėl jį rekomenduota pradėti taikyti net mažuose IS centruose, ypač tuose, kuriuose nėra neuropsichologų bei neįmanoma taikyti kitų jautrių ir detalių IS KF testų. Pripažinta, jog BICAMS rinkinio taikymo tikslas buvo ne nuodugnus KF ištyrimas, o tiesiog trumpa ir greita ligonių, turinčių kognityvinių sutrikimų, atranka bei jų stebėjimas. Pradiniai ligonių vertinimai bei nuoseklūs vėlesni stebėjimai BICAMS rinkiniu labai padėtų ir supaprastintų ligonių gydymo pasirinkimo galimybes, leistų įvertinti imunomoduliuojančio gydymo poveikį KF tiek klinikiniuose tyrimuose, tiek kasdieniame gydytojo darbe.

Testų rinkinys taip pat gali būti sėkmingai įtrauktas į kitas KF ištyrimo gaires, rinkinius ir padėtų greitai identifikuoti ligonių grupes bei kryptingai ir efektyviai kreipiant specialistų pajėgas tirti tas grupes ligonių, kuriems reikalingas detalesnis neuropsichologinis ištyrimas [225, 226, 227].

Šiandien BICAMS testų rinkinys validuotas tik vos keliose šalyse, validavimas tebevyksta daugelyje šalių. Tyrimų rezultatai parodė, jog BICAMS testų rinkinį iš tikrųjų galima lengvai ir greitai pritaikyti bet kurios šalies kiekviename, net mažame, IS centre [228, 229, 230, 231, 232, 233].

### **3.8.2 Kognityvinių funkcijų vertinimas kompiuterizuota CANTABclipse sistema**

Kembridžio neuropsichologinių kompiuterinių testų rinkinys (angl. *Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery*, CANTAB), kaip ir nurodo jos pavadinimas, buvo sukurta Kembridžo universitete 1980 m. Prof. B. Sahakian ir prof. T. Robbins su bendraautoriais ją sukūrė remdamiesi tyrimų su eksperimentiniais gyvūnais duomenimis. Tyrimai atlikti su gyvūnais, turėjusiais galvos smegenų kaktinės bei smilkininės skilčių pažeidimus. Šiuo metu ji naudojama daugiau nei 500 mokslo centrų visame pasaulyje, o duomenų bazėse paskelbta per 1000 mokslinių tyrimų, atliktų naudojant CANTAB sistemą. Pradžioje sistema buvo kuriama vyresnio amžiaus asmenų pažintiniams

sutrikimams ir demencijai diagnozuoti, tačiau šiandien sistemoje yra sukaupti nuo 4 iki 90 metų amžiaus grupes atitinkantys normatyvai, o sistema sėkmingai naudojama įvairiomis neurologinėmis ir psichikos ligomis sergančių ligonių kognityviniams sutrikimams nustatyti: Alzheimerio ligai ir kitoms demencijoms, Parkinsono ligai, išsėtinei sklerozei, Tureto sindromui, migrenai, afektiniams sutrikimams, šizofrenijai, priklausomybėms, autizmui, įvairiems vaikų dėmesio bei elgesio sutrikimams ir t. t. Naujausią CANTAB sistemos versiją (CANTABEclipse 6) sudaro 25 testai, apibūdinantys skirtingas pažinimo funkcijas: darbinę atmintį ir išmokymą, vykdomąsias funkcijas, regimąją atmintį, dėmesį, reakcijos laiką, semantinę / žodinę atmintį, sprendimų priėmimą ir atsako kontrolę [234].

Lietuvoje CANTAB sistema naudota Alzheimerio, Parkinsono ligomis ir IS sergančių ligonių pažinimo sutrikimams diagnozuoti [235, 236]. Pirmasis IS sergančių asmenų nedidelės imties tyrimas kompiuterizuotu testų rinkiniu atliktas 2011 m. Buvo ištirta 20 IS sergančių ligonių ir 20 kontrolinių sveikų asmenų. Tyrimo rezultatai patvirtino teiginį, kad ligonių KF skiriasi nuo sveikųjų. Labiausiai su IS trukme koreliavo reakcijos greitis, dėmesio apimtis ir kai kurie epizodinės atminties rodikliai. Tirtų KF rodikliai taip pat koreliavo su fizine negalia. CANTAB sistema atliktas tyrimas įrodė IS būdingus KF sutrikimus ir patvirtino pagrįstumą naudoti šių testų rinkinį kasdieniame darbe [236].

### **3.9 Kognityvinių funkcijų vertinimas išsėtinės sklerozės paūmėjimo laikotarpiu**

Kaip jau ir buvo minėta, dažniausiai IS reiškiasi recidyvuojančia remituojančia eiga, kurios pagrindinis diagnostikos kriterijus yra paūmėjimas. Įprastinėje praktikoje paūmėjimas diagnozuojamas vertinant neurologinę ligonio būklę pagal EDSS skalę [213]. Ši skalė gerai atspindi ligonio fizinę negalią, tačiau menkai – KF būklę ir ypač jos pokyčius paūmėjimo metu [237]. Neabejojama, jog sergant IS egzistuoja ir vadinamieji izoliuoti kognityviniai paūmėjimai [238], kurie tikriausiai dėl tinkamų KF vertinimo metodų stokos yra daug dažnesni, nei numanoma. Nepaisant šios temos svarbos, KF pažeidimo reikšmė ir dinamika paūmėjimo metu bei atsistatymo laikotarpiu netyrinėta. Duomenų bazėse pavyko rasti tik keletą straipsnių, kuriuose aprašomi pavieniai KF

kitimų paūmėjimo metu įvertinimo atvejai [238, 239] arba tiesiog retrospektyviai buvo svarstoma apie paūmėjimo įtaką IS ligonių pavienių testų rezultatams, tačiau KF paūmėjimo metu ir atsistatymo laikotarpiu netirtos [240]. 2014 m., kai mūsų darbas jau vyko, Benedict su bendraautoriais įvertino bei aprašė 24 ligonių, sergančių IS, SDMT, BVMT-II ir PASAT testų rezultatų pokyčius ligai paūmėjus bei trečią mėnesį po paūmėjimo. Tyrimo rezultatai parodė, jog paūmėjimo metu iš trijų atliktų testų buvo sumažėjęs SDMT testo, vertinančio informacijos apdorojimo greitį, rezultatas; po paūmėjimo jis grįžo į anksčiau buvusį lygį [241].

IS studijos, vertinančios KF pokyčius ligos paūmėjimo metu, ir ypač Benedict atliktas tyrimas patvirtino hipotezę, jog IS paūmėjimo metu KF pažeidžiamos taip pat dažnai, kaip ir visos kitos fizinės būklės pokyčius sukeliančios sistemos, vertinamos EDSS skale [238, 239, 240, 241]. Taip pat įrodyta, kad šie pokyčiai nėra veikiami ligonių nuotaikos ar nuovargio svyravimų [239].

Greičiausiai stingant studijų, kurios vertintų kognityvinių funkcijų sutrikimus esant ligos paūmėjimui, neturime bendrų rekomendacijų, kaip gydyti ligonius, turinčius naujus, su protine veikla susijusius skundus, bei naujus, aktyvius židinius galvos smegenų MRT, tačiau ligoniams nenustatoma naujų neurologinių simptomų, leidžiančių diagnozuoti ir gydyti ligos paūmėjimus. Todėl aktyviai diskutuojama dėl reikalingumo atlikti papildomas studijas, kurios vertintų IS ligonių kognityvinę būklę paūmėjimo metu bei aprašytų kliniškai reikšmingus neuropsichologinių testų pokyčius [148, 242, 243]. Ypač svarbu tiriant kognityvinius pokyčius naudoti jautrius ir kartu paprastai atliekamus testus ir jų rinkinius, nustatyti šių testų slenkstines diagnostines vertes tam, kad ateityje būtų galima vertinti KF pokyčius ligos paūmėjimo metu arba įtarti jų progresavimą.

## **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 2012–2016 metais. Tyrimui atlikti gautas Vilniaus regioninio biomedicininių tyrimų etikos komiteto leidimas

(registracijos Nr. 158200-13-644-191). Kiekvienas tiriamasis prieš dalyvaudamas tyrime pasirašė asmens informavimo ir informuoto asmens sutikimo dalyvauti tyrime formą.

#### **4.1 Tiriamųjų atranka, grupių sudarymas, įtraukimo ir neįtraukimo kriterijai**

Tyrimo dalyvavo 120 asmenų. Ištirta Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų Nervų ligų skyriaus arba Konsultacijų poliklinikos 90 ligonių, sergančių išsėtine skleroze: 60 ligonių, kuriems nustatytas IS paūmėjimas (ISp), 30 ligonių, kuriems IS buvo remisijos stadijoje (ISr), t. y. ligos paūmėjimas buvo daugiau nei prieš 3 mėn., bei kontrolinę grupę (KG) sudariusių 30 sveikų asmenų, nesergančių IS ir kitomis centrinės ar periferinėmis nervų sistemos, metabolinėmis, psichikos ar kitomis reikšmingomis ligomis. IS ligoniai ir KG tiriamieji patikimai nesiskyrė pagal amžių, lytį bei išsilavinimo trukmę.

##### **IS sergančiųjų įtraukimo į tyrimą kriterijai:**

1. Asmenys, vyresni nei 18 metų amžiaus;
2. IS diagnozuota ir patvirtinta VUL SK, remiantis peržiūrėtais 2010 m. Mc.Donald'o kriterijais;
3. Recidyvuojanti remituojanti, antrinė progresuojanti IS eiga arba kliniškai izoliuotas sindromas;
4. Nesergantys gretutinėmis ligomis, galinčiomis turėti įtakos neurologinei fizinei negaliai, psichinėmis (išskyrus su IS susietas nuotaikos, asmenybės ar elgesio sutrikimus) arba kitomis kognityvines funkcijas trikdančiomis centrinės nervų sistemos ligomis;
5. Tiriamieji mažiausiai 1 mėn. nevartoję vaistų, veikiančių KF – antidepresantų, anksiolitikų, neuroleptikų, anticholinerginių, opiatų ir kt.;
6. IS ligoniai ištirti remisijos stadijoje, mažiausiai 3 mėn. neturėjo ligos paūmėjimų;
7. Visi IS ligoniai mažiausiai 3 mėn. negydyti intraveninio metilprednizolono pulsine terapija ir (ar) plazmaferezės procedūromis ir mažiausiai 3 mėnesius nuolat nevartoję geriamųjų kortikosteroidų;

## 8. Sklandi lietuvių kalba.

**Neįtraukimo į tyrimą kriterijai** - bet kokie radiniai, neatitinkantys išvardytų įtraukimo į tyrimą kriterijų.

## 4.2 Tyrimo metodai

### 4.2.1 Bendras klinikinis ir neurologinis ištyrimas

Kiekvienam tiriamajam buvo atliktas bendras klinikinis ir neurologinis ištyrimai. Įvertinti demografiniai tiriamųjų duomenys (amžius, išsilavinimas, mokymosi trukmė, darbingumas). IS sergantiems ligoniams buvo įvertinta pirmųjų simptomų pasireiškimo lokalizacija ir amžius, kai jie atsirado, IS diagnozės nustatymo data, ligos trukmė, paūmėjimų skaičius, paūmėjimo buvimas (ISp grupė) ar nebuvimas (ISr grupė bei ISp grupė 1-ą ir 3-ią mėn. po IS paūmėjimo) ištyrimo metu, išsėtinės sklerozės eiga.

IS buvo diagnozuota pagal 2010 metais peržiūrėtus McDonaldo kriterijus. Visi ligoniai, kuriems liga buvo diagnozuota pagal 2005 metų McDonaldo kriterijus, atitiko peržiūrėtus 2010 metų kriterijus [13]. IS eigos variantai buvo išskirti remiantis Lublino ir Reingoldo 2013 m. atnaujinta IS eigų klasifikacija [9]. Ištirtos IS tiriamųjų grupės buvo suskirstytos į tris diagnostines grupes pagal ligos eigą: sergančių recidyvuojančia remituojančia IS (RRIS), antrine progresuojančia IS (APIS) ir pirmąjį ligos paūmėjimą patyrusių tiriamųjų, kuriems buvo diagnozuotas kliniškai izoliuotas sindromas (KIS). Dalis sergančių APIS ligonių (viso 4 ligoniai) neįtraukti į galutinę analizę – dėl CANTAB testų sudėtingumo tiriamieji nesugebėjo iki galo atlikti kompiuterizuotų testų, o visi RRIS ir KIS ligoniai testus atliko iki galo.

Išsėtinės sklerozės paūmėjimu buvo laikyti atsiradę nauji arba sustiprėję buvę neurologiniai simptomai, trukę ilgiau, nei vieną parą, o išsėtinės sklerozės remisija - ligos stabilizacijos laikotarpis, kai neurologiniai simptomai, buvę paūmėjimo metu, išnykdavo arba atslūgdavo iki stabilaus lygio [8, 9]. Išsėtinės sklerozės trukme laikytas laikas nuo pirmųjų IS simptomų atsiradimo iki ligonio dalyvavimo tyrime.

Fizinė sergančiojo IS negalia buvo vertinta taikant išplėstinę negalios vertinimo skalę (EDSS) [213]. IS sergantys ligoniai gydyti dėl ligos paūmėjimo, jų fizinė negalia



vertinta paūmėjimo metu, 1-ą ir 3-ią mėn. po paūmėjimo. Ligonių, gydytų ir stebėtų VULSK Neurologijos centre iki ligos paūmėjimo, fizinė negalia įvertinta retrospektyviu būdu iš medicininės dokumentacijos – EDSS balas įvertintas 3-ią mėn. iki ligos paūmėjimo. Fizinė negalia vertinta tiriant piramidines, smegenėlių, kamienines, sensorines, dubens organų, regos, smegenų (protinės) ir kitas funkcijas. EDSS vertinimas balais nuo 0 iki 10 balų: 0–3,5 balo – minimalus fizinės negalios lygis, ligonis aktyvus ir nepriklausomas darbe ir namuose; 4,0–5,5 balo – negalia sukelia tam tikrų gyvenimo apribojimų; 6,0–7,5 balo – liga trukdo ligonio savarankiškumui, reikalinga pagalba ir jis yra visiškai priklausomas.

Įvertintas IS ligonių gydymas IS eigą modifikuojančiais vaistais (interferonais beta 1a arba 1b, glatiramero acetatu, fingolimodu arba natalizumabu), jo trukmė, gydymas imunosupresiniais vaistais (azatioprinu). Visiems ISp grupės ligoniams įvertintas paūmėjimui skirtas gydymas – metilprednizolono didelių dozių intraveninė terapija, vartoto metilprednizolono kiekis, atlikta plazmaferezė (centrifuginė ar pakaitinė). IS ligoniams, gydytiems dėl ligos paūmėjimo, kognityvinės funkcijos iširtos iki paūmėjimo gydymo.

#### **4.2.2 Imunologiniai beta interferono tyrimai**

Ligoniams, vartojusiems beta interferoną (IFN $\beta$ ) daugiau nei 1,5 metų, nustatytas IFN $\beta$  biologinis aktyvumas. IFN $\beta$  biologinis aktyvumas vertintas naudojant MxA indukcijos tyrimą. Remiantis MxA ekspresijos / indukcijos slenkstinėmis vertėmis, IFN $\beta$  biologinis aktyvumas buvo įvertintas taip: visiškai aktyvus, iš dalies aktyvus arba neaktyvus. Slenkstinė MxA mRNA santykinės ekspresijos vertė buvo 0,586 karto prieš beta IFN injekciją ir slenkstinė MxA mRNA indukcijos vertė – 3,84 karto po IFN $\beta$  injekcijos. Viršijant abi slenkstines vertes, IFN $\beta$  vertintas kaip visiškai aktyvus, viršijant tik vieną – iš dalies aktyvus, neviršijant nė vienos – neaktyvus [244, 245, 246].

### **4.2.3 Kognityvinių funkcijų ištyrimas Tarptautiniu trumpuoju kognityvinių funkcijų vertinimo testų rinkiniu (BICAMS) ir kompiuterizuota sistema CANTABeclipse 3.0.0**

Kognityvinių funkcijų vertinimui naudotas tarptautinis trumpasis kognityvinių funkcijų vertinimo testų rinkinys (BICAMS) ir kompiuterizuota sistema CANTABeclipse 3.0.0. Visi testai atlikti vieno tyrėjo. Tiriamųjų grupei, kuriai nustatytas IS paūmėjimas, kognityvinės funkcijos BICAMS ir CANTAB rinkiniais tirtos ligai paūmėjus, taip pat 1-ą mėn. ir 3-ią mėn. po paūmėjimo. Šios tiriamosios grupės asmenims KF buvo iširtos iki metilprednizolono pulsinės terapijos ir (ar) plazmaferezės procedūrų kurso. Sergančių IS ligonių remisijos metu bei sveikų kontrolinės grupės asmenų KF tirtos vieną kartą.

#### **4.2.2.1 Kognityvinių funkcijų ištyrimas Tarptautiniu trumpu kognityvinių funkcijų vertinimo testų rinkiniu (BICAMS)**

BICAMS rinkinį sudaro:

1. Skaičių simbolių modalumo testas (SDMT; angl. *Symbol Digit Modalities Test*) [247];
2. Peržiūrėtas trumpasis vizualinės konstrukcinės atminties testas (BVMT-R; angl. *Brief Visuospatial Memory Test-Revised*) [248];
3. Kalifornijos žodžių išmokimo testas (CVLT-II; angl. *California verbal learning test II ed.*), II leidimas [249].

SDMT skirtas dėmesio koncentracijai, išlaikymui ir informacijos apdorojimo greičiui nustatyti. Testą sudaro devynių simbolių eilė. Kiekvienas simbolis suporuotas su skaičiumi (nuo 1 iki 9) ir pavaizduoti lapo viršuje. Likusiame lape pateikiama pseudo-randomizuota simbolių eilė. Tiriamasis balsu turi iš eilės vardyti kiekvienam simboliui priklausančius skaičius kaip įmanoma greičiau. Testas reikalauja greito informacijos apdorojimo ir dėmesio perkėlimo, kiek mažiau naudojama darbinė atmintis. Vertinama teisingai įvardintų skaičių suma.

BVMT-R vertina regimąjį erdvinį išmokimą ir atmintį. Testą sudaro šešios nesudėtingos figūros, pavaizduotos viename lape. Tiriamajam rodomos šios figūros 3 kartus po 10 sekundžių. Tiriamasis turi atvaizduoti šias figūras 3 kartus, o jam skiriama

tiek laiko, kiek reikia įsimintoms figūroms nupiešti. Priklausomai nuo pavaizduotos figūros formos ir padėties tikslumo lape, kiekviena figūra vertinama 1 arba 2 balais: 2 balai skiriami, kai nupiešta figūra tiksliai atvaizduoja rodytos figūros formą bei padėtį, 1 balas – figūra primena rodytos figūros formą ir (ar) padėtį, tačiau yra netikslumų. Vieno piešimo maksimalus balų skaičius – 12 balų, trijų piešimų – 36 balai. Vertinamas suminis 3 piešimų balų skaičius. Vengiant išmokimo, paūmėjimo metu, 1-ą ir 3-ią mėn. po paūmėjimo buvo atliekami trys skirtingi BVMT-R testo variantai (paūmėjimo metu – I BVMT-R variantas, 1-ą mėn. – II BVMT-R variantas ir 3-ią mėn. – III BVMT-R variantas).

CVLT-II testas vertina žodinį išmokimą ir atmintį. Testą sudaro 16 žodžių, kurie priklauso keturioms skirtingoms semantinėms grupėms. Tyrėjas 5 kartus skaito šį žodžių sąrašą ir prašo tiriamojo po kiekvieno skaitymo išvardyti žodžius, kuriuos tiriamasis įsiminė. Teisingai įvardytas žodis vertinamas vienu balu. Skaičiuojamas bendras teisingai išvardytų žodžių skaičius, kai maksimalus balų skaičius yra 80. Į lietuvių kalbą buvo išversti du pasaulyje išplatinti CVLT-II testo variantai, kurie buvo įtraukti į BICAMS testų rinkinį. Vengiant išmokimo, paūmėjimo metu buvo atliekamas pirmasis CVLT-II testo variantas, 1-ą mėn. – antrasis CVLT-II variantas, o 3-ią mėn. – vėl grįžta prie pirmojo CVLT-II varianto.

#### **4.2.2.2 Kognityvinių funkcijų ištyrimas kompiuterizuota sistema CANTABeclipse 3.0.0**

Atlikus BICAMS testus, KF vertintos kompiuterizuotu Kembridžo neuropsichologinių testų rinkiniu CANTABeclipse 3.0.0 (angl. *Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery*). Iš galimų 22 testų į rinkinį buvo įtraukti 4 testai, vertinantys atsako pasirinkimo greitį, erdvinį planavimą, erdvinę darbinę atmintį, epizodinę atmintį, įsiminimą ir darbinės atminties talpą:

- Reakcijos laiko testas (RTI; angl. *Reaction Time*);
- Vieno prilietimo Kembridžo kojinių testas (OTS; angl. *One Touch Stockings of Cambridge*);

- Porinių asociacijų išmokimo testas (PAL; angl. *Paired Associates Learning*);
- Erdvinės darbinės atminties testas (SWM; angl. *Spatial Working Memory*).

Vadovaujantis CANTABeclipse žinynu, sveiko asmens testavimas minėtais keturiais testais vidutiniškai užtrunka apie 33 min., tačiau netgi sveiko asmens testavimo trukmė labai priklauso nuo individualių gabumų.

Visi CANTAB testai buvo atlikti vieno tyrėjo. Kartotiniai asmens testavimai (1-ą ir 3-ią mėn.) buvo atliekami tuo pačiu metu, toje pačioje patalpoje, testai kartojosi ta pačia seka. Vengiant praktikos efekto, kartotiniam testavimui buvo taikytos CANTAB rinkinio paralelinės sesijos.

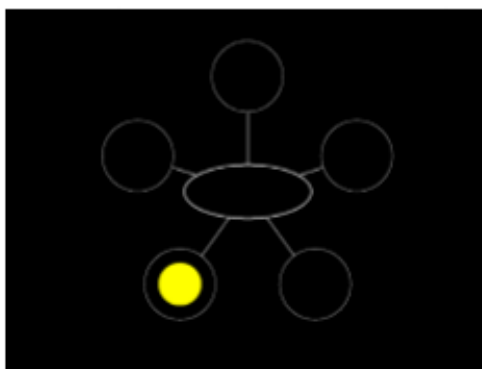
### **Reakcijos laiko testas** (angl. *Reaction time*, RTI)

Reakcijos laiko testas (RTI) – tai testas, vertinantis tiriamojo atsako greitį į vaizdinį stimulą, kai stimulus yra nuspėjamas (paprastas reakcijos laikas) arba nenuspėjamas (pasirinkimo reakcijos laikas). Testo vaizdinis stimulus – tai geltonas taškas, kuris pasirodo ekrane. Testą sudaro penki vis sudėtingėjantys etapai. Pirmojo etapo metu tiriamasis turi tiesiog paliesti ekraną, kai jo centre užsidega geltonas taškas. Kai tiriamasis atlieka 5 iš 6 bandymų teisingai arba baigia maksimalią 18 bandymų seriją, pereinama prie antrojo – pasirinkimo reakcijos laiko, etapo. Antrajame etape geltonas taškas pasirodo vienoje iš penkių pozicijų. Vėl tiriamasis turi atlikti 5 iš 6 bandymų teisingai, kai maksimalus bandymų skaičius šiame etape yra 40. Įveikus šį etapą, pereinama prie trečiojo etapo, kuriame naudojamas dviejų mygtukų pultas. Tiriamasis turi nuspausti dešinį mygtuką ir laikyti jį tol, kol užsidegs geltonas taškas ekrano centre, tačiau ekrano neliesti. Ketvirtame etape tiriamasis turi laikyti nuspaudęs dešinį mygtuką ir, kai užsidega geltonas taškas, atleisti mygtuką ir paliesti ekraną. Penktajame etape vėl atsiranda pasirinkimo reakcijos užduotis: tiriamasis turi laikyti nuspaudęs dešinį mygtuką tol, kol užsidega geltonas taškas, o užsidegus geltonam taškui, turi atleisti mygtuką ir paliesti ekraną toje pozicijoje, kurioje buvo užsidegęs geltonas taškas (1 pav.).

Vertinti rodikliai:

- penkių pasirinkimų judėjimo laikas (angl. *Five-choice movement time*, RTIFichomot);
- penkių pasirinkimų reakcijos laikas (angl. *Five-choice reaction time*, RTIFichoret);
- paprastas tikslumo skaičius (angl. *Simple accuracy score*, RTISacsco);
- paprastas judėjimo laikas (angl. *Simple movement time*, RTISimot);
- paprastas reakcijos laikas (angl. *Simple reaction time*, RTISiret).

1 pav. **Reakcijos laiko testo pavyzdys**

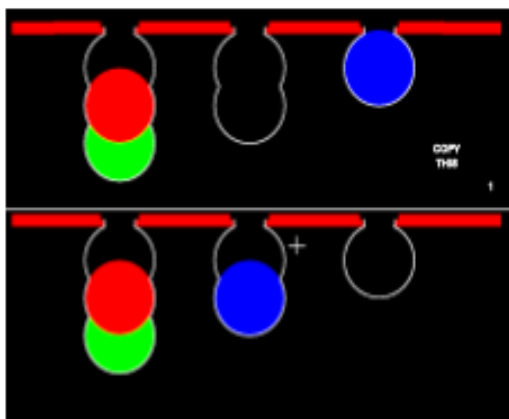


**Vieno prilietimo Kembridžo kojinių testas** (angl. *One Touch Stockings of Cambridge, OTS*)

Vieno prilietimo Kembridžo kojinių testas atspindi frontales funkcijas – erdvinį planavimą bei erdvinę darbinę atmintį. Testas trunka 10 minučių. Atlikdamas testą tiriamasis apatinėje ekrano dalyje pagal viršutinėje ekrano dalyje pateiktą pavyzdį mokymosi proceso metu turi nuosekliai sudėlioti į skirtingo ilgio kojines raudoną, žalią ir mėlyną kamuoliukus, atlikdamas minimalų skaičių ėjimų. Tyrimo metu rutuliukai nedėliojami, – tiriamasis veiksmų seką turi atlikti mintinai bei nurodyti, koks mažiausias ėjimų skaičius (nuo 1 iki 6) reikalingas konkrečiai užduočiai išspręsti (2 pav.). Tiriamajam pateikiamos 24 užduotys, kurių laikas nėra ribojamas. Vertinti rodikliai:

- vidutinis bandymų skaičius iki teisingo atsakymo (bendras) (angl. *Mean choice to correct*, OTSMechco) ir vidutinis bandymų skaičius ties skirtingais testo ėjimais (ties 1 ėjimu, OTSMechco1; ties 2 ėjimu, OTSMechco2; ties 3 ėjimu, OTSMechco3; ties 4 ėjimu, OTSMechco4; ties 5 ėjimu, OTSMechco5; ties 6 ėjimu, OTSMechco6);
- vidutinis laikas iki teisingo atsakymo (angl. *Mean latency to correct*, OTSMelaco);
- vidutinis laikas iki pirmo pasirinkimo (angl. *Mean latency to first choice*, OTSMelach);
- pirmu bandymu išspręstų užduočių skaičius (bendras) (angl. *Problems solved on first choice*, OTSProfi) ir pirmu bandymu išspręstų užduočių skaičius ties skirtingais testo ėjimais (ties 1 ėjimu, OTSProfi1; ties 2 ėjimu, OTSProfi2; ties 3 ėjimu, OTSProfi3; ties 4 ėjimu, OTSProfi4; ties 5 ėjimu, OTSProfi5; ties 6 ėjimu, OTSProfi6).

2 pav. Vieno prilietimo Kembridžo kojinių testo pavyzdys



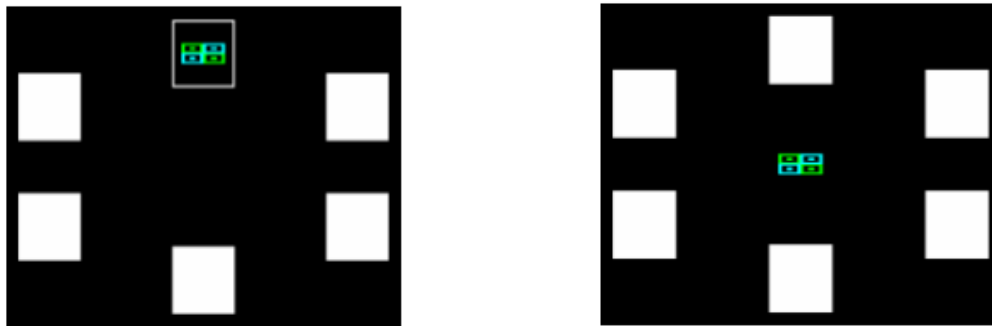
### Porinių asociacijų išmokimo testas (angl. *Paired Associates Learning*, PAL)

Porinių asociacijų išmokimo testas skirtas regimajai atminčiai ir naujų dalykų išmokimui vertinti. Testas atspindi smilkininės skilties funkcijas ir trunka apie 10 minučių. Tiriamajam ekrane pateikiamos ratu išdėliotos šešios (paskutinėje stadijoje aštuonios) baltos dėžutės, kurias programa atsitiktine tvarka kas 3 sekundes vieną po

kitos atidaro. Pirmos stadijos metu vienoje dėžutėje vaizduojama geometrinė spalvota figūra, o kiekvienoje paskesnėje pakopoje dėžučių, kuriose vaizduojamos skirtingos figūros, daugėja. Tiriamasis turi įsiminti kiekvienos figūros lokalizaciją. Kai programa atidaro visas dėžutes, spalvotos figūros viena po kitos pasirodo ekrano viduryje, o tiriamasis turi paliesti dėžutę, kurioje buvo konkreti figūra. Tiriamasis, teisingai nurodęs figūrų lokalizaciją, pereina į kitą testo pakopą. Jei tiriamasis suklysta, programa dėžutes vėl atidaro atsitiktine tvarka, kad primintų figūrų lokalizaciją. Kiekvienos stadijos metu tiriamasis gali bandyti teisingai atlikti užduotį iki 10 kartų, po 10 kartų testas baigiamas. Vertinti rodikliai:

- Pirmu bandymu teisingai atliktas užduočių skaičius (angl. *First trial memory score*, PALfitme);
- Vidutinis klaidų skaičius iki sėkmės (angl. *Mean errors to success*, PALMeer);
- Vidutinis bandymų skaičius iki sėkmės (angl. *Mean trials to success*, PALMetr);
- Įvykdytų stadijų skaičius (angl. *Stages completed*, PALStac);
- Pirmuoju bandymu įvykdytų stadijų skaičius (angl. *Stages completed on first trial*, PALStfir);
- Bendras klaidų skaičius (angl. *Total errors*, PALToer) ir bendras klaidų skaičius skirtingose testo stadijose (1 figūros stadijos, PALToer1; 2 figūrų stadijos, PALToer2; 3 figūrų stadijos, PALToer3; 6 figūrų stadijos, PALToer6; 8 figūrų stadijos, PALToer8);
- Bendras atliktų bandymų skaičius (angl. *Total trials*, PALTotr) ir bendras atliktų bandymų skaičius skirtingose testo stadijose (1 figūros stadijos, PALTotr1; 2 figūrų stadijos, PALTotr2; 3 figūrų stadijos, PALTotr3; 6 figūrų stadijos, PALTotr6; 8 figūrų stadijos, PALTotr8).

### 3 pav. Porinių asociacijų išmokimo testo pavyzdys



### **Erdvinės darbinės atminties testas** (angl. *Spatial Working Memory*, SWM)

Šis testas vertina asmens gebėjimą išlaikyti erdvinę informaciją ir manipuluoti atsimintais elementais pasitelkiant darbinę atmintį. Testas yra ypač jautrus esant kaktinės skilties pažeidimui bei nurodo vykdomųjų funkcijų pažeidimą. Testo pradžioje ekrane vaizduojamos spalvotos dėžutės, kurių skaičius su kiekviena kita pakopa nuosekliai didėja nuo trijų iki aštuonių, taip pat keičiasi šių dėžučių spalva ir erdvinis išdėstymas. Tiriamasis gali kiekvieną dėžutę atidaryti paliesdamas ją ekrane. Testo tikslas – rasti dėžutėje mėlyną kvadratėlį, tačiau jis vienu metu gali būti tik vienoje dėžutėje. Rastą kvadratėlį reikia perkelti į lentynėlę ekrano pakraštyje. Radus kvadratėlį toje pačioje dėžutėje jo nebebus, todėl reikia ieškoti visose likusiose dėžutėse, kurios iki tol buvo tuščios. Taip eliminacijos būdu mažėja dėžučių, kuriose galima rasti mėlyną kvadratėlį, skaičius. Kiekvienoje stadijoje dėžučių skaičius didėja. SWM testo metu padarytos klaidos gali būti tarpinės (kai grįžtama į dėžutę, kurioje mėlynas kvadratas jau buvo rastas), vidinės (kai iš karto vėl mėginama atidaryti dėžutę, kuri ką tik rasta tuščia), dvigubos (kurias galima traktuoti ir kaip tarpines, ir kaip vidines) ir bendros (vidinės, tarpinės ar dvigubos ir techninės).

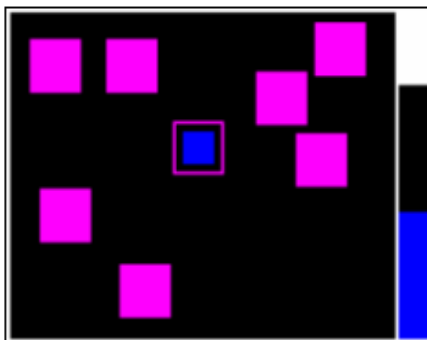
Vertinti rodikliai:

- tarpinių klaidų bendras skaičius (angl. *Between errors*, SWMbeer),
- tarpinių klaidų skaičius skirtingose testo stadijose (keturių dėžučių stadijos, SWMbeer4; šešių dėžučių stadijos, SWMbeer6; aštuonių dėžučių stadijos, SWMbeer8);
- erdvinės darbinės atminties testo strategija (angl. *Strategy*, SWMstra);



- testo bendras klaidų skaičius (angl. *Total errors*, SWMtoer) ir bendras klaidų skaičius skirtingose testo stadijose (keturių dėžučių stadijos, SWMtoer4; šešių dėžučių stadijos, SWMtoer6; aštuonių dėžučių stadijos, SWMtoer8).

4 pav. Erdvinės darbinės atminties testo pavyzdys



#### 4.2.4 Statistiniai metodai

Duomenų analizei naudotas statistinių programų paketas SPSS 20.0 (version for Windows). Kokybinių (diskrečių) kintamųjų aprašomoji statistika pateikiama nurodant absoliutų vertinimą (N) ir procentinę analizuojamos imties dalį (%). Normaliojo pasiskirstymo taisyklės atitinkančių kiekybinių kintamųjų aprašomoji statistika pateikiama nurodant kiekybinių kintamųjų vidurkį ( $m$ ) ir standartinę nuokrypį (SN), kitu atveju pateikiama mediana (M) ir 25 ir 75 procentiliai (IQR). Kokybiniams kintamiesiems tarpusavyje palyginti buvo taikomas chi kvadrato nepriklausomumo ( $\chi^2$ ) kriterijus. Dviejų nepriklausomų grupių normaliojo pasiskirstymo taisyklės atitinkančių kiekybinių rodiklių vidurkiams palyginti buvo taikomas Stjudento (*Student*) t testas, o priklausomoms imtims – Stjudento porinis kriterijus. Kiekybinių kintamųjų skirstinių normalumui tikrinti naudotas Kolmogorovo ir Smirnovo (*Kolmogorov–Smirnov*) suderinamumo kriterijus.

Lyginant IS ligonių ir kontrolinės grupės kognityvinius rodiklius buvo atlikta vienfaktorinė dispersinė analizė (ANOVA). *Post-hoc* daugkartinėi lyginimo analizei taikytas Bonferonio (*Bonferroni*) testas (jei grupių dispersijos buvo lygios, Leveno (*Levene*) testas  $>0,05$ ) arba Tamhano (*Tamhane's*) testas (jei grupių dispersijos buvo

nelygios, Leveno testas  $<0,05$ ). Vertinant kognityvinių rodiklių dinamiką po paūmėjimo, taikytas kartotinių bandymų dispersinės analizės metodas (*GLM Repeated Measures*).

Tiriant demografinių, klinikinių ir imunologinių rodiklių ryšį su BICAMS ir CANTAB testų rezultatais po paūmėjimo, konstruoti daugialypės tiesinės regresijos modeliai. Kintamųjų atrankai taikytas žingsnio (angl. *stepwise*) veiksnių įtraukimo metodas. Į regresijos lygtį įtraukti tie nepriklausomi kintamieji, kurių statistinis reikšmingumas buvo  $<0,05$ . Tiesinės regresijos koeficiento (R) reikšmės:  $\geq 0,7$  – ryšys labai stiprus,  $\geq 0,51$  – ryšys stiprus,  $\geq 0,36$  – ryšys vidutinis,  $\geq 0,14$  – ryšys silpnas.

Visų darbe pateikiamų p reikšmių reikšmingumo lygmuo laikytas fiksuotu ir lygiu 0,05.

## 5 TYRIMŲ REZULTATAI

### Tiriamųjų demografiniai ir klinikiniai rodikliai

Į galutinę tyrimo analizę įtraukta 120 asmenų. Tiriamųjų amžius buvo nuo 18 iki 61 metų (vidurkis $\pm$ SD 37,99 $\pm$ 9,69 m.). Iš jų 74 (61,7%) buvo moterys ir 46 (38,3%) vyrai. Ištirti vyrai ir moterys patikimai nesiskyrė pagal amžių (atitinkamai, vidurkis $\pm$ SD 36,96 $\pm$ 9,10 ir vidurkis $\pm$ SD 38,64,  $p=0,358$ ). Tiriamųjų mokymosi trukmė buvo nuo 9 iki 22 metų (vidurkis $\pm$ SD 14,99 $\pm$ 2,30).

Iš 120 tyrime dalyvavusių tiriamųjų 60 buvo dėl IS paūmėjimo gydyti ligoniai (ISp), 30 – IS ligoniai remisijos laikotarpiu (ISr) ir 30 – sveiki asmenys (KG), nesergantys IS ar kita reikšminga liga. Tiek KG asmenys, tiek ISr asmenys patikimai nesiskyrė pagal amžių, lytį, išsilavinimo trukmę nuo tiriamosios ISp grupės (4 lentelė).

4 lentelė. Demografinės IS sergančių ir sveikų kontrolinės grupės asmenų charakteristikos

	ISp grupė	ISr grupė	KG	Testas
<b>Tiriamųjų skaičius (n)</b>	60	30	30	-
<b>Vyrų/moterų (n)</b>	21/39	13/17	12/18	$\chi^2 = 0,635$ $p=0,728$
<b>Vidutinis amžius (metai)</b>	38,43 $\pm$ 9,6 (18-61)	37,47 $\pm$ 10,3 (22-59)	37,63 $\pm$ 9,5 (24-56)	ANOVA F= 0,13 $p=0,883$

<b>Išsilavinimas (trukmė metais)</b>	14,80±2,3	14,88±2,8	15,42±1,8	ANOVA F=0,877 p=0,419
<b>Išsilavinimas</b>				
• Moksleivis/studentas	3 (5,0%)	–	–	$\chi^2 = 12,69$ p=0,123
• Vidurinis	3 (5,0%)	3 (10,0%)	3 (10,0%)	
• Profesinis	16 (26,7%)	7 (23,3%)	7 (23,3%)	
• Aukštesnysis	12 (20,0%)	6 (20,0%)	6 (20,0%)	
• Aukštasis	26 (43,3%)	14 (46,7%)	14 (46,7%)	
<b>Darbinis užimtumas</b>				
Dirba protinį darbą	20 (33,3%)	14 (46,7%)	18 (60,0%)	$\chi^2 = 21,99$ p=0,001
Dirba fizinį darbą	14 (23,3%)	11 (36,7%)	12 (40,0%)	
Nedirba	23 (38,3%)	5 (16,7%)	–	
Moksleivis/studentas	3 (5,0%)	–	–	

ISp – išsėtine skleroze sergančių ligonių grupė paūmėjimo laikotarpiu, ISr – išsėtine skleroze sergančių ligonių grupė remisijos laikotarpiu, KG – kontrolinė sveikų asmenų grupė, EDSS – išplėstinė negalios vertinimo skalė.

ISp ir ISr grupės taip pat nesiskyrė pagal ligos trukmę, negalios laipsnį, vertinamą pagal EDSS (ISp grupės EDSS įvertintas 3-ią mėn. iki ligos paūmėjimo (N-49) bei 3-ią mėn. po paūmėjimo), pagal vidutinį paūmėjimų skaičių, remisijos laikotarpį bei imunomoduliuojančio gydymo trukmę. Klinikinės IS sergančių ligonių charakteristikos pateiktos 5 lentelėje.

5 lentelė. **Klinikinės IS ligonių charakteristikos**

	<b>ISp grupė</b>	<b>ISr grupė</b>	<b>Testas</b>
<b>Tiriamųjų skaičius (n)</b>	60	30	
<b>Ligos trukmė (metai)</b>	8,94±7,2	8,30±7,5	p= 0,697
<b>EDSS (ISp – 3-ią mėn. iki paūmėjimo)</b>	3,59±1,3 (N49)	3,25±1,19	p=0,243
<b>EDSS (ISp – 3-ią mėn. po paūmėjimo, remisijos stadija)</b>	3,78±1,26	3,25±1,19	p=0,061
<b>Vidutinis paūmėjimų skaičius</b>	4,82±3,3	3,83±2,4	p=0,108
<b>Remisijos laikotarpis (mėn.) PI [apatinė–viršutinė riba]</b>	23,22±23,80 [17,07-29,37]	30,2±29,18 [19,31-41,10]	p=0,228
<b>IMG vartojimo trukmė (m.) PI [apatinė–viršutinė riba]</b>	3,40±3,42 [2,49-4,31]	3,33±3,41 [2,06-4,61]	p=0,931

ISp – išsėtine skleroze sergančių ligonių grupė paūmėjimo laikotarpiu, ISr – išsėtine skleroze sergančių ligonių grupė remisijos laikotarpiu, EDSS – išplėstinė negalios vertinimo skalė, IMG – imunomoduliuojantis gydymas, PI – pasikliautiniai intervalai

ISp grupės (N-49) vidutinis EDSS balas iki ligos paūmėjimo buvo  $3,59 \pm 1,29$  ( $x_{\min} - x_{\max}$ : 1,5–6,0 balai), paūmėjimo metu tos pačios tiriamosios grupės (N-49) EDSS balas padidėjo iki  $5,03 \pm 1,00$  ( $x_{\min} - x_{\max}$ : 2,5–7,0 balai), o 3-ią mėn. po paūmėjimo sumažėjo iki  $4,08 \pm 1,14$  ( $x_{\min} - x_{\max}$ : 2,0–6,5 balai) (ANOVA  $F=100,44$ ,  $p < 0,001$ ). Visos tiriamosios ISp grupės (N-60) vidutinis EDSS balas ligos paūmėjimo laikotarpiu ir po paūmėjimo buvo kiek mažesnis – atitinkamai  $4,70 \pm 1,19$  ( $x_{\min} - x_{\max}$ : 2,0–7,0 balai) ligai paūmėjus ir  $3,78 \pm 1,26$  ( $x_{\min} - x_{\max}$ : 1,5–6,5 balai) po paūmėjimo.

ISp grupėje 56 (93,3 %) ligoniams buvo diagnozuojama RRIS eiga, 2 (3,3 %) ligoniams – APIS ir 2 (3,3 %) ligoniams – KIS. Panašiai pasiskirstė ir ISr grupės ligoniai pagal ligos eigą – 27 (90,0 %) ligoniams diagnozuota RRIS ir 3 (10,0 %) ligoniams – KIS ( $\chi^2 = 2,62$ ,  $p = 0,269$ ).

ISp grupės tiriamųjų paūmėjimo trukmė svyravo nuo 4 iki 180 dienų (vidurkis  $\pm$  SD  $47,77 \pm 43,38$  d.). Nustatyta, jog ilgesnė paūmėjimo trukmė patikimai koreliavo su vyresniu amžiumi bei žemesniu išsilavinimu (atitinkamai  $r = 0,296$ ,  $p = 0,022$  ir  $r = -0,260$ ,  $p = 0,045$ ). Ir kuo paūmėjimas buvo ilgesnis, tuo jis buvo sunkesnis (didesnis EDSS balo pokytis iki paūmėjimo), o po paūmėjimo nustatytas mažesnis negalios laipsnio kitimas (atitinkamai  $r = 0,287$ ,  $p = 0,045$  ir  $r = -0,320$ ,  $p = 0,013$ ).

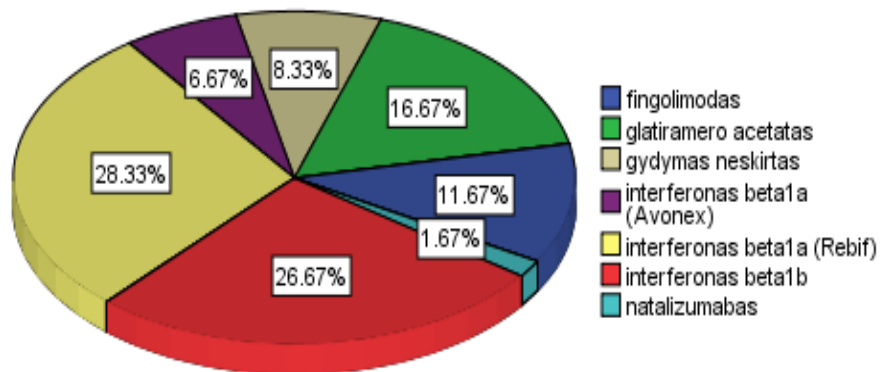
ISp ir ISr grupių ligoniams apskaičiuotas metinis paūmėjimų dažnis pagal formulę: metinis paūmėjimų dažnis = vidutinis paūmėjimų skaičius / ligos trukmė. ISp grupės metinio paūmėjimų dažnio mediana (IQR) buvo  $0,67(0,40-0,92)$ , ISr grupės –  $0,54(0,31-1,00)$ . ISp ir ISr grupės pagal metinį paūmėjimų dažnį nesiskyrė ( $p = 0,438$ ).

Paūmėjimui gydyti buvo skirta metilprednizolono pulsinė terapija 29 (48,3 %) tiriamiesiems, plazmaferezės (centrifuginės arba paprastosios) – 6 (10,0 %) tiriamiesiems arba metilprednizolono pulsinė terapija su plazmafereze (centrifugine) – 25 (41,7 %) tiriamiesiems. Didžiajai daliai ISp tiriamųjų, gydytų metilprednizolono pulsine terapija, skirti 3 g metilprednizolono – 43 (71,6 %) tiriamiesiems, 6 (10,0 %) – skirti 4 g, 4 (6,7 %) – 5 g ir 1 (1,7 %) – 6 g metilprednizolono. 37 (61,7 %) tiriamiesiems po

paūmėjimo gydymo taikytas reabilitacinis gydymas ir 23 (38,3 %) šis gydymas netaikytas.

55 (91,7 %) ISp grupės ligoniams po paūmėjimo gydymo buvo naujai paskirtas, pakeistas arba toliau tęstas imunomoduliuojantis gydymas (IMG), 5 (8,3 %) ligoniams, IMG neskirtas – šiems ligoniams buvo diagnozuotas KIS, APIS ligos eiga arba jie atsisakė gydymo. ISp grupės ligonių vartojamų imunomoduliuojančių vaistų pasiskirstymas vaizduojamas 5 pav. 41 (68,3 %) ISp ligoniui ligos eigą modifikuojantis (LEM) gydymas skirtas paūmėjimo metu ir tęstas po paūmėjimo arba skirtas iš karto po jo, o 15 ligonių (25,0 %) IMG pradėtas tik 1-ą mėn. po ligos paūmėjimo.

5 pav. ISp grupės ligonių vartojimi imunomoduliuojantys preparatai



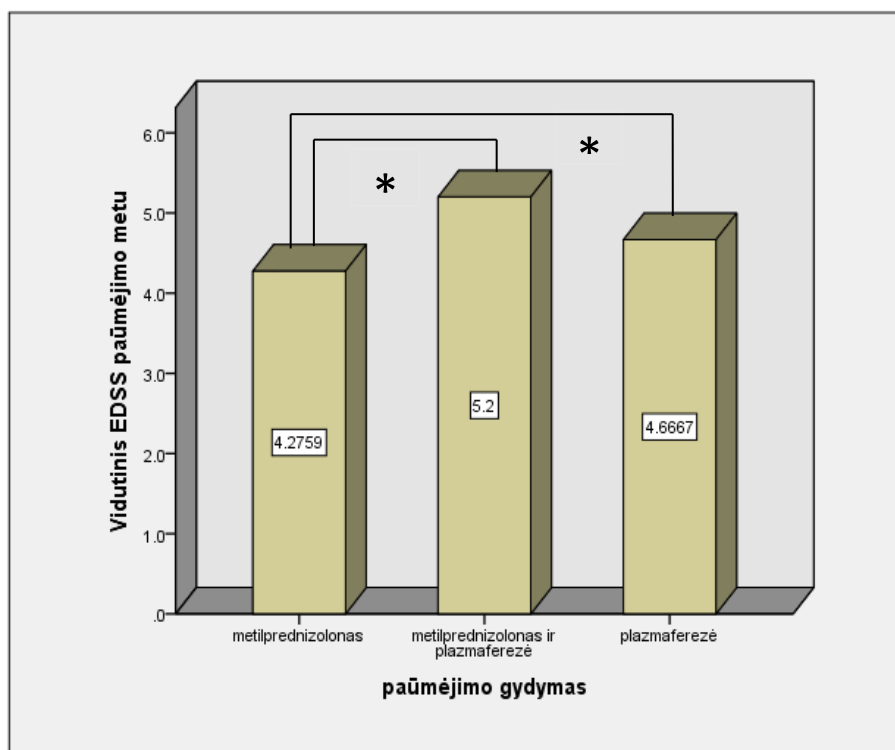
ISp grupės vidutinė IMG trukmė buvo  $3,40 \pm 3,42$  metai. Nustatyta, jog IMG vaistus patikimai ilgiau vartojo labiau išsilavinę ligoniai ( $r=0,300$ ,  $p=0,025$ ). Šeši (10,0 %) ligoniai imunosupresiniam gydymui vartojo azatiopriną – tai buvo ligoniai, sergantys APIS arba RRIS. Pastariesiems azatioprinas skirtas kartu su imunomoduliuojančiu gydymu. Didžioji dalis tiriamųjų – 54 (90,0 %) ligoniai – imunosupresinio gydymo nevartojo.

### Negalios sunkumo laipsnis ir paūmėjimo gydymas

Išanalizavome, koks buvo metilprednizolonu, plazmafereze arba sudėtine terapija gydytų ligonių negalios laipsnis paūmėjimo metu. Nustatėme, jog ligonių, kuriems buvo skirta pulsinė terapija metilprednizolonu, EDSS paūmėjimo metu buvo  $0,92 \pm 0,31$  balo

žemesnis nei ligonių, gydytų metilprednizolono pulsine terapija kartu su plazmaferezės procedūromis (ANOVA  $F=4,50$ ,  $p=0,012$ ). Ligonių, kurių IS paūmėjimui gydyti buvo skirtos tik plazmaferezės procedūros, EDSS buvo  $0,39\pm 0,51$  balo aukštesnis nei pulsine terapija gydytų ligonių ir  $0,53\pm 0,51$  balo žemesnis nei sudėtine terapija gydytų ligonių, tačiau šis skirtumas buvo nereikšmingas ( $p>0,05$ ) (6 pav.).

6 pav. Vidutinis EDSS balas gydant steroidais, plazmafereze arba sudėtine terapija



\*– rezultatų skirtumas statistiškai reikšmingas ( $p<0,05$ ).

Įvertintas ir EDSS pagerėjimo balas po paūmėjimo, skiriant skirtingus metilprednizolono kiekius. Kadangi tik vienam ligoniui buvo skirti 6 g metilprednizolono, tad šis atvejis nebuvo analizuotas. Vertinant EDSS pagerėjimo balą po paūmėjimo gydymo ligonių, kuriems buvo skirti 3 g, 4 g arba 5 g steroidų, nustatyta, kad ligonių, kuriems paūmėjimo gydymui buvo skirti 5 g metilprednizolono, reikšmingai sumažėjo vidutinis EDSS  $1,75\pm 0,26$  balo, o ligonių, kuriems buvo skirti 3 g ir 4 g metilprednizolono, EDSS sumažėjo atitinkamai  $0,85\pm 0,08$  balo ir  $0,67\pm 0,21$  balo

(ANOVA  $F=4,45$ ,  $p=0,008$ ). Tačiau vidutinis EDSS balas paūmėjimo metu skirtingu metilprednizolono kiekiu gydytų ligonių grupėse nesiskyrė, nors 3 g metilprednizolono gydytų ligonių grupėje jis ir buvo mažesnis nei 4 g ir 5 g gydytų grupėse (vidutinis EDSS balas buvo atitinkamai  $4,49\pm 0,18$ ,  $5,42\pm 0,49$  ir  $5,50\pm 0,60$  balo,  $p=0,104$ ).

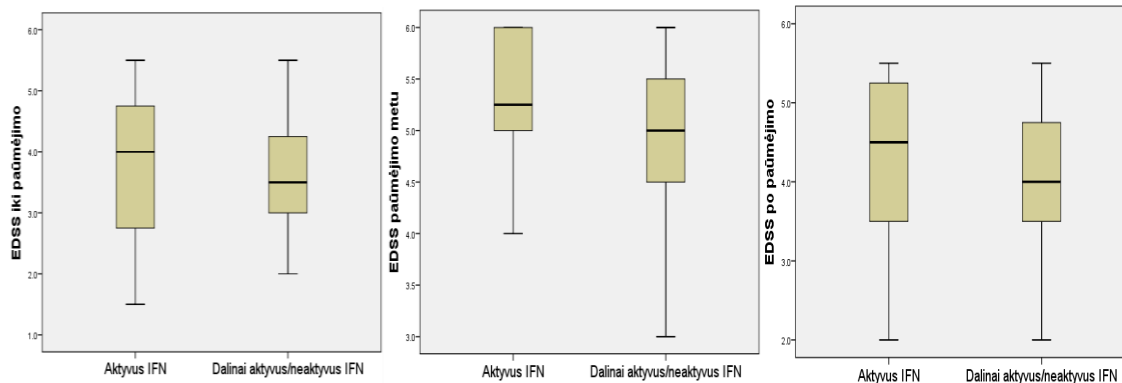
Vidutinis EDSS balas paūmėjimo metu ligonių, kuriems buvo taikytas reabilitacinis gydymas, buvo  $4,89\pm 1,09$  balo, o ligonių, kuriems nebuvo skirtas reabilitacinis gydymas, vidutinis EDSS balas ligos paūmėjimo metu buvo žemesnis –  $4,39\pm 1,31$  balo, tačiau šis skirtumas buvo nepatikimas ( $p>0,05$ ).

### **Imunologiniai tiriamųjų rodikliai ir jų ryšys su klinikinėmis charakteristikomis**

Tiriamiesiems, vartojusiems IFN- $\beta$  iki ligos paūmėjimo mažiausiai 1,5 metų (N-23), buvo nustatytas IFN- $\beta$  biologinis aktyvumas naudojant MxA indukcijos tyrimą. Iš 23 atliktų MxA tyrimų 11 (18,3 %) tiriamųjų IFN- $\beta$  viršijo abi slenkstines MxA ekspresijos/indukcijos vertes ir IFN- $\beta$  vertintas kaip biologiškai aktyvus, 10 (16,7 %) tiriamųjų viršyta viena iš MxA ekspresijos/indukcijos verčių ir nustatytas IFN- $\beta$  dalinis aktyvumas ir 2 (3,3 %) tiriamųjų nebuvo viršytos abi MxA slenkstinės vertės ir nustatytas visiškas IFN- $\beta$  blokas. IFN- $\beta$  dalinis aktyvumas ir visiškas blokas buvo nustatytas tik tiems ligoniams, kurie vartojo dideles IFN- $\beta$  dozes.

Vertinant visiško ir dalinio INF- $\beta$  aktyvumo grupių negalios sunkumo laipsnį pagal EDSS skalę, nustatyta, kad EDSS balas iki ligos paūmėjimo, paūmėjimo laikotarpiu ir po paūmėjimo nesiskyrė biologiškai aktyvaus ir dalinai aktyvaus / neaktyvaus IFN- $\beta$  grupėse (iš dalies aktyvi ir neaktyvi INF- $\beta$  grupės buvo analizuotos kartu) ( $p>0,05$ ) (7 pav.).

**7 pav. EDSS balas iki ligos paūmėjimo, paūmėjimo laikotarpiu ir po paūmėjimo aktyvaus ir iš dalies aktyvaus / neaktyvaus IFN- $\beta$  grupėse**



Panašus dėsningumas nustatytas ir vertinant EDSS dinamiką – iki ligos paūmėjimo ir po ligos paūmėjimo aktyvaus ir neaktyvaus INF- $\beta$  ligonių grupėse EDSS balo pokytis buvo statistiškai nereikšmingas: EDSS balas paūmėjimo laikotarpiu padidėjo  $1,18 \pm 0,64$  turinčių aktyvų INF- $\beta$  grupėje ir  $1,41 \pm 0,67$  balo – neaktyvų INF- $\beta$  ( $p > 0,05$ ), o sumažėjo po paūmėjimo – atitinkamai  $0,77 \pm 0,47$  ir  $0,96 \pm 0,62$  balo ( $p > 0,05$ ).

Nesiskyrė ir paūmėjimų skaičius bei metinis paūmėjimų dažnis ligonių, turinčių aktyvų ir iš dalies aktyvų / neaktyvų INF- $\beta$ : vidutinis paūmėjimų skaičius aktyvaus INF- $\beta$  grupėje buvo –  $6,00 \pm 3,49$ , metinis paūmėjimų dažnis –  $0,71(0,43–0,75)$ , o iš dalies aktyvaus / neaktyvaus INF- $\beta$  grupėje vidutinis paūmėjimų skaičius –  $6,25 \pm 3,60$ , metinis paūmėjimų dažnis –  $0,35(0,25–0,86)$  ( $p > 0,05$ ). Remisijos laikotarpis iki paūmėjimo, dėl kurio buvo gydoma ISp grupė, buvo ilgesnis ( $28,25 \pm 22,21$  mėn.) tiriamųjų, turinčių iš dalies aktyvų / neaktyvų INF- $\beta$ , nei aktyvaus INF- $\beta$  grupės tiriamųjų ( $16,82 \pm 9,28$  mėn.), tačiau skirtumas buvo nepatikimas ( $p > 0,05$ ).

Tiek aktyvaus INF- $\beta$ , tiek iš dalies aktyvaus / neaktyvaus INF- $\beta$  grupėse vienodai dažnai teko gydyti ligonius metilprednizolono pulsine terapija, plazmafereze arba sudėtine terapija ( $\chi^2 = 0,402$ ,  $p = 0,818$ ).

### **Kognityvinių funkcijų tyrimai BICAMS rinkiniu ir kompiuterinių testų baterija CANTABeclipse**

Į galutinę analizę patekusiems asmenims iš viso atlikta 240 testavimų BICAMS ir CANTABeclipse rinkiniais: tiriamoji grupė ISp (N-60) testuota tris kartus, ISr (N-30) ir KG (N-30) – po vieną kartą. BICAMS testų rinkinys vienam asmeniui atliktas



vidutiniškai per 15 min. CANTABeclipse sistema vieno tiriamojo ištyrimas (tiek sergančio IS, tiek KG) vidutiniškai truko 46,26±13,19 min. (nuo 22,77 iki 102,63 min.): sergančių IS ligonių tiek paūmėjimo, tiek remisijos laikotarpiu testavimas truko patikimai ilgiau (vidurkis±SD atitinkamai 51,02±14,24 ir 45,08±11,20) nei KG asmenų (37,90±7,46), o sergančių IS tiriamųjų testavimo trukmė nesiskyrė (ANOVA F=11,89, p<0,001).

### BICAMS testo rezultatai

Palyginome ISp, ISr ir KG asmenų BICAMS testų rezultatus. Visų trijų testų – SDMT, BVMT-R ir CVLT-II, bei CVLT-II testo uždelsto prisiminimo, rodiklių reikšmės buvo statistiškai patikimai blogesnės IS ligonių (tiek ISp, tiek ISr) nei KG asmenų. ISp grupės vidutinis SDMT testo rezultatas buvo 13,65 balo, BVMT-R – 6,46 balo, CVLT-II – 14,95 balo, o CVLT-II uždelsto prisiminimo – 3,17 balo žemesnis nei KG asmenų. SDMT testo, vertinančio informacijos apdorojimo greitį, ISp ligonių balų skaičius buvo patikimai 6,42 balo žemesnis nei ISr ligonių, o BVMT-R ir CVLT-II testo bei CVLT-II testo uždelsto prisiminimo, rezultatai ISp ir ISr grupių nesiskyrė (6 lentelė).

#### 6 lentelė. Visų tiriamųjų grupių BICAMS testų rezultatai

Testas	ISp grupė (N-60)	ISr grupė (N-30)	KG (N-30)	ANOVA	Post-hoc
SDMT	40,18±11,42	46,60±11,54	53,83±8,91	F=16,07; p<0,001	KG>ISr>ISp*
BVMT-R (0–36)	22,57±6,07	25,23±5,66	29,03±4,22	F=13,63; p<0,001	KG>ISr,ISp ISr=ISp*
CVLT-II (0–80)	52,02±9,61	54,80±9,40	66,97±4,68	F=30,99; p<0,001	KG>ISr,ISp ISr=ISp**
CVLT-II uždelstas prisiminimas (0–16)	12,23±2,66	12,80±3,12	15,40±0,72	F=16,86; p<0,001	KG>ISr,ISp ISr=ISp**

BICAMS – tarptautinis trumpasis IS ligonių kognityvinių funkcijų vertinimo testų rinkinys, ISp – išsėtinės sklerozės grupė paūmėjimo laikotarpiu, ISr – išsėtinės sklerozės grupė remisijos laikotarpiu, KG – kontrolinė grupė, SDMT – skaičių simbolių modalumo testas, BVMT-R – peržiūrėtas trumpasis vizualinės konstrukcinės atminties testas, CVLT-II – Kalifornijos žodžių išmokymo testas, II leidimas.

\* *Post-hoc* analizei taikytas Bonferonio testas

\*\* *Post-hoc* analizei taikytas Tamhane testas

Norėdami įvertinti BICAMS testų rezultatų dinamiką po paūmėjimo, palyginome visų testų rezultatus paūmėjimo laikotarpiu, 1-ą ir 3-ią mėn. po paūmėjimo. Nustatėme, jog visų trijų BICAMS testų bei CVLT-II testo uždelsto prisiminimo vidutiniai balų skaičiai statistiškai patikimai buvo aukštesni 1-ą mėnesį nei paūmėjimo laikotarpiu: SDMT testo vidutinis balas 1-ą mėn. buvo  $6,02 \pm 6,14$  balais aukštesnis, BVMT-II testo –  $3,73 \pm 4,93$  balais, CVLT-II –  $6,43 \pm 6,00$  balais, o CVL-II uždelsto prisiminimo –  $1,48 \pm 1,94$  balais. CVLT-II testo rezultatas buvo patikimai aukštesnis 2,12 balais ir 3-ią mėn. nei 1-ą, o SDMT ir BVMT-II testo rezultatai buvo šiek tiek aukštesni 3-ią mėn. po paūmėjimo, palyginti su 1-u mėn., tačiau 1-o ir 3-io mėn. rezultatai patikimai nesiskyrė (7 lentelė).

**7 lentelė. ISp grupės ligonių BICAMS testų rezultatai paūmėjimo laikotarpiu ir jų dinamika po paūmėjimo**

Testas	ISp1 grupė (N-60)	ISp2 grupė (N-60)	ISp3 grupė (N-60)	ANOVA	Post hoc
SDMT	40,18±11,42	46,20±12,28	46,62±10,96	F=43,08; p<0,001*	ISp1<ISp2,ISp3 ISp2=ISp3
BVMT-R (0–36)	22,57±6,07	26,30±4,56	26,93±4,62	F=34,73; p<0,001*	ISp1<ISp2,ISp3 ISp2=ISp3
CVLT-II (0–80)	52,02±9,61	58,45±8,36	60,57±9,59	F=65,87; p<0,001	ISp1<ISp2<ISp3
CVLT-II, uždelstas prisiminimas (0–16)	12,23±2,66	13,72±2,22	13,98±2,04	F=33,84; p<0,001*	ISp1<ISp2,ISp3 ISp2=ISp3

ISp1 – išsėtinės sklerozės grupė paūmėjimo laikotarpiu, ISp2 – išsėtinės sklerozės grupė 1-ą mėn. po paūmėjimo, ISp3 – išsėtinės sklerozės grupė 3-ią mėn. po paūmėjimo, SDMT – skaičių simbolių modalumo testas, BVMT-R – peržiūrėtas trumpasis vizualinės konstrukcinės atminties testas, CVLT-II – Kalifornijos žodžių išmokimo testas, II leidimas.

\* – naudotas Greenhouse–Geisser kriterijus.

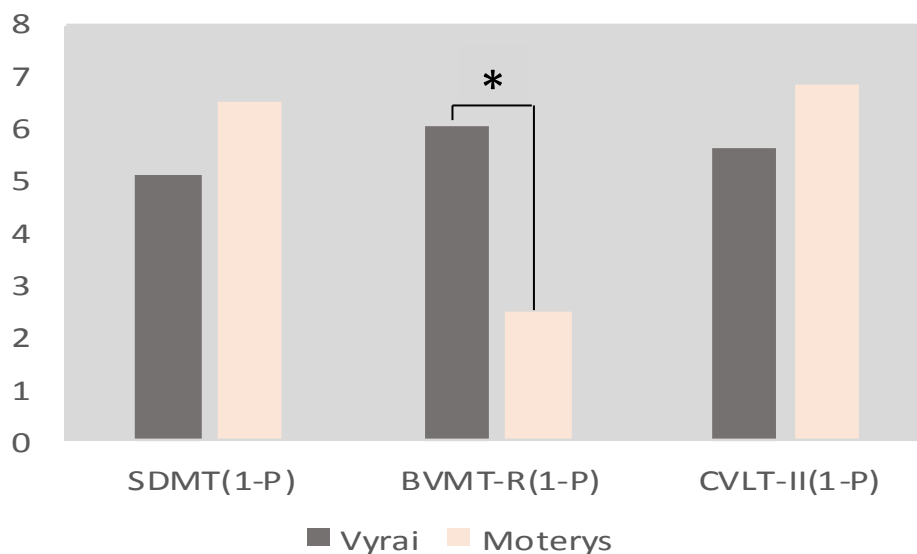
### **BICAMS testų dinamikos po paūmėjimo ir demografinių bei klinikinių rodiklių ryšys**

Norėdami įvertinti BICAMS testų rezultatų pagerėjimą per tam tikrą laikotarpį, iš pradžių apskaičiavome naujas reikšmes – skirtumus tarp 1-o arba 3-io mėn. ir paūmėjimo. Pavyzdžiui, BICAMS rinkinio ISp grupės SDMT testo rezultatas buvo

reikšmingai didesnis 1-ą ir 3-ią mėn. lyginant su ligos paūmėjimo rezultatu, tačiau patikimo skirtumo tarp 1-o ir 3-io mėn. negauta. Remiantis ISp grupės SDMT testo reikšmingais rezultatų skirtumais, buvo apskaičiuotos naujos reikšmės: SDMT(1-P) – tai 1-ą mėn. ir paūmėjimo laikotarpiu atlikto SDMT testo rezultatų skirtumas, ir SDMT(3-P) – tai 3-ią mėn. ir paūmėjimo laikotarpiu atlikto testo rezultatų skirtumas. Atitinkamai apskaičiuotos ir CVLT-II bei BVMT-R testo naujosios reikšmės. Kadangi CVLT-II testo atveju reikšmingas skirtumas buvo ir tarp 1-o ir 3-io mėn., todėl buvo apskaičiuotos trys naujos reikšmės – CVLT-II(1-P), CVLT-II(3-P), CVLT-II(1-3).

Toliau įvertintas vyrų ir moterų visų trijų BICAMS testų rezultatų pokytis po paūmėjimo. Nustatyta, jog vyrų patikimai labiau pagerėjo regimąją atmintį vertinančio testo BVMT-R(1-P) rezultatas nei moterų ( $p < 0,05$ ), tačiau BVMT-R(3-P) rezultatas moterų ir vyrų nesiskyrė ( $p > 0,05$ ). Moterų po paūmėjimo buvo linkęs labiau pagerėti žodinis išmokymas, arba CVLT-II(1-P) testo rezultatas, bei informacijos apdorojimo greitis, arba SDMT(1-P) testo rezultatas, nei vyrų, tačiau skirtumas abiem atvejais buvo nepatikimas ( $p > 0,05$ ) (8 pav.).

**8 pav. Vyrų ir moterų BICAMS testų rezultatų dinamika po paūmėjimo**



SDMT(1-P) – SDMT testo 1-o mėn. ir paūmėjimo laikotarpiu testavimo skirtumas, BVMT-R(1-P) – BVMT-R testo 1-o mėn. ir paūmėjimo laikotarpiu testavimo skirtumas, CVLT-II(1-P) – CVLT-II testo 1-o mėn. ir paūmėjimo laikotarpiu testavimo skirtumas.

\* – rezultatų skirtumas statistiškai reikšmingas ( $p < 0,05$ ).

Visų trijų BICAMS testų rezultatai paūmėjimo laikotarpiu (ISp1 grupė) buvo patikimai blogesni vyresnio amžiaus ligonių (SDMT  $r = -0,474$ ,  $p < 0,001$ ; BVMT-R  $r = -0,319$ ,  $p = 0,013$ ; CVLT-II  $r = -0,331$ ,  $p = 0,01$ ). Tačiau patikimo ryšio tarp amžiaus ir visų trijų BICAMS testų rezultatų pagerėjimo tiek per pirmą, tiek per trečią mėnesį nenustatyta ( $p > 0,05$ ).

Vertinant BICAMS testų rezultatų paūmėjimo laikotarpiu ryšius su išsilavinimu (mokymosi trukme metais), taip pat nustatyti reikšmingi koreliacijos koeficientai – visų trijų BICAMS testų rezultatai patikimai buvo aukštesni labiau išsilavinusių žmonių (SDMT  $r = 0,435$ ,  $p = 0,001$ ; BVMT-R  $r = 0,272$ ,  $p = 0,035$ ; CVLT-II  $r = 0,376$ ,  $p = 0,003$ ). Tačiau, vertinant BICAMS testų rezultatų dinamiką per pirmą mėnesį po paūmėjimo, rastas atvirkštinis ryšys – ilgiau besimokančių asmenų CVLT-II ir BVMT-R testų rezultatų pagerėjimas buvo patikimai mažesnis (CVLT-II(1-P)  $r = -0,295$ ,  $p = 0,022$ ; BVMT-R(1-P)  $r = -0,258$ ,  $p = 0,046$ ). Tačiau patikimų ryšių tarp BICAMS testų dinamikos per 3 mėn. po paūmėjimo ir išsilavinimo bei SDMT(1-P) ir išsilavinimo nenustatyta ( $p > 0,05$ ).

Lyginant metilprednizolonu, plazmafereze arba sudėtine terapija (metilprednizolonas ir plazmaferezė) gydytų ligonių grupes pagal BICAMS testų dinamikos skirtumus po ligos paūmėjimo, jokių skirtumų nenustatyta ( $p > 0,05$ ). Taip pat nenustatyta patikimų rezultatų skirtumų pagal tai, ar ligoniams buvo skirtas reabilitacinis gydymas po ligos paūmėjimo, ar jo neskirta, ar nustatytas aktyvus arba neaktyvus IFN- $\beta$  ( $p > 0,05$ ). Ligonų, kuriems buvo iš karto pradėtas arba tęstas IMG po paūmėjimo, vidutinis SDMT(3-P) testo rezultatas buvo patikimai aukštesnis  $5,29 \pm 1,46$  balais nei ligonių, kuriems IMG skirtas 1-ą mėn. po ligos paūmėjimo ( $p = 0,009$ ). Kitų BICAMS testų rezultatai skirtingu laiku pradėto IMG grupėse nesiskyrė ( $p > 0,05$ ).

Kiti nustatyti reikšmingi koreliacijų ryšiai tarp BICAMS testų ir paūmėjimo trukmės bei remisijos laikotarpio iki paūmėjimo – kuo trumpesnis buvo ligos paūmėjimas, tuo buvo aukštesnis CVLT-II(3-1) testo rezultatas ( $r = -0,255$ ,  $p = 0,049$ ) ir kuo ilgesnis buvo remisijos laikotarpis iki paūmėjimo, tuo aukštesnis BVMT-R(3-P) testo rezultatas ( $r = 0,305$ ,  $p = 0,018$ ), tačiau tarp kitų BICAMS testų rezultatų ir paūmėjimo trukmės bei remisijos laikotarpio patikimų ryšių negauta ( $p > 0,05$ ). Patikimų

ryšių tarp BICAMS testų rezultatų dinamikos ir negalios laipsnio, negalios atsitaikymo, ligos trukmės, metilprednizolono kiekio, skirto paūmėjimui gydyti, IMG vartojimo trukmės ar metinio paūmėjimų dažnio taip pat nenustatyta ( $p > 0,05$ ).

### **Veiksniai, turintys įtakos IS ligonių BICAMS testų dinamikai po paūmėjimo**

Norėdami įvertinti veiksnius, turinčius įtakos BICAMS testų rezultatams po paūmėjimo, naudojome pirmiau apkaičiuotas ir aprašytas naujas reikšmes – SDMT, BVMT-R ir CVLT-II testų rezultatų skirtumus tarp 1-o arba 3-io mėnesio ir paūmėjimo. Kiekvienai naujai kognityvinio testo dinamiką aprašančiai reikšmei konstravome daugialypės tiesinės regresijos modelį. Modeliuose priklausomas kintamasis laikytas BICAMS testo (1-P) arba (3-P) skirtumas, o nepriklausomais – BICAMS testo rezultatai paūmėjimo metu ir (ar) įvairūs nekognityvinius simptomus apibūdinančių rodiklių (demografinių, klinikinių ar imunologinių) deriniai: amžius, lytis, išsilavinimas, darbingumas, ligos eiga ir trukmė, EDSS balas iki paūmėjimo, paūmėjimo laikotarpiu arba po paūmėjimo, EDSS pablogėjimas paūmėjimo laikotarpiu arba pagerėjimas po paūmėjimo, paūmėjimo trukmė, paūmėjimo gydymas (medikamentinis/reabilitacinis), IMG pradėjimo laikotarpis po paūmėjimo, jo vartojimo trukmė, INF- $\beta$  biologinis aktyvumas, metinis paūmėjimų dažnis, remisijos laikotarpis iki paūmėjimo. Kadangi potencialių KF atsistatymo po paūmėjimo veiksnių skaičius buvo pakankamai didelis, todėl vengiant daugiakolinearumo tarp minėtų nepriklausomų kintamųjų buvo renkami skirtingi aiškinamųjų kintamųjų deriniai. Naudotas žingsnio (angl. *stepwise*) metodas – į regresijos lygtį įtraukti tie nepriklausomi kintamieji, kurių statistinis reikšmingumas buvo  $< 0,05$ .

Sudaryti regresijos modeliai užrašyti vadovaujantis matematinio formalioju regresijos modelio užrašu:

$Y = C + a_1 * X_1 + a_2 * X_2 + a_3 * X_3 + a_4 * X_4 + \dots$ ; čia Y – prognozuojamas kintamasis,  $X_1, X_2, X_3$  – aiškinamieji kintamieji (regresoriai), C – konstanta,  $a_1, a_2, a_3$  – koeficientai. Teigiamą konstantos rodiklio kryptis reiškia, kad didesnės įverčio reikšmės rodo teigiamą prognozuojamo kintamojo ir konstantos priklausomybę, o neigiama kryptis – atitinkamai neigiamą priklausomybę. Šalia regresijos lygčių pateikti rodikliai:  $R^2$  –

determinacijos koeficientas, p iš eilės – regresijos modelio patikimumas ir regresijos modelyje pateiktų koeficientų patikimumas.

SDMT(1-P) rodikliui sudaryti statistiškai patikimų regresijos modelių, kuriuose būtų reikšmingi bent du nepriklausomi faktoriai, nepavyko. SDMT(1-P) rodikliui vienintelis įtakos turintis rodiklis buvo SDMT testo rezultatas paūmėjimo metu – SDMT-P ( $p < 0,05$ ).

Analizuojant SDMT(3-P) rezultatui įtaką darančius faktorius, pavyko nustatyti keturis reikšmingus regresijos modelius, kuriuose buvo bent du nepriklausomi kintamieji. Pirmiausia į modelį įtraukėme SDMT-P rezultatą ir demografinius rodiklius – amžių, lytį ir mokymosi trukmę. Gauto SDMT(3-P) rezultato pagerėjimo prognozavimo modelyje liko SDMT-P, amžius ir mokymosi trukmė, o lytis buvo pašalinta kaip nereikšmingas kintamasis. SDMT(3-P) rezultato pagerėjimą nusako ši regresijos lygtis:

$$\text{SDMT(3-P)} = 11,72 - 0,29 \times \text{SDMT-P} + 0,61 \times \text{mokymosi trukmė} - 0,12 \times \text{amžius.}$$

$R^2=0,243$ ;  $p < 0,001$ ,  $p=0,006$ ,  $p=0,025$ .

Pateikta regresijos lygtis rodo, kad žemesnį SDMT-P balą ir aukštesnį išsilavinimą turintiems bei jaunesnio amžiaus tiriamiesiems SDMT(3-P) rezultatas pagerėjo labiau.

Tuomet į modelį įtraukėme SDMT-P rezultatą ir nekognityvinius klinikinius rodiklius – ligos trukmę, paūmėjimo sunkumo laipsnį (EDSS pablogėjimas iki paūmėjimo (EDSS(R-P)) ir negalios regresavimo laipsnį (EDSS pagerėjimas po paūmėjimo (EDSS(P-R))). Reikšmingi kintamieji modelyje liko paūmėjimo sunkumo laipsnis ir SDMT-P. Regresijos lygtis:

$$\text{SDMT(3-P)} = 7,06 - 2,98 \times \text{EDSS(R-P)} - 0,12 \times \text{SDMT-P.}$$

$R^2=0,311$ ;  $p < 0,001$ ,  $p=0,013$ .

Norėdami išsiaiškinti, kurie EDSS balo vertinimai – iki paūmėjimo, paūmėjimo laikotarpiu ar po paūmėjimo, yra svarbiausi SDMT(3-P) rezultato pagerėjimui, į modelį greta SDMT-P įtraukėme EDSS balą iki paūmėjimo, paūmėjimo laikotarpiu ir po paūmėjimo. Galutiniame modelyje reikšmingi kintamieji informacijos apdorojimo greičio pagerėjimui po paūmėjimo liko EDSS paūmėjimo metu ir EDSS iki paūmėjimo bei SDMT-P. Tačiau EDSS po paūmėjimo įtakos šio testo rezultatų pagerėjimui neturėjo. Aprašanti regresijos lygtis:

**SDMT(3-P) = 5,61 + 3,09 x EDSS-P – 2,79 x EDSS-R – 0,12 x SDMT-P.**  $R^2=0,306$ ;  
 $p<0,001$ ,  $p<0,001$ ,  $p=0,023$ .

Bandyta analizuoti tokius klinikinius veiksnius kaip ligos trukmė, IMG trukmė, gydymo IFN- $\beta$  pradėjimas (iš karto ar po 1 mėn.), paūmėjimo gydymas (medikamentinis, reabilitacinis), tačiau reikšmingą įtaką turintis veiksnys greta SDMT-P buvo tik IMG inicijavimo laikotarpis. Regresijos lygtis:

**SDMT(3-P) = 18,27 – 4,12 x IMG-P – 0,16 x SDMT-P.**  $R^2=0,153$ ;  $p=0,042$ ,  $p=0,046$ .

Regresijos lygtis nurodo, jog IMG pradėjimas po paūmėjimo 1-ą mėn. turėjo neigiamą įtaką SDMT(3-P) rezultato pagerėjimui.

Tokiu pat būdu ieškojome ir kintamųjų derinių, turinčių įtakos regimąją atmintį vertinančio BVMT-R testo rezultatų pagerėjimui po paūmėjimo. Skirtingai nuo SDMT(1-P), BVMT-R(1-P) rodikliui pavyko sudėlioti vieną reikšmingą regresijos modelį. Įtraukus į modelį BVMT-R rezultatą paūmėjimo metu, lytį, amžių, išsilavinimą, skirtą gydymą metilprednizolonu (gydymas plazmaferezės procedūromis neįtrauktas dėl daugiakolinearumo) ir reabilitacinį gydymą, reikšmingi modelio kintamieji liko BVMT-R-P, lytis ir reabilitacinis gydymas. Regresijos lygtis:

**BVMT-R(1-P) = 23,77– 0,52 x BVMT-R-P – 3,1 x lytis – 2,2 x reabilitacinis gydymas.**  $R^2=0,563$ ;  $p<0,001$ ,  $p=0,001$ ,  $p=0,014$ .

Regimosios atminties pagerėjimui per 1-ą mėn. teigiamą įtaką turi stipresnis jos pažeidimas paūmėjimo laikotarpiu, vyriškoji lytis ir reabilitacinis gydymas po paūmėjimo.

Palikę modelyje tuos pačius nepriklausomus veiksnius, tačiau vertindami BVMT-R rezultato pagerėjimą per 3 mėn., nustatėme, kad BVMT-R(3-P) rezultatui darė įtaką BVMT-P ir gydymas metilprednizolonu. Regresijos lygtis:

**BVMT-R(3-P) = 20,98 – 0,54 x BVMT-R-P – 3,98 x metilprednizolonas.**  $R^2=0,483$ ;  
 $p<0,001$ ,  $p=0,011$ .

Tad regimosios atminties pagerėjimą per 3 mėn. teigiamai veikė žemesnis BVMT-P rezultatas bei gydymas plazmafereze.

Pridėjus prie pirmiau analizuotų nepriklausomų kintamųjų IFN-β biologinį aktyvumą, nustatyta, jog reikšmingi modelio kintamieji liko BVMT-P ir INF-β aktyvumas. Regresijos lygtis:

**BVMT-R(3-P) = 24,87 – 0,67 x BVMT-R-P – 3,01 x IFN-β biologinis aktyvumas.** R<sup>2</sup> = 0,755; p<0,001, p=0,005.

Teigiamai BVMT-R(3-P) rezultatų pagerėjimą veikė stipresnis regimosios atminties pažeidimas paūmėjimo laikotarpiu ir aktyvus INF-β.

Analizuojant veiksnius, darančius įtaką CVLT-II testo rezultatų pagerėjimui per 1-ą mėn., iš pradžių į regresijos modelio nepriklausomus kintamuosius įtraukėme CVLT-II-P rezultatą ir demografinius rodiklius – amžių, išsilavinimą ir lytį. Nustatėme, kad reikšmingi CVLT-II(1-P) rezultatui įtaką darantys veiksniai buvo CVLT-P pažeidimo sunkumas bei moteriškoji lytis. Regresijos lygtis:

**CVLT-II(1-P) = 15,49 – 0,27 x CVLT-II-P + 1,99 x lytis.** R<sup>2</sup> = 0,286; p<0,001, p=0,021.

Vertinant CVLT-II(3-P) rezultato pagerėjimui įtaką darančius veiksnius, nustatytas taip pat vienas reikšmingas regresijos modelis. Įtraukus į nepriklausomus kintamuosius CVLT-II-P rezultatą, lytį, EDSS iki paūmėjimo, paūmėjimo laikotarpiu ir po paūmėjimo, ligos bei paūmėjimo trukmę, nustatyta, jog reikšmingi žodinės atminties pagerėjimo po paūmėjimo veiksniai buvo CVLT-II-P rezultatas ir paūmėjimo trukmė – didesnis pagerėjimas buvo turinčių žemesnį CVLT-II-P rezultatą ir trumpesnę paūmėjimo laiką iki gydymo. Regresijos lygtis:

**CVLT-II(3-P) = 30,40 -0,37 x CVLT-II -P – 0,46 x paūmėjimo trukmė.** R<sup>2</sup> = 0,292; p<0,001, p=0,009.

Visuose regresijos modeliuose svarbus BICAMS testų rezultatų pagerėjimui įtaką darantis kintamasis buvo ISp1 BICAMS testo rezultatas – SDMT-P, BVMT-R-P ir CVLT-II-P. Taip pat pastebėjome, kad dviejų testų rezultatų pagerėjimui buvo svarbi lytis – BVMT-R testo atveju teigiamos įtakos turėjo vyriškoji lytis, CVLT-II testo atveju priešingai – KF pagerėjimui įtakos turėjo moteriškoji lytis, o SDMT testo rezultato pagerėjimui lytis įtakos neturėjo, tačiau tai buvo vienintelis testas, kurio rezultatas buvo veikiamas EDSS balo paūmėjimo arba remisijos metu bei EDSS balo pokyčių (tarp



remisijos ir paūmėjimo). BVMT-R testo atveju teigiamos įtakos rezultatui taip pat turėjo paūmėjimui gydyti skirtas metilprednizolonas, biologiškai aktyvus IFN- $\beta$  bei reabilitacinis gydymas, taikytas po ligos paūmėjimo. CVLT-II testo rezultato pagerėjimui po paūmėjimo, skirtingai nuo kitų, teigiamos įtakos turėjo paūmėjimo trukmė – kuo paūmėjimas buvo trumpesnis, tuo CVLT-II testo rezultatas buvo aukštesnis.

### Reakcijos laiko testo rezultatai

Vertindami ISp, ISr ir KG asmenų RTI testo rezultatų skirtumus, nustatėme, kad IS ligonių (tiek ISp, tiek ISr grupių) paprasto judėjimo (RTISimot) ir reakcijos laiko (RTISiret) bei penkių pasirinkimų judėjimo (RTIFichomot) ir reakcijos laiko (RTIFichoret) testų rezultatai buvo patikimai aukštesni nei KG asmenų ( $p < 0,05$ ). Tačiau ISp ir ISr grupių RTI testų minėtų rodiklių rezultatai patikimai nesiskyrė ( $p > 0,05$ ). Priešingai, RTI testo atlikimo trukmė KG ir ISr grupės asmenų nesiskyrė ( $p > 0,05$ ), o ISp grupės asmenys atliko šį testą patikimai ilgiau nei KG ir ISr grupė ( $p < 0,05$ ). Vienintelis RTI testo rodiklis – paprastas tikslumo skaičius, visų trijų grupių nesiskyrė ( $p > 0,05$ ), t. y. visų trijų tiriamųjų grupių asmenys RTI testą atliko patikimai vienodu tikslumu (8 lentelė).

#### 8 lentelė. Visų tiriamųjų grupių RTI testo rezultatai

Testas	ISp grupė (N-60)	ISr grupė (N-30)	KG (N-30)	ANOVA	Post-hoc
RTI trukmė (sekundės)	355,00± 79,47	321,03± 26,70	308,43± 32,76	F=7,03; p=0,001	KG,ISr<ISp, KG=ISr**
RTIFichomot	569,30± 182,95	563,00± 316,74	359,75± 76,25	F=11,22; p<0,001	KG<ISr,ISp, ISr=ISp**
RTIFichoret	416,73± 99,74	377,73± 68,67	332,10± 47,85	F=10,80; p<0,001	KG<ISr,ISp ISr=ISp**
RTISacsco	8,75± 0,65	8,87± 0,78	8,50± 0,63	F=2,32; p=0,103	-
RTISimot	631,11± 188,40	625,55± 288,40	459,99± 194,24	F=6,74; p=0,002	KG<ISr,ISp ISr=ISp*
RTISiret	392,95± 95,46	368,29± 88,72	305,98± 43,06	F=10,82; p<0,001	KG<ISr,ISp ISr=ISp**

ISp – išsėtinės sklerozės grupė paūmėjimo laikotarpiu, ISr – išsėtinės sklerozės grupė remisijos laikotarpiu, KG – kontrolinė grupė, RTI – reakcijos laiko testas, RTIFichomot – RTI testo penkių pasirinkimų judėjimo laikas, RTIFichoret – RTI testo penkių pasirinkimų reakcijos laikas, RTISacsco – RTI testo paprastas tikslumo skaičius, RTISimot – RTI testo paprastas judėjimo laikas, RTISiret – RTI testo paprastas reakcijos laikas.

\**Post-hoc* analizei taikytas Bonferonio testas

\*\**Post-hoc* analizei taikytas Tamhane testas

Palyginome ISp grupės RTI testo rezultatų dinamiką po ligos paūmėjimo. Nustatėme, jog ISp grupės tiriamieji 1-ą mėn. po ligos paūmėjimo RTI testą atliko patikimai trumpiau nei paūmėjimo metu – vidutinis testo atlikimo laikas buvo  $41,15 \pm 82,47$  s trumpesnis. Pirmą mėnesį po IS paūmėjimo buvo patikimai trumpesnis ir vidutinis testų laikas: paprasto judėjimo laiko (RTISimot) – 61,23 ms, paprasto reakcijos laiko (RTISiret) – 33,37 ms, penkių pasirinkimų judėjimo testo (RTIFichomot) – 68,33 ms, penkių pasirinkimų reakcijos testo (RTIFichoret) – 30,69 ms. Reikšmingas RTI testų rodiklių pagerėjimas buvo nustatytas 1-ą mėn. po IS paūmėjimo ( $p < 0,05$ ), o 1-ą ir 3-ią mėn. po paūmėjimo visų RTI testo rodiklių rezultatai nesiskyrė ( $p > 0,05$ ). Kaip ir lyginant RTI testo rezultatų skirtumus tarp sergančių IS grupės ir KG, vienintelis RTI testo rodiklis – paprastas tikslumo skaičius, tarp trijų ISp grupės testavimo laikotarpių taip pat nesiskyrė (9 lentelė).

9 lentelė. **ISp grupės ligonių RTI testo rezultatų dinamika po IS paūmėjimo**

Testas	ISp1 grupė (N-60)	ISp2 grupė (N-60)	ISp3 grupė (N-60)	ANOVA	Post hoc
RTI trukmė (sekundės)	355,00±79,46	313,85±30,78	318,43±52,07	F=10,06; p<0,001*	ISp1>ISp2,ISp3 ISp2=ISp3
RTIFichomot	569,30±182,95	500,97±135,12	480,69±170,50	F=12,42; p<0,001*	ISp1>ISp2,ISp3 ISp2=ISp3
RTIFichoret	416,73±99,74	386,04±74,08	374,66±64,95	F=19,85; p<0,001*	ISp1>ISp2,ISp3 ISp2=ISp3
RTISacsco	8,75±0,65	8,83±0,49	8,85±0,69	F=0,58; p=0,561	-
RTISimot	631,11±188,40	569,88±200,08	554,08±178,08	F=7,20; p=0,001	ISp1>ISp2,ISp3 ISp2=ISp3
RTISiret	392,95±95,46	359,58±79,62	352,46±78,79	F=11,42; p<0,001	ISp1>ISp2,ISp3 ISp2=ISp3

ISp1 – išsėtinės sklerozės grupė paūmėjimo laikotarpiu, ISp2 – išsėtinės sklerozės grupė 1-ą mėn. po paūmėjimo, ISp3 – išsėtinės sklerozės grupė 3-ią mėn. po paūmėjimo, RTI – reakcijos laiko testas, RTIFichomot – RTI testo penkių pasirinkimų judėjimo laikas, RTIFichoret – RTI testo penkių pasirinkimų reakcijos laikas, RTISacsco – RTI testo paprastas tikslumo skaičius, RTISimot – RTI testo paprastas judėjimo laikas, RTISiret – RTI testo paprastas reakcijos laikas.

\*– naudotas Greenhouse–Geisser kriterijus.

## **RTI testų dinamikos po ligos paūmėjimo ir demografinių bei klinikinių rodiklių ryšys**

Kaip ir BICAMS testų atveju, RTI testui apskaičiuojame naujas reikšmes – testų rezultatus, kurie reikšmingai kito po paūmėjimo, skirtumus tarp 3-io arba 1-o mėn. ir paūmėjimo. Gautos aštuonios naujos reikšmės – RTIFichomot(1-P), RTIFichoret(1-P), RTISimot(1-P), RTISiret(1-P), RTIFichomot(3-P), RTIFichoret(3-P), RTISimot(3-P) ir RTISiret(3-P). Pabandėme analizuoti, kaip skyrėsi RTI testo vidutinės reikšmės atskiruose tiriamųjų pogrupiuose ir kaip jos koreliavo su demografinėmis, klinikinėmis ir imunologinėmis charakteristikomis.

Įvertinę vyrų ir moterų RTI testų dinamiką po ligos paūmėjimo, nustatėme, kad reakcijos greičius vertinančių testų reikšmės tarp skirtingos lyties atstovų patikimai nesiskyrė – tiek vyrų, tiek moterų visų testų reakcijos laikas po paūmėjimo pakito vienodai ( $p > 0,05$ ). Palyginome RTI testo rezultatų skirtumus ir paūmėjimo metu (ISp1 grupė), tačiau patikimų skirtumų tarp vyrų ir moterų taip pat nenustatėme ( $p > 0,05$ ).

Kaip ir BICAMS testų atveju, RTI testų rezultatų skirtumų metilprednizolonu, plazmaferoze ar sudėtine terapija gydytų ligonių grupėse nenustatyta – visų RTI testų dinamika trijose skirtingo gydymo grupėse po paūmėjimo buvo vienoda ( $p > 0,05$ ). Tačiau penkių pasirinkimų reakcijos laikas per 3 mėn. po paūmėjimo – RTIFichoret(3-P) ligonių, kuriems buvo skirtas reabilitacinis gydymas, vidutiniškai 35,72 ms buvo mažesnis nei ligonių, kuriems reabilitacinis gydymas neskirtas ( $p = 0,018$ ), o paprastas judėjimo laikas per pirmąjį mėn. – RTISimot(1-P) – 107,66 ms mažesnis ligonių, kurių INF- $\beta$  buvo aktyvus, nei ligonių, kurių INF- $\beta$  buvo neaktyvus ( $p = 0,031$ ). RTI testo rezultatų skirtumų anksčiau ar vėliau pradėto IMG grupėse nebuvo ( $p > 0,05$ ).

Analizuojant sąsajas tarp RTI testo dinamikos po paūmėjimo ir kiekybinių rodiklių, nustatyti patikimi koreliacijos ryšiai: kuo ligos trukmė buvo mažesnė, tuo RTISiret(3-P) rezultatas buvo aukštesnis, kuo didesnis paūmėjimui gydyti skirtas metilprednizolono kiekis, tuo RTISimot(1-P) ir RTISimot(3-P) buvo aukštesni, ir kuo sunkesnis buvo paūmėjimas (EDSS balo pokytis tarp remisijos ir paūmėjimo), tuo RTIFichomot(3-P) po paūmėjimo buvo aukštesnis. Tačiau aukštesnis RTIFichomot(1-P) rezultatas buvo susijęs su vyresnio amžiaus tiriamaisiais ( $p < 0,05$ ) (10 lentelė).

10 lentelė. RTI testo dinamikos po paūmėjimo ryšys su klinikinėmis ir demografinėmis charakteristikomis

		Amžius	EDSS dinamika iki paūmėjimo	Ligos trukmė	Metilprednizolono kiekis
RTIFichomot(1-P)	r <sup>1</sup>	<b>0,261</b>	0,169	0,086	0,135
	p	<b>0,044</b>	0,245	0,512	0,333
RTIFichomot(3-P)	r <sup>1</sup>	0,024	<b>0,338</b>	-0,161	0,186
	p	0,856	<b>0,018</b>	0,219	0,181
RTISiret(3-P)	r <sup>1</sup>	-0,006	-0,009	<b>-0,307</b>	-0,067
	p	0,961	0,952	<b>0,017</b>	0,634
RTISimot(1-P)	r <sup>1</sup>	0,161	-0,041	0,091	<b>0,360</b>
	p	0,218	0,777	0,488	<b>0,008</b>
RTISimot(3-P)	r <sup>1</sup>	0,001	-0,116	-0,005	<b>0,328</b>
	p	0,993	0,426	0,969	<b>0,017</b>

RTIFichomot(1-P) – RTI testo penkių pasirinkimų judėjimo laiko skirtumas tarp 1-o mėn. ir paūmėjimo, RTIFichomot(3-P) – RTI testo penkių pasirinkimų judėjimo laiko skirtumas tarp 3-io mėn. ir paūmėjimo, RTISiret(3-P) – RTI testo paprasto reakcijos laiko skirtumas tarp 3-io mėn. ir paūmėjimo, RTISimot(1-P) – RTI testo paprasto judėjimo laiko skirtumas tarp 1-o mėn. ir paūmėjimo, RTISimot(3-P) – RTI testo paprasto judėjimo laiko skirtumas tarp 3-io mėn. ir paūmėjimo.

1 – naudotas Sirmeno (*Spearman*) koreliacijos koeficientas

Patikimų ryšių tarp RTI testo rodiklių dinamikos ir išsilavinimo, paūmėjimo trukmės, IMG vartojimo trukmės, metinio paūmėjimų dažnio ir remisijos laikotarpio iki paūmėjimo nesusistatė ( $p > 0,05$ ).

### Veiksniai, turintys įtakos IS ligonių RTI testų dinamikai po paūmėjimo

Analogiškai kaip ir BICAMS testų atveju, RTI testo rezultatų pagerėjimui po paūmėjimo įtaką darantys veiksniai buvo analizuojami konstruojant tiesinės daugialypės regresijos modelius. Nepriklausomais veiksniais taip pat laikyti testo rezultatai paūmėjimo metu ir (ar) nekognityvinius simptomus apibūdinantys demografiniai, klinikiniai, imunologiniai rodikliai.

Vertindami RTI testo trukmės sumažėjimo per 1-ą mėn. veiksniais, nustatėme vieną reikšmingą regresijos modelį. Į nepriklausomus kintamuosius įtraukę RTI atlikimo trukmę paūmėjimo laikotarpiu, ligos ir paūmėjimo trukmę, metinį paūmėjimų dažnį ir remisijos laikotarpį iki paūmėjimo, nustatėme, kad RTI trukmės sumažėjimui teigiamos

įtakos turėjo ilgesnė RTI testo atlikimo trukmė paūmėjimo metu ir ilgesnis remisijos laikotarpis iki paūmėjimo.

**RTI trukmė (1-P) = 290,69 – 0,96 x RTI trukmė –P + 0,43 x remisijos laikotarpis.**  $R^2 = 0,873$ ,  $p < 0,001$ ;  $p < 0,001$ ,  $p = 0,010$ .

Analizuodami RTI testo penkių pasirinkimų judėjimo laiko (RTIFichomot) pagerėjimo per 1-ą mėn. veiksniai, į modelį įtraukėme RTIFichomot paūmėjimo metu ir demografinius rodiklius – lytį, amžių ir išsilavinimą. Nustatėme, kad įtakos testo rezultatų pagerėjimui turėjo visi nepriklausomi kintamieji, išskyrus lytį. RTIFichomot rezultato pagerėjimui teigiamos įtakos turėjo žemesnis RTIFichomot rezultatas paūmėjimo laikotarpiu ir, priešingai nei SDMT testo atveju, vyresnis amžius ir žemesnis išsilavinimas. Regresijos lygtis:

**RTIFichomot(1-P) = 376,71 – 0,70 x RTIFichomot-P + 4,68 x amžius – 15,19 x mokymosi trukmė.**  $R^2 = 0,599$ ,  $p < 0,001$ ;  $p < 0,001$ ,  $p = 0,003$ ,  $p = 0,019$ .

Į RTI testo penkių pasirinkimų reakcijos laiko (RTIFichoret(1-P)) regresijos modelio nepriklausomus kintamuosius buvo įtraukti RTIFichoret-P, paūmėjimo gydymas metilprodnizolonu, reabilitacinis gydymas po paūmėjimo bei gydymo INF-β pradėjimo laikotarpis. Penkių pasirinkimų reakcijos laiko rezultato pagerėjimui per 1-ą mėn. įtakos turėjo stipresnis reakcijos laiko pažeidimas paūmėjimo metu bei taikytas reabilitacinis gydymas. Regresijos lygtis:

**RTIFichoret(1-P) = 176,78 – 0,41 x RTIFichoret-P – 26,36 x reabilitacija.**  $R^2 = 0,480$ ,  $p < 0,001$ ;  $p < 0,001$ ,  $p = 0,044$ .

RTI testo paprasto judėjimo laiko (RTISimot) rezultato pagerėjimo per 1-ą mėn. veiksmių nustatyti nepavyko.

Įvertinti ir RTI testo paprasto reakcijos laiko (RTISiret) rezultato pagerėjimą per 1-ą mėn. veikiantys rodikliai. Į regresijos modelio nepriklausomus kintamuosius įtraukus RTISiret-P, lytį, amžių ir išsilavinimą, teigiamos įtakos rezultato pagerėjimui turėjo stipresnis reakcijos laiko pažeidimas paūmėjimo metu ir žemesnis išsilavinimas. Regresijos lygtis:

**RTISiret(1-P) = 270,64 – 0,50 x RTISiret-P – 7,27 x mokymosi trukmė.**  $R^2 = 0,373$ ,  $p < 0,001$ ;  $p < 0,001$ ,  $p = 0,044$ .

### Vieno prilietimo Kembridžo kojinių testo rezultatai

Kaip ir atliktų BICAMS ir RTI testų atvejais, iš pradžių vieno prilietimo Kembridžo kojinių testo (OTS) rezultatus palyginome ISp, ISr ir KG asmenų. Lyginant OTS testo atlikimo trukmę, KG asmenys atliko jį vidutiniškai 412,57±298,65 sekundėmis trumpiau, nei ISp sergančių ligonių grupė (p<0,05), tačiau ISr grupės vidutinė OTS testo atlikimo trukmė nesiskyrė nei nuo KG, nei nuo ISp grupės atlikimo trukmės (p>0,05). OTS testo vidutinis bandymų skaičius (OTSMechco) ir vidutinis laikas iki teisingo atsakymo (OTSMelaco) buvo patikimai trumpesni KG asmenų nei IS sergančių ligonių, o ISp ir ISr grupių šių testų rezultatai patikimai nesiskyrė. Vidutinis laikas iki pirmo pasirinkimo (OTSMelach) buvo patikimai trumpesnis, o pirmuoju bandymu įvykdytų stadijų skaičius (OTSProfi) buvo patikimai didesnis KG nei ISp grupės asmenų. Tačiau ISr grupės OTSMelach ir OTSProfi rezultatai nesiskyrė nei nuo ISp grupės, nei nuo KG asmenų rezultatų (p>0,05). KG asmenų vidutinis bandymų skaičius iki teisingo atsakymo (OTSMechco) ties 1, 5 ir 6 ėjimais buvo patikimai mažesnis, o pirmu bandymu išspręstų užduočių skaičius (OTSProfi) ties 1, 5 ir 6 ėjimais – patikimai didesnis nei ISp grupės. Ties 6 ėjimu ISr grupės Mechco rezultatas irgi buvo patikimai žemesnis nei ISp grupės, o ties šiuo ėjimu ISr ir KG rezultatai nesiskyrė. Mechco ir Profi rezultatai ties likusiais ėjimais – 2, 3 ir 4, visų trijų grupių nesiskyrė (p>0,05) (11 lentelė).

#### 11 lentelė. Visų tiriamųjų grupių OTS tyrimų rezultatai

Testas	ISp grupė (N-60)	ISr grupė (N-30)	KG (N-30)	ANOVA	Post -hoc
OTS trukmė (sekundės)	1454,50± 611,77	1277,70± 494,05	1041,93± 313,12	F=6,29; p=0,003	KG<ISp**
OTSMechco	1,39± 0,23	1,30± 0,18	1,19± 0,13	F=11,30; p<0,001	KG<ISr,ISp ISr=ISp**
OTSMelaco	49611,77± 26533,25	39380,81± 18612,74	29563,41± 10565,91	F=8,88; p<0,001	KG<ISr,ISp ISr=ISp**
OTSMelach	34015,14± 19905,59	29910,52± 16140,60	23038,46± 8798,53	F=4,26; p=0,016	KG<ISp**
OTSProfi	17,40± 2,95	18,57± 2,54	20,20± 2,33	F=10,79, p<0,001	KG<ISp*
OTSMechco1	1,09±	1,03±	1,03±	F=3,68;	KG<ISp**

	0,16	0,09	0,08	p=0,028	
OTSMechco2	1,12± 0,16	1,11± 0,17	1,04± 0,09	F=3,00; p=0,054	–
OTSMechco3	1,14± 0,21	1,11± 0,14	1,06± 0,11	F=2,27; p=0,107	–
OTSMechco4	1,39± 0,43	1,33± 0,35	1,22± 0,32	F=2,06; p=0,132	–
OTSMechco5	1,55± 0,41	1,48± 0,42	1,33± 0,27	F=3,37; p=0,038	KG<ISp*
OTSMechco6	2,09± 0,78	1,73± 0,50	1,45± 0,36	F=10,67; p<0,001	KG,ISr<ISp, KG=ISr**
OTSProfi1	3,68± 0,50	3,87± 0,35	3,90± 0,31	F=3,37; p=0,038	KG>ISp**
OTSProfi2	3,53± 0,60	3,57± 0,68	3,83± 0,38	F=2,89; p=0,060	–
OTSProfi3	3,52± 0,68	3,60± 0,50	3,77± 0,43	F=1,85; p=0,162	–
OTSProfi4	2,87± 1,11	3,10± 0,92	3,37± 0,89	F=2,47; p=0,089	–
OTSProfi5	2,30± 1,05	2,53± 1,01	2,87± 0,86	F=3,27; p=0,041	KG>ISp*
OTSProfi6	1,47± 1,17	1,90± 1,06	2,50± 1,01	F=8,80; p<0,001	KG>ISp*

ISp – išsėtinės sklerozės grupė paūmėjimo laikotarpiu, ISr – išsėtinės sklerozės grupė remisijos laikotarpiu, KG – kontrolinė grupė, OTS – vieno prilietimo Kembridžo kojinių testas, OTSMechco – vidutinis bandymų skaičius iki teisingo atsakymo, OTSMelaco – vidutinis laikas iki teisingo atsakymo, OTSMelach – vidutinis laikas iki pirmo pasirinkimo, OTSProfi – pirmu bandymu išspręstų užduočių skaičius, OTSMechco1/2/3/4/5/6 – vidutinis bandymų skaičius iki teisingo atsakymo 1/2/3/4/5/6 ėjimo(-ais), OTSProfi1/2/3/4/5/6 – 1/2/3/4/5/6 ėjimo(-ų) pirmu bandymu išspręstų užduočių skaičius.

\*Post-hoc analizei taikytas Bonferonio testas

\*\*Post-hoc analizei taikytas Tamhane testas

Lygindami ISp grupės OTS rezultatų dinamiką po ligos paūmėjimo nustatėme, kad OTS testo atlikimo trukmė bei vidutinis laikas iki teisingo atsakymo (OTSMelaco) buvo patikimai trumpesni 1-ą ir 3-ią mėn. po ligos paūmėjimo. Vidutinis bandymų skaičius iki teisingo atsakymo (OTSMechco) patikimai sumažėjo, o pirmu bandymu išspręstų užduočių skaičius (OTSProfi) patikimai padidėjo 1-ą mėn. lyginant su rezultatais paūmėjimo metu, tačiau po 1-o mėn. patikimo šių testų rezultatų pokyčių nenustatyta. Vidutinis laikas iki pirmo pasirinkimo (OTSMelach) 1-ą mėn. po paūmėjimo patikimai nesikeitė, tačiau 3-ią mėn. jis buvo patikimai mažesnis nei paūmėjimo metu ir 1-ą mėn. po paūmėjimo. Tiriant skirtingo sudėtingumo OTSMechco ir OTSProfi testus,

nustatyta, jog testų rezultatai gerėjo sunkėjant testo užduotims – ties 3 ėjimu rezultatai pagerėjo 3-ią mėn. po ligos paūmėjimo, ties 4 ir 5 ėjimais rezultatų teigiama dinamika nustatytas jau 1-ą mėn., o ties 6 ėjimu rezultatų pagerėjimas buvo tiek 1-ą, tiek 3-ią mėnesį (12 lentelė).

**12 lentelė. IS sergančių ligonių, gydytų dėl ligos paūmėjimo, OTS testo rezultatų dinamika po ligos paūmėjimo**

Testas	ISp1 grupė (N-60)	ISp2 grupė (N-60)	ISp3 grupė (N-60)	ANOVA	Post hoc
OTS trukmė (sekundės)	1454,50± 611,77	1178,33± 455,94	1066,50± 434,74	F=33,33; p<0,001	ISp1>ISp2>ISp3
OTSMechco	1,39± 0,23	1,25±0,16	1,23±0,16	F=38,14; p<0,001*	ISp1>ISp2,ISp3 ISp2=ISp3
OTSMelaco	49611,77± 26533,25	39540,35± 22162,33	33367,05± 18379,60	F=37,98; p<0,001*	ISp1>ISp2>ISp3
OTSMelach	34015,14± 19905,59	30295,95± 18570,48	25626,36± 14638,89	F=14,04; p<0,001*	ISp1,ISp2>ISp3 ISp1=ISp2
OTSProfi	17,40± 2,95	19,22±2,33	19,70±2,37	F=29,90; p<0,001*	ISp1>ISp2,ISp3 ISp2=ISp3
OTSMechco 1	1,09± 0,16	1,03±0,86	1,03±0,09	F=5,85; p=0,004*	ISp1>ISp2,ISp3 ISp2=ISp3
OTSMechco 2	1,12± 0,16	1,13±0,18	1,10±0,15	F=0,41; p=0,644*	–
OTSMechco 3	1,14± 0,21	1,08±0,14	1,07±0,12	F=4,35; p=0,027*	ISp1>ISp3
OTSMechco 4	1,39± 0,43	1,18±0,24	1,18±0,31	F=13,50; p<0,001*	ISp1>ISp2,ISp3 ISp2=ISp3
OTSMechco 5	1,55± 0,41	1,36±0,32	1,40±0,32	F=6,81; p=0,004*	ISp1>ISp2,ISp3 ISp2=ISp3
OTSMechco 6	2,09± 0,78	1,75±0,58	1,60±0,45	F=21,04; p<0,001*	ISp1>ISp2>ISp3
OTSProfi1	3,68± 0,50	3,87±0,34	3,90±0,30	F=5,44; p=0,009*	ISp1<ISp3
OTSProfi2	3,53± 0,60	3,53±0,57	3,60±0,59	F=0,38; p=0,687*	–
OTSProfi3	3,52± 0,68	3,72± 0,45	3,75±0,44	F=4,56; p=0,023*	ISp1<ISp3
OTSProfi4	2,87± 1,11	3,42±0,77	3,53±0,70	F=15,99; p<0,001*	ISp1<ISp2,ISp3 ISp2=ISp3
OTSProfi5	2,30± 1,05	2,75±1,00	2,75±0,93	F=5,32; p=0,01	ISp1<ISp3
OTSProfi6	1,47± 1,17	1,93±1,11	2,13±1,07	F=8,76; p=0,001	ISp1<ISp2,ISp3 ISp2=ISp3



ISp1 – išsėtinės sklerozės grupė paūmėjimo laikotarpiu, ISp2 – išsėtinės sklerozės grupė 1-ą mėn. po paūmėjimo, ISp3 – išsėtinės sklerozės grupė 3-ią mėn. po paūmėjimo, OTS – vieno prilietimo Kembridžo kojinių testas, OTSMechco – vidutinis bandymų skaičius iki teisingo atsakymo, OTSMelaco – vidutinis laikas iki teisingo atsakymo, OTSMelach – vidutinis laikas iki pirmo pasirinkimo, OTSProfi – pirmu bandymu išspręstų užduočių skaičius, OTSMechco1/2/3/4/5/6 – vidutinis bandymų skaičius iki teisingo atsakymo 1/2/3/4/5/6 ėjimu(-ais), OTSProfi1/2/3/4/5/6 – 1/2/3/4/5/6 ėjimo(-ų) pirmu bandymu išspręstų užduočių skaičius.

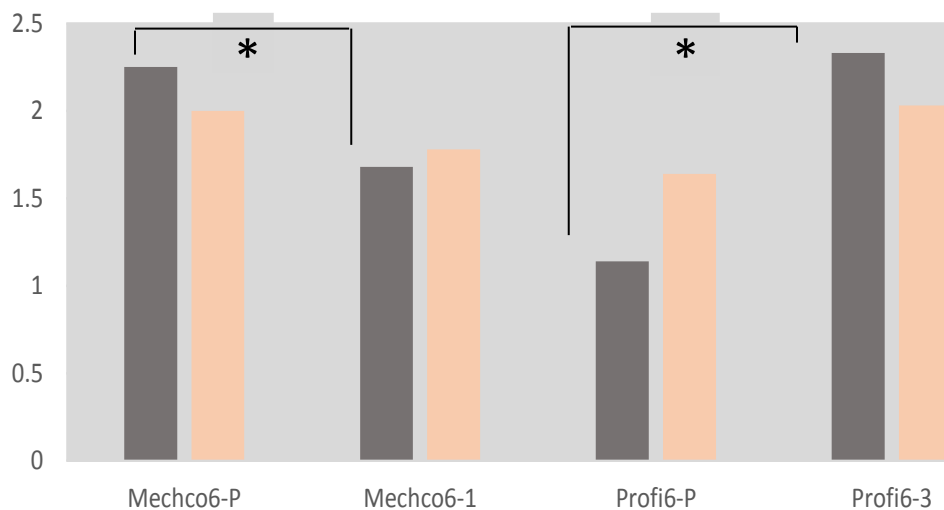
\*– naudotas Greenhouse-Geisser kriterijus.

### **OTS testų dinamikos po paūmėjimo ir demografinių bei klinikinių rodiklių ryšiai**

OTS testo atveju apskaičiavome vidutinio laiko iki teisingo atsakymo (OTSMelaco) ir vidutinio laiko iki pirmo pasirinkimo (OTSMelach) testų rezultatų skirtumus po paūmėjimo, o vidutinio bandymo skaičiaus iki teisingo atsakymo (OTSMechco) ir pirmu bandymu išspręstų užduočių skaičiaus (OTSProfi) testų skirtumus apskaičiavome ties 6 ėjimu, nes ties šiuo ėjimu buvo didžiausias šių testų reikšmių skirtumas po paūmėjimo. Gavome aštuonias naujas reikšmes – OTSMelaco(1-P), OTSMelaco(3-P), OTSMelach(1-P), OTSMelach(3-P), OTSMechco6(1-P), OTSMechco6(3-P), OTSProfi6(1-P), OTSProfi6(3-P).

Išanalizavome šių naujų reikšmių dinamiką skirtinguose tiriamųjų pogrupiuose bei apskaičiavome koreliacinius ryšius su mūsų pirmiau aprašytais charakteristikomis. Vertindami šių funkcijų pagerėjimą vyrų ir moterų grupėse nustatėme, kad vyrams per 1-ą mėn. patikimai labiau pagerėjo OTSMechco6(1-P) ir per 3-ią mėn. – OTSProfi6(3-P). OTSMechco6(1-P) ir OTSProfi6(3-P) rezultatų skirtumai pateikiami 9 paveiksle. Kiti vyrų ir moterų OTS testų rodikliai nesiskyrė ( $p > 0,05$ ).

### **9 pav. Vyrų ir moterų OTSMechco6(1-P) ir OTSProfi6(3-P) reikšmių pasiskirstymas**



Mechco6-P – vidutinis bandymų skaičius iki teisingo atsakymo ties 6 ėjimu paūmėjimo metu, Mechco6-1 – vidutinis bandymų skaičius iki teisingo atsakymo ties 6 ėjimu 1-ą mėn., Profi6-P – pirmu bandymu išspęstų užduočių skaičius ties 6 ėjimu paūmėjimo metu, Profi6-3 – pirmu bandymu išspęstų užduočių skaičius ties 6 ėjimu 3-ią mėn.

\* – rezultatų skirtumas statistiškai reikšmingas ( $p < 0,05$ ).

OTS testo, kaip ir BICAMS bei RTI testų atvejais, rezultatų skirtumų metilprednizolonu, plazmafereze ar sudėtine terapija gydytų ligonių grupėse nenustatyta – vertintų OTS testo reikšmių dinamika po paūmėjimo buvo vienoda visose grupėse ( $p > 0,05$ ). Tačiau ligonių, kuriems buvo skirtas reabilitacinis gydymas, patikimai prasčiau pakito OTSProfi6(1-P) ir OTSProfi6(3-P) rezultatai nei ligonių, kuriems šis gydymas neskirtas ( $p = 0,008$  ir  $p = 0,025$ ). OTSMelach(1-P), OTSMelach(3-P) rezultatai labiau pagerėjo tiriamųjų, vartojusių IMG vaistus paūmėjimo laikotarpiu ir tęsusių gydymą po paūmėjimo, bei tų tiriamųjų, kuriems IMG buvo pradėtas iš karto po paūmėjimo, nei asmenų, kuriems IMG pradėtas 1-ą mėn. po paūmėjimo ( $p = 0,034$  ir  $p = 0,020$ ).

Nustatyta, jog kuo jaunesnis buvo ISp tiriamasis, tuo labiau pagerėjo vidutinis laikas iki teisingo atsakymo (OTSMelaco(3-P)) ir vidutinis laikas iki pirmo pasirinkimo (OTSMelach(3-P)), o kuo lengvesnis paūmėjimas (mažesnis EDSS pokytis iki paūmėjimo), žemesnis EDSS balas po paūmėjimo ir kuo trumpesnis paūmėjimas, tuo labiau pagerėjo OTSMelach(3-P) rezultatas (13 lentelė).

**13 lentelė. OTS testų rezultatų pagerėjimo po ligos paūmėjimo ryšys su amžiumi, negalios laipsniu ir paūmėjimo trukme**

		Amžius	EDSS po paūmėjimo	EDSS dinamika iki paūmėjimo	Paūmėjimo trukmė
OTSMelaco(3-P)	r <sup>1</sup>	<b>-0,294</b>	-0,115	-0,188	-0,147
	p	<b>0,023</b>	0,380	0,196	0,263
OTSMelach(3-P)	r <sup>1</sup>	<b>-0,295</b>	<b>-0,310</b>	<b>-0,282</b>	<b>-0,271</b>
	p	<b>0,022</b>	<b>0,016</b>	<b>0,050</b>	<b>0,036</b>

OTSMelaco(3-P) – vidutinio laiko iki teisingo atsakymo skirtumas tarp testavimų 3-ią mėn. ir paūmėjimo metu, OTSMelach(3-P) – vidutinio laiko iki pirmo pasirinkimo skirtumas tarp testavimų 3-ią mėn. ir paūmėjimo laikotarpiu.

<sup>1</sup>– naudotas Spirmeno koreliacijos koeficientas

Reikšmingų koreliacijos ryšių tarp OTS testų dinamikos po paūmėjimo ir išsilavinimo, ligos trukmės, paūmėjimui skirto metilprednizolono kiekio, remisijos laikotarpio iki paūmėjimo, metinio paūmėjimų dažnio, IMG vartojimo trukmės nenustatyta ( $p > 0,05$ ).

#### **Veiksniai, turintys įtakos IS ligonių OTS testų dinamikai po paūmėjimo**

OTS testo atskirų rodiklių rezultatų pagerėjimo po paūmėjimo veiksniai analizuoti naudojant ir regresinę analizę. Vidutinio laiko iki teisingo atsakymo rezultato pagerėjimo per 1-ą mėn. (OTSMelaco(1-P)) regresijos modelyje nepriklausomais kintamaisiais laikyti OTSMelaco-P, ligos trukmė, paūmėjimo trukmė, paūmėjimo gydymas metilprednizolonu, paūmėjimo sunkumas ir pagerėjimas (pagal EDSS). Reikšmingi įtaką darantys veiksniai nustatyti OTSMelaco-P ir ligos trukmė: kuo mažesnis buvo OTSMelaco-P rezultatas ir kuo ilgesnė ligos trukmė, tuo labiau pagerėjo OTSMelaco(1-P) rezultatas. Regresijos lygtis:

**OTSMelaco(1-P) = 768,79 – 0,32 x OTSMelaco-P + 551,97 x ligos trukmė.  $R^2 = 0,326$ ,  $p < 0,001$ ;  $p < 0,001$ ,  $p = 0,039$ .**

Vidutinio laiko iki pirmo pasirinkimo rezultato pagerėjimo per 1-ą mėn. (OTSMelach(1-P)) potencialiais nepriklausomais kintamaisiais laikyti OTSMelach-P, ligos trukmė ir IMG pradėjimo laikotarpis. Reikšmingi rodikliai buvo OTSMelach-P ir IMG pradėjimo laikotarpis: kuo mažiau buvo sutrikęs OTSMelach-P bei ligonių, pradėjusių vartoti IMG iš karto po paūmėjimo arba tęsiančių IMG paūmėjimo metu, rezultatas buvo geresnis. Regresijos lygtis:

**OTSMelach(1-P) = -4446,64 - 0,27 x OTSMelach-P + 7914,28 x IMG pradėjimas.**  
 $R^2 = 0,217$ ,  $p < 0,001$ ;  $p = 0,001$ ,  $p = 0,029$ .

Vidutinio bandymų skaičiaus iki teisingo atsakymo ties 6 ėjimu OTSMechco6(1-P) ir pirmu bandymu išspręstų užduočių skaičiaus ties 6 ėjimu OTSProfi6(1-P) rezultatų skirtumui įtaką darančių veiksnių nenustatyta.

### **Porinių asociacijų išmokimo testo rezultatai**

Iš pradžių įvertinome IS ligonių paūmėjimo ir IS ligonių remisijos laikotarpiais bei CG asmenų PAL testo rezultatus. Nustatėme, kad PAL testą KG asmenys atliko patikimai trumpiau nei IS ligoniai remisijos ir paūmėjimo laikotarpiu – vidutiniškai 101,94 ir 194,27 sekundėmis trumpiau. Vidutinis klaidų skaičius (PALMeer) ir vidutinis bandymų skaičius iki sėkmės (PALMetr) taip pat buvo patikimai mažesnis KG asmenų, nei sergančiųjų IS – tiek paūmėjimo, tiek remisijos laikotarpiu. Pirmu bandymu teisingai atliktas užduočių skaičius (PALfitme) ir pirmu bandymu įvykdytų stadijų skaičius (PALStfir) buvo patikimai didesni KG asmenų nei ISp grupės, o ISr grupės šių testų rezultatai nesiskyrė nei nuo KG, nei nuo ISp grupės. Visiems tiriamiesiems pavyko įvykdyti visas testo stadijas, todėl toliau analizuotas bendras klaidų ir bandymų skaičius (o ne koreguotas). PAL testo vidutinis bendras klaidų skaičius (PALToer) ir bendras bandymų skaičius (PALTotr) vidutiniškai 6,77 klaidomis ir 10,77 bandymais buvo KG mažesn, nei ISr ir ISp grupių ( $p < 0,05$ ). ISr grupėje vidutinis PALToer ir PALTotr buvo daug mažesni (atitinkamai 4,93 klaidomis ir 1,38 bandymu) nei ISp grupėje, tačiau šis skirtumas buvo nepatikimas. Analizuojant PALToer ir PALTotr rezultatus pagal atskiras PAL testo figūrų stadijas, pastebėta, jog testo rezultatai blogėjo sudėtingėjant užduotims. Rezultatų skirtumo 1, 2 ir 3 figūrų stadijose visų tiriamųjų grupėse nebuvo, o 6 figūrų stadijoje ISp grupės asmenys jau patikimai padarė daugiau klaidų ir jiems prireikė daugiau bandymų įvykdyti testą nei KG asmenims, o 8 figūrų stadijoje ne tik ISp grupė, bet ir ISr grupė padarė daugiau klaidų ir testą įveikė per daugiau bandymų nei KG asmenys ( $p < 0,05$ ). Tačiau ISp ir ISr grupių PALToer8 ir PALTotr8 rezultatai nesiskyrė ( $p > 0,05$ ) (14 lentelė).

14 lentelė. **IS sergančių ir KG asmenų PAL testo rezultatai**

Testas	ISp grupė (N-60)	ISr grupė (N-30)	KG (N-30)	ANOVA	Post-hoc
PAL trukmė (sekundės)	660,10±281,11	567,77±151,95	465,83±112,85	F=7,92; p=0,001	KG<ISr,ISp ISr=ISp**
PALfitme	18,35±3,38	19,77±3,24	21,23±3,48	F=7,50; p=0,001	KG>ISp*
PALMeer	2,20±1,63	1,61±1,18	0,85±0,76	F=10,20; p<0,001	KG<ISr,ISp ISr=ISp**
PALMetr	1,76±0,46	1,58±0,39	1,35±0,26	F=10,42; p<0,001	KG<ISr,ISp ISr=ISp**
PALStac	8±0	8±0	8±0	–	–
PALStfir	5,58±0,77	5,90±0,96	6,20±1,03	F=5,01; p=0,008	KG>ISp*
PALToer	17,63±13,08	12,70±9,60	6,77±6,06	F=10,15; p<0,001	KG<ISr,ISp, ISr=ISp**
PALToer1	0	0	0	–	–
PALToer2	0,18±0,62	0,23±0,57	0,13±0,51	F=0,22; p=0,803	–
PALToer3	1,17±1,91	0,90±1,40	0,63±1,35	F=1,06; p=0,350	–
PALToer6	5,52±5,04	3,27±4,51	1,77±1,98	F=8,08; p=0,001	KG<ISp**
PALToer8	10,82±8,99	8,47±6,86	4,23±3,64	F=7,79; p=0,001	KG<ISr,ISp ISr=ISp**
PALTotr1	2	2	2	–	–
PALTotr2	2,13±0,39	2,17±0,38	2,07±0,25	F=0,62; p=0,540	–
PALTotr3	2,58±0,93	2,43±0,63	2,33±0,61	F=1,09; p=0,340	–
PALTotr6	3,02±1,44	2,17±1,34	1,80±0,76	F=10,38; p<0,001	KG,ISr<ISp ISr=KG**
PALTotr8	4,32±2,25	3,90±2,07	2,57±1,14	F=7,85; p=0,001	KG<ISr,ISp ISr=ISp**
PALTotr	14,05±3,71	12,67±3,13	10,77±2,11	F=10,39; p<0,001	KG<ISr,ISp ISr=ISp**

ISp – išsėtinės sklerozės grupė paūmėjimo laikotarpiu, ISr – išsėtinės sklerozės grupė remisijos laikotarpiu, KG – kontrolinė grupė, PAL – porinių asociacijų išmokimo testas, PALfitme – pirmu bandymu teisingai atliktas užduočių skaičius, PALMeer – vidutinis klaidų skaičius iki sėkmės, PALMetr – vidutinis bandymų skaičius iki sėkmės, PALStac – įvykdytų stadijų skaičius, PALStfir – pirmu bandymu įvykdytų stadijų skaičius, PALToer – bendras klaidų skaičius, PALToer1/2/3/6/8 – bendras klaidų skaičius 1/2/3/6/8 figūros (-ų) stadijos, PALTotr – bendras atliktų bandymų skaičius, PALTotr1/2/3/6/8 – bendras atliktų bandymų skaičius 1/2/3/6/8 figūros (-ų) stadijos.

\*Post-hoc analizei taikytas Bonferonio testas

\*\*Post-hoc analizei taikytas Tamhane testas

Norint įvertinti PAL testo rezultatų dinamiką po ligos paūmėjimo, buvo lyginti ISp grupės PAL testų rezultatai paūmėjimo metu, 1-ą ir 3-ią mėn. po paūmėjimo. Nustatyta, kad PAL testo atlikimo trukmė, pirmu bandymu teisingai atlikto užduočių skaičiaus (PALfitme), vidutinio klaidų (PALMeer), vidutinio bandymų skaičiaus iki sėkmės (PALMetr) testų rezultatai buvo patikimai didesni, o pirmu bandymu įvykdytų stadijų skaičiaus (PALStfir) – patikimai mažesni paūmėjimo metu nei 1-ą mėn. po ligos paūmėjimo, o 3-ią mėn. šių testų rodikliai patikimai nepasikeitė. Panaši tendencija nustatyta ir su PAL testo bendrų klaidų (PALToer) ir bendrai atliktų bandymų skaičiumi (PALTotr) – PALToer vidutiniškai sumažėjo 7,58 klaidomis, o PALTotr – vidutiniškai 2,33 bandymais 1-ą mėn. po ligos paūmėjimo, o PALToer ir PALTotr testų rezultatų skirtumas 3-ią mėn. buvo nepatikimas (15 lentelė).

**15 lentelė. IS sergančiųjų ligonių, gydytų dėl ligos paūmėjimo, PAL testo rezultatų dinamika po ligos paūmėjimo**

Testas	ISp1 grupė (N-60)	ISp2 grupė (N-60)	ISp3 grupė (N-60)	ANOVA	Post hoc
PAL trukmė (sekundės)	660,10± 281,11	532,48± 139,39	523,93± 152,71	F=18,88; p<0,001*	ISp1>ISp2,ISp3 ISp2=ISp3
PALfitme	18,35±3,38	20,45±3,33	20,80±3,71	F=21,46; p<0,001	ISp1>ISp2,ISp3 ISp2=ISp3
PALMeer	2,20±1,63	1,26±1,04	1,13±1,07	F=35,84; p<0,001*	ISp1>ISp2,ISp3 ISp2=ISp3
PALMetr	1,76±0,46	1,46±0,32	1,42±0,37	F=31,46; p<0,001	ISp1>ISp2,ISp3 ISp2=ISp3
PALStac	8	8	8	–	–
PALStfir	5,58±0,77	6,13±0,91	6,15±1,09	F=12,36; p<0,001	ISp1<ISp2,ISp3 ISp2=ISp3
PALToer	17,63±13,08	10,05±8,28	9,05±8,59	F=35,76; p<0,001*	ISp1>ISp2,ISp3 ISp2=ISp3
PALToer1	0	0	0	–	–
PALTotr2	0,18±0,62	0,13±0,47	0,10±0,40	F=0,45; p=0,604*	–
PALToer3	1,17±1,91	0,60±1,21	0,62±1,62	F=3,50; p=0,04*	–
PALToer6	5,52±5,04	2,55±2,91	2,50±3,33	F=17,63; p<0,001*	ISp1>ISp2,ISp3 ISp2=ISp3
PALToer8	10,82±8,99	6,77±6,47	5,83±5,82	F=15,80; p<0,001*	ISp1>ISp2,ISp3 ISp2=ISp3

PALTotr1	2	2	2	–	–
PALTotr2	2,13±0,39	2,08±0,28	2,07±0,25	F=0,81; p=0,447*	–
PALTotr3	2,58±0,93	2,32±0,65	0,62±1,62	F=67,10; p<0,001*	ISp1>ISp3
PALTotr6	3,02±1,44	2,05±1,14	1,93±1,00	F=18,93; p<0,001*	ISp1>ISp2,ISp3 ISp2=ISp3
PALTotr8	4,32±2,25	3,27±1,77	3,03±1,83	F=28,04; P<0,001*	ISp1>ISp2,ISp3 ISp2=ISp3
PALTotr	14,05±3,71	11,72±2,57	11,33±2,88	F=32,57; p<0,001	ISp1>ISp2,ISp3 ISp2=ISp3

ISp1 – išsėtinės sklerozės grupė paūmėjimo laikotarpiu, ISp2 – išsėtinės sklerozės grupė 1-ą mėn. po paūmėjimo, ISp3 – išsėtinės sklerozės grupė 3-ią mėn. po paūmėjimo, PAL – porinių asociacijų išmokimo testas, PALfitme – pirmu bandymu teisingai atliktas užduočių skaičius, PALMeer – vidutinis klaidų skaičius iki sėkmės, PALMetr – vidutinis bandymų skaičius iki sėkmės, PALStac – įvykdytų stadijų skaičius, PALStfir – pirmu bandymu įvykdytų stadijų skaičius, PALToer – bendras klaidų skaičius, PALToer1/2/3/6/8 – bendras klaidų skaičius 1/2/3/6/8 figūros(-ų) stadijos, PALTotr – bendras atliktų bandymų skaičius, PALTotr1/2/3/6/8 – bendras atliktų bandymų skaičius 1/2/3/6/8 figūros (-ų) stadijos.

\*– naudotas Greenhouse-Geisser kriterijus.

### **PAL testų dinamikos po ligos paūmėjimo ir demografinių, klinikinių bei imunologinių rodiklių ryšys**

Kadangi PAL testo rezultatų skirtumai po paūmėjimo daugelio rodiklių buvo santykinai maži, o standartiniai nuokrypiai dideli, todėl apskaičiavome tik PALfitme, PALMeer, PALToer ir PALTotr testų naujas reikšmes bei pabandėme, kaip ir kitų testų atvejais, toliau analizuoti naujų reikšmių skirtumus įvairiuose tiriamųjų pogrupiuose bei apskaičiuoti koreliacinius ryšius su demografinėmis, klinikinėmis ir imunologinėmis charakteristikomis. Paskaičiavome aštuonias naujas reikšmes – PALfitme(1-P), PALfitme(3-P), PALMeer(1-P), PALMeer(3-P), PALToer(1-P), PALToer(3-P), PALTotr(1-P) ir PALTotr(3-P).

Nustatėme, kad PAL testo dinamiką aprašančių rodiklių vidutinių dydžių skirtumai vyrų ir moterų nesiskyrė ( $p>0,05$ ).

Kaip ir pirmiau analizuotų testų atvejais, PAL testo rezultatų skirtumų metilprednizolonu, plazmafereze ar sudėtine terapija gydytų ligonių grupėse nenustatyta – vertintų PAL testo reikšmių dinamika po paūmėjimo buvo vienoda visose skirtingais būdais gydytų ligonių grupėse ( $p>0,05$ ). Taip pat vidutiniai testo rezultatai nesiskyrė ir reabilitacinį gydymą turėjusių bei neturėjusių ligonių grupėse ( $p>0,05$ ).

PALMeer(1-P) ir PALToer(1-P) rezultatai labiau pagerėjo tiriamųjų, vartojusių IMG vaistus paūmėjimo metu ir tęsusių gydymą po paūmėjimo bei tų tiriamųjų, kuriems IMG buvo pradėtas iš karto po paūmėjimo, nei asmenų, kuriems IMG pradėtas 1-ą mėn. po paūmėjimo ( $p=0,044$  (abiems atvejais)). PALfitme(1-P) pagerėjo ligonių, kurie turėjo aktyvų INF- $\beta$  ( $p=0,048$ ), o PALTotr(1-P) – ligonių, kurie nevartojo imunosupresinių vaistų ( $p=0,049$ ).

Nustatyta, jog kuo ilgesnė buvo ISp tiriamųjų mokymosi trukmė, tuo labiau pagerėjo PALMeer(3-P), PALToer(3-P) ir PALTotr(3-P) testų rezultatai. Kuo lengvesnis buvo paūmėjimas (mažesnis EDSS pokytis iki paūmėjimo), tuo labiau pagerėjo PALfitme(1-P) testo rezultatas, o kuo didesnis buvo EDSS iki paūmėjimo, tuo labiau padidėjo PALMeer(1-P), PALToer(1-P) ir PALTotr(1-P) testų rezultatai. Kuo ilgiau ligoniai vartojo IMG, tuo labiau pagerėjo PALMeer(1-P), PALMeer(3-P), PALToer(1-P), PALToer(3-P) ir PALTotr(1-P) testų rezultatai ( $p<0,05$ ) (16 lentelė).

16 lentelė. **PAL testų rezultatų pagerėjimo po paūmėjimo ryšys su išsilavinimu, negalios laipsniu ir IMG trukme**

		Mokymosi trukmė (m.)	IMG vartojimo trukmė (m.)	EDSS iki paūmėjimo	EDSS dinamika iki paūmėjimo	EDSS paūmėjimo metu
PALfitme(1-P)	$r^1$	-0,105	-0,097	-0,209	<b>-0,363</b>	-0,061
	p	0,426	0,479	0,149	<b>0,010</b>	0,644
PALMeer(1-P)	$r^1$	0,230	<b>0,354</b>	<b>0,347</b>	0,255	<b>0,268</b>
	p	0,077	<b>0,008</b>	<b>0,015</b>	0,077	<b>0,038</b>
PALMeer(3-P)	$r^1$	<b>0,313</b>	<b>0,275</b>	0,257	0,196	0,107
	p	<b>0,015</b>	<b>0,040</b>	0,075	0,176	0,416
PALToer(1-P)	$r^1$	0,222	<b>0,333</b>	<b>0,342</b>	0,249	<b>0,256</b>
	p	0,088	<b>0,012</b>	<b>0,016</b>	0,084	<b>0,048</b>
PALToer(3-P)	$r^1$	<b>0,310</b>	<b>0,271</b>	0,251	0,196	0,104
	p	<b>0,016</b>	<b>0,044</b>	0,082	0,178	0,429
PALTotr(1-P)	$r^1$	0,212	<b>0,329</b>	<b>0,282</b>	0,198	0,213
	p	0,104	<b>0,013</b>	<b>0,049</b>	0,172	0,102
PALTotr(3-P)	$r^1$	<b>0,324</b>	0,222	0,210	0,210	0,041
	p	<b>0,012</b>	0,101	0,147	0,148	0,758

PALfitme(1-P) – 1-ą mėn. ir paūmėjimo metu atlikto PALfitme testo rezultatų skirtumas, PALMeer(1-P) – 1-ą mėn. ir paūmėjimo metu atlikto PALMeer testo rezultatų skirtumas, PALMeer(3-P) – 3-ią mėn. ir paūmėjimo metu atlikto PALMeer testo rezultatų skirtumas, PALToer(1-P) – 1-ą mėn. ir paūmėjimo metu atlikto PALToer testo rezultatų skirtumas, PALToer(3-P) – 3-ią mėn. ir paūmėjimo metu atlikto PALToer testo rezultatų skirtumas, PALTotr(1-P) – 1-ą mėn. ir paūmėjimo metu atlikto PALTotr testo rezultatų skirtumas, PALTotr(3-P) – 3-ią mėn. ir paūmėjimo metu atlikto PALTotr testo rezultatų skirtumas



Patikimų koreliacijos ryšių tarp PAL testo rodiklių dinamikos po paūmėjimo ir amžiaus, ligos trukmės, paūmėjimui gydyti skirto metilprednizolono kiekio, metinio paūmėjimų dažnio ir remisijos laikotarpio iki paūmėjimo nenustatyta ( $p > 0,05$ ).

### **Veiksniai, turintys įtakos IS ligonių PAL testų dinamikai po paūmėjimo**

Analizuojant PAL bendrų klaidų skaičiaus mažėjimui per 1-ą mėn. (PALToer(1-P)) įtaką darančius veiksnius, regresijos modelyje nepriklausomais kintamaisiais laikyti PALToer-P, lytis, amžius ir išsilavinimas. Reikšmingai veikiantys bendrų klaidų skaičiaus mažėjimą po paūmėjimo buvo PALToer-P ir amžius – darančių daugiau klaidų paūmėjimo metu ir vyresnio amžiaus tiriamųjų rodikliai pagerėjo labiau. Regresijos lygtis:

$$\text{PALToer}(1-P) = -5,27 - 0,60 \times \text{PALToer-P} + 0,22 \times \text{amžius}. R^2 = 0,633, p < 0,001; p < 0,001, p = 0,009.$$

Analizuojant nekognityvinius klinikinius rodiklius, darančius įtaką PALToer(1-P) mažėjimui, į nepriklausomus kintamuosius įtraukti PALToer-P, ligos ir paūmėjimo trukmė, gydymas plazmafereze. Mažiau klaidų 1-ą mėn. po paūmėjimo darė IS sergantys ligoniai, turėję stipresnę pažeidimą paūmėjimo metu bei gydyti metilprednizolonu. Regresijos lygtis:

$$\text{PALToer}(1-P) = 7,38 - 0,57 \times \text{PALToer-P} - 3,37 \times \text{plazmaferezė}. R^2 = 0,620, p < 0,001; p < 0,001, p = 0,031.$$

PAL bendrų bandymų skaičiaus mažėjimą per 1-ą mėn. (PALTotr(1-P)) potencialiai veikiantys demografiniai rodikliai, įtraukti į regresijos modelį, – PALTotr-P, lytis, amžius ir išsilavinimas. Kaip ir PALToer(1-P) atveju, bandymų skaičiui reikšmingą įtaką darantys rodikliai buvo PALTotr-P ir amžius – darančių daugiau klaidų paūmėjimo metu ir vyresnio amžiaus tiriamųjų rodikliai pagerėjo labiau. Regresijos lygtis:

$$\text{PALTotr}(1-P) = 3,20 - 0,67 \times \text{PALTotr-P} + 0,98 \times \text{amžius}. R^2 = 0,606, p < 0,001; p < 0,001, p = 0,001.$$

Analizuojant nekognityvinius klinikinius rodiklius, darančius įtaką PALTotr(1-P) mažėjimui, į nepriklausomus kintamuosius įtraukti PALTotr-P, ligos ir paūmėjimo

trukmė, gydymas metilprednizolonu. Reikšmingi kintamieji buvo PALTotr-P ir ligos trukmė – stipresnį pažeidimą turinčių paūmėjimo metu ir ilgiau sergančių tiriamųjų bandymų skaičius 1-ą mėn. buvo mažesnis. Regresijos lygtis:

**PALTotr(1-P) = 5,41 – 0,60 x PALTotr-P + 0,078 x ligos trukmė.**  $R^2 = 0,549$ ,  $p < 0,001$ ;  $p < 0,001$ ,  $p = 0,040$ .

Vidutinio klaidų skaičiaus iki sėkmės mažėjimą per 1-ą mėn. (PALMeer(1-P)) potencialiai veikiančiais demografiniais rodikliais laikyti PALMeer-P, lytis, amžius ir išsilavinimas. Rezultatai pagerėjo labiau tų tiriamųjų, kurie turėjo stipresnį PALMeer sutrikimą paūmėjimo metu ir kurie buvo vyresnio amžiaus. Regresijos lytis:

**PALMeer(1-P) = –0,661 – 0,60 x PALMeer-P + 0,027 x amžius.**  $R^2 = 0,631$ ,  $p < 0,001$ ;  $p < 0,001$ ,  $p = 0,010$ .

Analizuojant nekognityvinius klinikinius rodiklius, veikiančius PALMeer(1-P) mažėjimą, į nepriklausomus kintamuosius įtraukti PALMeer-P, ligos ir paūmėjimo trukmė, gydymas plazmafereze. Rodikliai labiau pagerėjo tų ligonių, kurie turėjo stipresnį pažeidimą paūmėjimo metu ir buvo gydomi metilprednizolonu. Regresijos lygtis:

**PALMeer(1-P) = 0,916 – 0,56 x PALMeer-P – 0,42 x plazmafrezė.**  $R^2 = 0,618$ ,  $p < 0,001$ ;  $p < 0,001$ ,  $p = 0,031$ .

Pirmu bandymu teisingai atliktų užduočių skaičiaus didėjimą per 1-ą mėn. (PALfitme(1-P)) veikiančiais rodikliais, įtrauktais į regresijos modelį, laikyti PALfitme-P, gydymas metilprednizolonu, metilprednizolono kiekis, reabilitacinis gydymas, negalios atsistatymas po paūmėjimo. Regresijos modelyje patikimi veiksniai liko PALfitme-P ir metilprednizolono kiekis: turėjusių stipresnį pažeidimą paūmėjimo metu bei gydytų didesniu metilprednizolono kiekiu ligonių rodikliai pagerėjo labiau. Regresijos lygtis:

**PALfitme(1-P) = 13,85 – 0,44 x PALfitme-P – 1,13 x metilpredizolono kiekis.**  $R^2 = 0,618$ ,  $p < 0,001$ ;  $p < 0,001$ ,  $p = 0,031$ .

### **Erdvinės darbinės atminties testo rezultatai**

SWM testo atlikimo trukmė, bendras tarpinių klaidų (SWMbeer) ir bendrų klaidų (SWMtoer) skaičius KG buvo patikimai trumpesni ir mažesni nei IS ligonių. ISr ir ISp

grupės šiuos testus atliko vienodu greičiu ir jų klaidų skaičius nesiskyrė. Keturių dėžučių stadijos tarpinių klaidų (SWMbeer4) ir bendrų klaidų (SWMtoer4) skaičius visų trijų grupių nesiskyrė ( $p>0,05$ ). Testui sudėtingėjant, tarpinių ir bendrų klaidų skaičius didėjo, o skirtumai tarp KG, ISr ir ISp grupių tapo akivaizdūs. SWMbeer6 ir SWMtoer6 klaidų skaičius šešių dėžučių stadijoje buvo patikimai mažesnis KG grupės nei ISp grupės ( $p<0,05$ ), o ISr grupė klaidų skaičiumi nesiskyrė nei nuo KG, nei nuo ISp grupių ( $p>0,05$ ). Aštuonių dėžučių stadijoje SWMbeer8 ir SWMtoer8 skaičius patikimai buvo mažesnis KG nei ISr ir ISp grupių, o ISr ir ISp grupių klaidų skaičius buvo vienodas. SMW testo strategija buvo patikimai blogesnė ISp grupės nei KG ir ISr grupės tiriamųjų ( $p<0,05$ ), o KG ir ISr grupės SWM testo strategija nesiskyrė ( $p>0,05$ ) (17 lentelė).

17 lentelė. IS sergančių ir KG asmenų SWM testo rezultatai

Testas	ISp grupė (N-60)	ISr grupė (N-30)	KG (N-30)	ANOVA	Post-hoc
SWM trukmė (sekundės)	591,87±153,19	538,67±101,45	458,00±95,21	F=10,83; p<0,001	KG<ISr,ISp ISr=ISp**
SWMbeer	31,75±19,67	22,60±18,41	10,73±10,39	F=14,61; p<0,001	KG<ISr,ISp ISr=ISp**
SWMbeer4	1,07±1,91	0,87±1,72	0,23±0,57	F=2,64; p=0,075	–
SWMbeer6	8,22±8,61	4,83±6,08	1,87±2,49	F=8,77; p<0,001	KG<ISp**
SWMbeer8	22,30±12,18	16,90±11,96	8,63±9,06	F=14,36; p<0,001	KG<ISr,ISp ISr=ISp*
SWMstrat	33,95±5,27	32,60±4,17	30,00±4,60	F=6,62; p=0,002	KG,ISr<ISp KG=ISr*
SWMtoer	33,03±19,94	23,40±19,02	11,37±11,08	F=14,85; p<0,001	KG<ISr,ISp ISr=ISp**
SWMtoer4	1,12±1,94	0,90±1,77	0,23±0,57	F=2,86; p=0,061	–
SWMtoer6	8,58±8,60	4,90±6,31	1,93±2,66	F=9,53; p<0,001	KG<ISp**
SWMtoer8	23,18±12,53	17,40±12,35	9,13±9,70	F=14,17; p<0,001	KG<ISr,ISp ISr=ISp*

ISp – išsėtinės sklerozės grupė paūmėjimo metu, ISr – išsėtinės sklerozės grupė remisijos laikotarpiu, KG – kontrolinė grupė, SWM – erdvinės darbinės atminties testas, SWMbeer – tarpinių klaidų bendras skaičius, SWMbeer4/6/8 – tarpinių klaidų skaičius 4/6/8 dėžučių stadijose, SWMstrat – SWM testo strategija, SWMtoer – SWM testo bendras klaidų skaičius, SWMtoer4/6/8 – SWM testo bendras klaidų skaičius 4/6/8 dėžučių stadijose.

\*Post-hoc analizei taikytas Bonferonio testas

\*\*Post-hoc analizei taikytas Tamhane testas

Kaip ir visų kitų testų atveju, palyginome ISp grupės SMW testo rezultatų dinamiką po ligos paūmėjimo. Nustatėme, kad SWM testo atlikimo trukmė buvo patikimai ilgesnė paūmėjimo metu nei 1-ą ir 3-ią mėn. po ligos paūmėjimo ( $p < 0,05$ ). Tarpinių klaidų (SWMbeer) ir bendrų klaidų (SWMtoer) skaičius buvo patikimai didesnis ISp1 nei ISp2 grupės, o ISp2 patikimai didesnis nei ISp3 grupės ( $p < 0,05$ ). Nors SWM testo tarpinių ir bendrų klaidų skaičius keturių dėžučių stadijoje buvo nedidelis (visų trijų grupių vidutinis klaidų skaičius svyravo tarp 0,48 ir 1,12 klaidos), tačiau nustatyta, jog SWMbeer4 ir SWMtoer4 skaičius buvo patikimai mažesnis 3-ią mėn. po paūmėjimo nei paūmėjimo laikotarpiu ( $p < 0,05$ ). Lyginant su keturių dėžučių stadija, SWMbeer6 ir SWMtoer6 skaičius didėjo ir klaidų skaičiaus skirtumas šioje dėžučių stadijoje jau buvo patikimai didesnis paūmėjimo metu ir 1-ą mėn. po paūmėjimo nei 3-ią mėn. po paūmėjimo ( $p < 0,05$ ). Aštuonių dėžučių stadijoje SWMbeer8 ir SWMtoer8 klaidų skaičiaus skirtumas buvo patikimai didesnis paūmėjimo metu nei 1-ą ir 3-ią mėn. po paūmėjimo ( $p < 0,05$ ), o vidutinis klaidų skaičius 1-ą ir 3-ią mėn. po paūmėjimo nesiskyrė ( $p > 0,05$ ) (18 lentelė).

18 lentelė. IS sergančių ligonių, gydytų dėl ligos paūmėjimo, SWM testo rezultatų dinamika po ligos paūmėjimo

Testas	ISp1 grupė (N-60)	ISp2 grupė (N-60)	ISp3 grupė (N-60)	ANOVA	Post hoc
SWM trukmė (sekundės)	591,87± 153,19	553,02± 163,81	530,17± 154,92	F=11,60; p<0,001*	ISp1>ISp2,ISp3 ISp2=ISp3
SWMbeer	31,75± 19,67	24,27± 20,66	20,47± 18,42	F=20,17; p<0,001*	ISp1>ISp2>ISp3
SWMbeer4	1,07±1,91	0,77±1,59	0,48±1,24	F=4,48; P=0,018*	ISp1>ISp3
SWMbeer6	8,22±8,61	6,38±7,62	4,80±6,41	F=10,13; p<0,001*	ISp1,ISp2>ISp3 ISp1=ISp2
SWMbeer8	22,30±12,18	17,12±14,38	15,18±12,43	F=12,20; p<0,001*	ISp1>ISp2,ISp3 ISp2=ISp3
SWMstrat	33,95±5,27	32,10±6,21	31,38±5,98	F=14,90; p<0,001	ISp1>ISp2>ISp3
SWMtoer	33,03±19,94	25,37±21,72	21,27±19,00	F=19,45; p<0,001*	ISp1>ISp2>ISp3

SWMtoer4	1,12±1,94	0,97±2,12	0,48±1,24	F=4,30; p=0,018	ISp1>ISp3
SWMtoer6	8,58±8,60	6,90±8,14	4,97±6,50	F=10,22; p<0,001*	ISp1,ISp2>ISp3 ISp1=ISp2
SWMtoer8	23,18±12,53	17,50±15,04	15,82±12,97	F=11,65; p<0,001*	ISp1>ISp2,ISp3 ISp2=ISp3

ISp1 – išsėtinės sklerozės grupė paūmėjimo laikotarpiu, ISp2 – išsėtinės sklerozės grupė 1-ą mėn. po paūmėjimo, ISp3 – išsėtinės sklerozės grupė 3-ią mėn. po paūmėjimo, SWM – erdvinės darbinės atminties testas, SWMbeer – tarpinių klaidų bendras skaičius, SWMbeer4/6/8 – tarpinių klaidų skaičius 4/6/8 dėžučių stadijose, SWMstrat – SWM testo strategija, SWMtoer – SWM testo bendras klaidų skaičius, SWMtoer4/6/8 – SWM testo bendras klaidų skaičius 4/6/8 dėžučių stadijose.

\* naudotas Greenhouse-Geisser kriterijus.

### **SWM testų dinamikos po ligos paūmėjimo ir demografinių bei klinikinių rodiklių ryšys**

SWM testui apskaičiavome bendro klaidų ir tarpinių klaidų skaičių bei strategijos rezultatų skirtumus tarp 1-o arba 3-io mėn. ir paūmėjimo testavimų. Gavome naujas reikšmes – SWMbeer(1-P), SWMbeer(3-P), SWMtoer(1-P), SWMtoer(3-P), SWMstrat(1-P) ir SWMstrat(3-P). Toliau pabandėme rasti šio testo naujų reikšmių, aprašančių SWM testų dinamiką po paūmėjimo, reikšmingus skirtumus įvairiuose tiriamųjų pogrupiuose arba ryšius su skirtingomis charakteristikomis. Tačiau, skirtingai nuo kitų testų, SWM testo atveju nepavyko rasti patikimų skirtumų tarp skirtingos lyties atstovų, skirtingais paūmėjimo gydymo būdais gydytų, reabilitaciniu gydymu gydytų ar negydytų, aktyvų ar neaktyvų IFN-β turėjusių ligonių arba skirtingu laiku pradėto IMG grupių ( $p>0,05$ ). Taip pat nepavyko rasti patikimų koreliacijos ryšių tarp SWM testo naujų reikšmių ir amžiaus, išsilavinimo, negalios sunkumo laipsnio, jos pagerėjimo, paūmėjimo ir ligos trukmės, skirto metilprednizolono kiekio paūmėjimui gydyti, IMG vartojimo trukmės, metinio paūmėjimo dažnio ir remisijos laikotarpio iki paūmėjimo ( $p>0,05$ ).

### **Veiksniai, turintys įtakos IS ligonių SWM testų dinamikai po paūmėjimo**

SWMTtoer(1-P) ir SWMBeer(1-P) rodikliams sudaryti statistiškai patikimų regresijos modelių, kuriuose būtų reikšmingi bent du nepriklausomi veiksniai, rasti nepavyko. SWMTtoer(1-P) ir SWMBeer(1-P) reikšmių atsitatymui vienintelis įtakos turintis rodiklis buvo SWM testo rezultatas paūmėjimo metu – SWM-P ( $p<0,05$ ).

Tačiau SWMToer(3-P) rodikliui nustatėme patikimus regresijos modelius. Į nepriklausomus kintamuosius kartu su SWMToer-P įtraukus demografinius rodiklius – lytį, amžių, išsilavinimą, patikimai veikiantys SWMToer(3-P) mažėjimą rodikliai buvo SWMToer-P ir išsilavinimas: darančių mažiau klaidų paūmėjimo metu ir labiau išsilavinusių tiriamųjų rezultatas pagerėjo labiau. Regresijos lygtis:

$$\text{SWMToer(3-P)} = -34,45 + 0,39 \times \text{SWMToer-P} + 2,25 \times \text{mokymosi trukmė. } R^2 = 0,280, p < 0,001; p < 0,001, p = 0,005.$$

Analizuojant nekognityvinius klinikinius rodiklius, turinčius įtakos SWMToer(3-P) mažėjimui, į nepriklausomus kintamuosius įtraukti SWMToer-P, ligos ir paūmėjimo trukmė, paūmėjimo sunkumas ir negalios regresavimo laipsnis po paūmėjimo. Reikšmingai veikiantys SWM testo klaidų mažėjimą kintamieji buvo SWMToer-P ir ligos trukmė: darančių mažiau klaidų paūmėjimo metu ir ilgiau sirgusių tiriamųjų rezultatai pagerėjo labiau. Regresijos lygtis:

$$\text{SWMToer(3-P)} = -6,00 + 0,34 \times \text{SWMToer-P} + 0,60 \times \text{ligos trukmė. } R^2 = 0,256, p < 0,001; p = 0,02, p = 0,05.$$

Kadangi SWM testo tarpinių klaidų skaičius (SWMBeer) sudaro testo didžiąją bendrą klaidų skaičiaus (SWMToer) dalį, todėl SWMBeer(3-P) testo regresijos lygtys buvo analogiškos kaip ir SWMToer(3-P) atveju.

SWMstrat(1-P) ir SWMstrat(3-P) rodikliams patikimų regresijos modelių nenustatyta.

## 6 REZULTATŲ APTARIMAS

Ištyrėme VUL Santariškių klinikų Neurologijos centro 90 IS sergančių ligonių ir 30 sveikų asmenų, sudariusių kontrolinę grupę. IS diagnozė buvo patvirtinta pagal 2010 m. peržiūrėtus McDonaldo kriterijus, o klinikinė ligos eiga įvertinta vadovaujantis naująja 2013 m. publikuota IS eigos klasifikacija. Kadangi viena iš pagrindinių darbo užduočių buvo išnagrinėti KF pokyčius ligai paūmėjus ir po paūmėjimo, todėl į tyrimą buvo įtraukti ligoniai, kuriems buvo diagnozuota tik RR, AP ligos eiga arba KIS, t. y. tie ligoniai, kuriems būdingi ligos paūmėjimai (RRIS, KIS) arba šalia ligos progresavimo dar išlieka ligos aktyvumo komponentas, pasireiškiantis paūmėjimu (APIS). Į galutinę

tyrimo analizę pateko tik du ligoniai, sergantys APIS, nes KF vertinti naudotos CANTAB testų rinkinio užduotys buvo santykinai sudėtingos ir jų iki galo atlikti tris kartus (paūmėjimo laikotarpiu, 1-ą ir 3-ią mėn. po paūmėjimo) APIS ligoniai nesugebėjo.

Ligos paūmėjimai buvo diagnozuojami vertinant fizinę IS ligonio negalią pagal išplėstinę negalios vertinimo skalę (EDSS). Siekiant įvertinti paūmėjimo sunkumą, ISp grupės ligonių fizinė negalia iki paūmėjimo (3-ią mėn.) buvo įvertinta retrospektyviuoju būdu (iš medicininės dokumentacijos). Mes neturėjome tikslo lyginti sveikų ir IS sergančių ligonių KF dinamiką iki paūmėjimo bei kontrolinės grupės asmenų dinamiką po paūmėjimo, todėl ISp ligonių KF tyrimai iki ligos paūmėjimo bei kartotinis sveikų asmenų testavimas nebuvo atliekami. Tokį pasirinkimą – kontrolinės grupės asmenų vienkartinį testavimą, lėmė ir tai, jog sveikų asmenų reikšmingų KF pokyčių per trijų mėnesių laikotarpį nebūna.

Ištirtos IS ligonių ir kontrolinė grupės nesiskyrė pagal lytį, amžių ir mokymosi trukmę, o IS ligoniai paūmėjimo ir remisijos laikotarpiu – ir pagal negalios laipsnį iki paūmėjimo, ligos trukmę bei metinį paūmėjimų dažnį, tad buvo lyginami homogeniškų grupių rezultatai. IS ligoniai, gydyti dėl ligos paūmėjimo, dažniau buvo bedarbiai nei IS ligoniai remisijos laikotarpiu ir sveiki asmenys. O sveiki asmenys dažniau dirbo fizinį darbą nei sergantys IS.

Tiriamosios grupės EDSS balą retrospektyviuoju būdu pavyko įvertinti 49 ligoniams, kitų 11 ligonių iki ligos paūmėjimo EDSS balo įvertinti nepavyko, nes dalis šių ligonių VULSK Neurologijos centre iki ligos paūmėjimo nesilankė, o kita dalis mūsų centre buvo tiriama pirmą kartą, nes ištirtas ligos paūmėjimas jiems buvo pirmasis ligos epizodas ir pirmasis ligos pasireiškimas. Kaip ir buvo minėta, vidutinis EDSS balas visos tiriamosios grupės (N-60) buvo 0,33 žemesnis paūmėjimo laikotarpiu ir 0,3 žemesnis po ligos paūmėjimo nei tos IS grupės, kuriai EDSS pavyko įvertinti iki ligos paūmėjimo (N-49). Šiuos skirtumus galbūt lėmė tai, jog 11 ligonių, kurie nesilankė mūsų centre, negalia iki ligos paūmėjimo buvo santykinai lengvesnė, arba tai buvo ligoniai, kuriems diagnozuotas KIS, nes jam esant negalios laipsnis taip pat būna gana mažas.

IS paūmėjimo trukmė nuo pirmųjų paūmėjimo simptomų atsiradimo iki paūmėjimo gydymo buvo labai įvairi – ji svyravo nuo 4 iki 180 dienų (vidutiniškai apie 47,77 d.).

Nustatėme, jog paūmėjimai buvo patikimai ilgesni vyresnio amžiaus bei mažiau išsilavinusiems IS ligoniams. Literatūroje aprašoma, jog IS paūmėjimai vyresniame amžiuje bei ilgiau sergant tampa lengvesni ir švelnesni nei jauname amžiuje bei tik susirgus [102, 103, 104, 105]. Todėl ir mūsų tiriami vyresnio amžiaus ligoniai dėl palyginti lengvesnių ir vangesnių paūmėjimo simptomų pagalbos kreipėsi vėliau nei jauni asmenys. Be to, besikartojantys paūmėjimai linkę pasireikšti panašiais simptomais į prieš tai buvusius [107, 108]. Todėl, esant vėlesnėms ligos stadijoms, vyresnio amžiaus ligoniai, turintys mažesnę ar didesnę liekamąjį neurologinį deficitą, sunkiau sugeba atpažinti naujus ligos simptomus bei atskirti juos nuo liekamųjų simptomų, kurie buvo iki ligos paūmėjimo. Žemesnę išsilavinimą turinčių asmenų didesnę paūmėjimo trukmę galima sieti su tuo, kad jie prasčiau sugeba atpažinti retesnius, mažiau būdingus IS simptomus, todėl ir vėliau kreipiasi pagalbos ligai paūmėjus. Mūsų tyrime paūmėjimo trukmė buvo susijusi su paūmėjimo sunkumu bei negalios atsistatymo laipsniu. Rezultatai tik patvirtino daugelyje mokslinių straipsnių aprašomus ir jau seniai žinomus teiginius, jog IS paūmėjimai, pradėti gydyti vėliau, yra sunkesni, o simptomų remisija – tik dalinė.

### **Išsėtinės sklerozės paūmėjimų gydymas ir jo ryšys su negalios laipsniu**

Vadovaujantis tarptautinėmis IS paūmėjimų gydymo rekomendacijomis, IS paūmėjimui gydyti skiriama metilprednizolono pulsinė terapija, o esant sunkiems paūmėjimams, metilprednizolonui atspariems paūmėjimams arba netoleruojant metilprednizolono skiriamos plazmaferezės procedūros su steroidų terapija ar be jos [250, 251, 252]. Kaip ir įprastoje praktikoje, mūsų tiriamiesiems dažniausiai – net 48,3 % ligonių, paūmėjimui gydyti buvo skiriama trumpalaikė steroidų terapija, retesniais ir sudėtingesniais atvejais – gydymas plazmaferezės procedūromis arba sudėtine terapija. Mūsų tyrime išanalizavome, koks negalios laipsnis paūmėjimo metu buvo metilprednizolonu, plazmaferezės procedūromis arba sudėtine terapija gydytų ligonių grupėse. Kaip ir aprašoma literatūroje, turintys didesnę negalios laipsnį paūmėjimo laikotarpiu arba sunkesnę, didesnę invalidumą sukeltantį paūmėjimą ligoniai dažniau buvo gydomi sudėtine terapija – metilprednizolonu ir plazmaferezės procedūromis, nei



ligoniai, turintys mažiau luošinančius paūmėjimus. Pastarųjų IS paūmėjimui gydyti buvo skirtas tik metilprednizolonas. O vertinant skirto metilprednizolono kiekio įtaką EDSS balo pagerėjimui, gautas nuo vaisto dozės priklausomas efektas – skiriant didesnį metilprednizolono kiekį (5 g), negalios regresavimas po paūmėjimo buvo didesnis, tačiau vidutinis EDSS balas paūmėjimo metu nebuvo lemiamas rodiklis, dėl kurio skirtas didesnis metilprednizolono kiekis.

### **Imunologinių IFN- $\beta$ tyrimų ryšys su negalios laipsniu**

Duomenų bazėse galima rasti nemažai klinikinių studijų ir mokslinių publikacijų, nagrinėjančių neutralizuojančių antikūnų prieš IFN- $\beta$  (NAk-IFN) arba biologinio IFN- $\beta$  aktyvumo įtaką ligos paūmėjimams, jų sunkumui ir dažniui, aktyvių ar naujų demielinizuojančių židinių atsiradimui galvos smegenų MRT tyrimuose. Visų klinikinių tyrimų autoriai aprašo, jog susidarę NAk-IFN turi neigiamos įtakos INF- $\beta$  klinikiniam efektyvumui – ligoniai, turintys NAk-IFN, trečiais ketvirtais imunomoduliuojančio gydymo metais patiria daugiau ligos paūmėjimų, jų negalia progresuoja greičiau, o galvos smegenų MRT tyrime nustatomas didesnis naujų T2 židinių, gadolinio kontrastą kaupiančių židinių skaičius ir didesnis bendras T2 židinių plotas [253, 254, 255, 256, 257]. Mes nustatėme ISp grupės ligoniams INF- $\beta$  biologinį aktyvumą, kuris rodo susidariusius NAk-IFN. IFN- $\beta$  biologinis aktyvumas nustatytas tiriamiesiems, kurie vartojo IFN- $\beta$  iki ligos paūmėjimo mažiausiai 1,5 metų, kadangi klinikiniais tyrimais įrodyta, jog trumpiausias laikotarpis, kai pradeda formotis NAk-IFN, yra vieneri metai, o vartojant INF- $\beta$  1,5 metų, jau pavyksta nustatyti NAk-IFN ligoniams, vartojantiems tiek mažas, tiek dideles IFN- $\beta$  dozes. Tačiau mūsų atveju ligoniai, kuriems buvo nustatytas neaktyvus arba iš dalies aktyvus IFN- $\beta$ , turėjo tokio pat sunkumo ligos paūmėjimus, tokį pat negalios regresavimo laipsnį po ligos paūmėjimo, kaip ir ligoniai, kurių INF- $\beta$  nustatytas biologiškai aktyvus. Galima priežastis, dėl kurios neradome negalios sunkumo skirtumų dviejose INF- $\beta$  grupėse, gydymo sunkumo poreikio (skirta vien metilprednizolono pulsine terapija arba kartu su plazmaferezės procedūromis) – tai santykinai maža tiriamųjų imtis, kadangi IFN- $\beta$ , vartojusių daugiau nei 1,5 metų, tiriamųjų grupę tesudarė 23 asmenys. Galbūt didesnės tiriamųjų grupės galėtų duoti

tikslesnius ir aiškesnius duomenis apie galimą NAK-IFN įtaką IS paūmėjimų sunkumui, metiniam paūmėjimų dažniui.

### **Kognityvinių funkcijų tyrimai paūmėjus išsėtinei sklerozei**

Šiandien gausybė metaanalizių, klinikinių, aprašomųjų ir kitų tyrimų detaliai išnagrino ir aprašė IS paūmėjimus, jų simptomus ir skirtumus įvairiose demografinėse grupėse, paūmėjimų svarbą ligos eigai, prognozei ir t. t. Tačiau publikuotų darbų, kurie detalai nagrinėtų KF pokyčius IS paūmėjus, jų dinamiką po ligos paūmėjimo, ryšius su negalios laipsniu iki, šiol nėra. 2014 metais paskelbtame darbe buvo įvertinti tik trijų trumpųjų testų – SDMT, BVMT-R ir PASAT, pokyčiai ligos paūmėjimo laikotarpiu [241].

Jau seniai diskutuojama apie IS sergančių ligonių KF ištyrimo svarbą, jų įvertinimą ligos paūmėjimo metu, po ligos paūmėjimo, šių funkcijų ryšius su fizinės negalios regresavimu, rezultatų pagerėjimą prognozuojančius veiksnius. Manoma, jog pagrindinė KF nevertinimo priežastis galėtų būti standartizuotų ir jautrių IS KF tyrimo metodų stoka. Kaip ir minėta, EDSS skalė, kuria vertinami labiau fizinės būklės pokyčiai ir kuri padeda pakankamai jautriai diagnozuoti ligos paūmėjimus, neparodo protinių funkcijų svyravimo ligai paūmėjus.

2012 m. buvo patvirtintas greitai atliekamas trumpasis kognityvinių funkcijų sutrikimų vertinimo testų rinkinys (BICAMS) [225, 226]. Kai kurių studijų autoriai įrodė, jog BICAMS rinkinys yra pakankamai jautrus ir patikimas diagnozuojant KF sutrikimus įvairių kultūrų populiacijose [229, 230, 231, 232, 233]. Todėl savo tyrime nusprendėme BICAMS testais įvertinti KF ne tik IS remisijos laikotarpiu, bet ir nustatyti KF pokyčius IS paūmėjimo bei stabilizacijos laikotarpiu. Vadovaujantis BICAMS testų atlikimo ir pritaikymo atskiroms kultūroms rekomendacijomis, būtina įvertinti BICAMS testų patikimumą ir tinkamumą tirti KF. Siekdami įvertinti lietuviškojo BICAMS testų rinkinio tinkamumą tirti lietuviškai kalbančią populiaciją, mes ištyrėme IS ligonius (remisijos laikotarpiu) ir KG asmenis bei nustatėme visų trijų BICAMS testų aukštus koreliacijos koeficientus, kurie patvirtino, kad naudojami užsienyje BICAMS testai ir šių testų lietuviškasis variantas yra tinkami ir patikimi naudoti KF sutrikimų diagnostikai

Lietuvos sąlygomis. Tyrimo rezultatus paskelbėme [258] ir jais remdamiesi toliau naudojome lietuviškąjį BICAMS testų variantą KF tyrimams – įvertinome IS sergančių ligonių KF ligai paūmėjus bei remisijos po paūmėjimo laikotarpiu.

Greta BICAMS tyrimų detalesniam KF įvertinimui naudojome kompiuterinę KF tyrimo CANTABeclipse sistemą. Kadangi 2011 m. CANTAB kompiuterizuotu testų rinkiniu buvo iširta nedidelė IS ligonių populiacija, o tyrimo rezultatai parodė, jog šių ligonių KF, tiriamos CANTAB testais, skiriasi nuo sveikų asmenų ir pažeidimo sunkumas koreliuoja su ligos susirgimo trukme ir fizine negalia [236], todėl mes nesiekėme nustatyti IS sergančių ir sveikų asmenų KF sutrikimo skirtumų ar įvertinti testų tinkamumo. Savo tyrime daugiau dėmesio skyrėme kognityvinių sutrikimų diagnostikai ligai paūmėjus.

### **Kognityvinių funkcijų tyrimai trumpuoju būdu, paūmėjus išsėtinei sklerozei**

Mūsų atlikto KF tyrimo BICAMS testais duomenys papildė bei patvirtino anksčiau skelbtus rezultatus [258]: Lietuvoje IS sergantys asmenys, kaip ir kitose šalyse, pasižymi prastesniais informacijos apdorojimo, regimojo konstravimo bei žodinio įsiminimo gebėjimais nei sveiki asmenys, o žemesni testų balai būdingi vyresnio amžiaus bei turintiems menkesnį išsilavinimą asmenims. Ištyrę BICAMS testų rinkiniu IS ligonių KF ligos paūmėjimo laikotarpiu, nustatėme, kad jų informacijos apdorojimo greitis bei efektyvumas taip pat buvo labiau sutrikęs nei IS ligonių remisijos laikotarpiu. Būtų galima teigti, kad mūsų rezultatai iš dalies sutampa su Benedict ir bendraautorių 2014 m. publikuotais rezultatais [241]. Šie autoriai, ištyrę IS ligonių KF paūmėjimo laikotarpiu SDMT, BVMT-R ir PASAT testais, nustatė, kad paūmėjimo metu vienintelio SDMT testo rezultato sumažėjimas buvo reikšmingas, o po paūmėjimo 3-ią mėn. grįžo į prieš tai buvusį lygį. Minėtame tyrime vidutinis SDMT testo rezultatas paūmėjimo metu buvo patikimai 5,0 balais žemesnis nei IS ligonių remisijos laikotarpiu. Panašius rezultatus gavome ir mes: iš trijų naudotų testų vieno SDMT testo rezultatas buvo patikimai prastesnis IS paūmėjimo laikotarpiu, o kitų regimąją ir žodinę atmintį vertinančių testų rezultatai IS remisijos ir paūmėjimo laikotarpiais nesiskyrė. Panašus ir SDMT testo

rezultato skirtumas – ligai paūmėjus vidutinis SDMT testo rezultatas buvo 6,42 balais žemesnis nei remisijos laikotarpiu.

Lygindami BICAMS testų rezultatų pokyčius po ligos paūmėjimo, t. y. 1-ą ir 3-ią mėn., nustatėme, jog visų trijų BICAMS testų bei CVLT-II testo uždelsto prisiminimo rezultatai buvo reikšmingai geresni 1-ą mėn. nei ligos paūmėjimo metu, o CVLT-II testo rezultatas buvo reikšmingai didesnis ir 3-ią mėn. nei 1-ą. Tad galima teigti, kad po ligos paūmėjimo per 1-ą mėn. pagerėja sergančių IS ligonių tiek informacijos apdorojimo greitis, tiek regimoji ir žodinė atmintis. Tačiau skirtingai nuo kitų testų, CVLT-II testo, vertinančio žodinį įsiminimą, rezultatai reikšmingai padidėjo ne tik 1-ą, bet ir 3-ią mėn. po ligos paūmėjimo. Šis rezultatas pagerėjo galbūt ir dėl to, jog žodiniam įsiminimui vertinti buvo naudojami tik du pasaulyje patvirtinti ir išplatinti CVLT-II testo variantai, tad negalima paneigti, jog rezultatas galėjo pakilti ir dėl to, kad 3-ią mėn. buvo naudotas tas pats testo variantas, kuriuo buvo testuojami tiriamieji paūmėjimo laikotarpiu, ir tiriamieji galėjo lengviau įsiminti jau anksčiau jiems girdėtus žodžius.

Apibendrinant mūsų BICAMS testų bei Benedict ir bendraautorių atlikto tyrimo rezultatus, galima teigti, jog IS paūmėjus sutrikdoma ne tik visiems gerai žinoma fizinė ligonių būklė, bet ir KF. Labiausiai pažeidžiama KF sritis ligos paūmėjimo laikotarpiu – tai informacijos apdorojimo greitis ir efektyvumas, o stipriausiais ir reikšmingiausiais KF pagerėjimas, kaip ir fizinės būklės, įvyksta per 1-ą mėn. po ligos paūmėjimo.

BICAMS rinkinio visų trijų testų rezultatų pagerėjimui įtaką darantys veiksniai buvo analizuoti konstruojant daugialypės regresijos modelius. Išanalizavę BICAMS testo regresijos modelius bei KF pagerėjimo veiksnius, nustatėme, kad vienas svarbiausių visų trijų BICAMS testų rezultatų pagerėjimo rodiklis buvo analizuoto testo rezultatas ligos paūmėjimo metu, t. y. kuo blogesnis buvo BICAMS testo rezultatas arba kuo stipresnis buvo KF sutrikimas ligai paūmėjus, tuo labiau šios funkcijos pagerėjo per pirmą mėnesį po paūmėjimo.

Kitas svarbus veiksnys, turintis įtakos BICAMS testų rezultatų pagerėjimui po ligos paūmėjimo, buvo lytis. Nustatėme, kad vyriškoji lytis turėjo teigiamą įtaką BVMT-R testo, vertinančio regimąją atmintį, rezultato pagerėjimui, o moteriškoji lytis – CVLT-II testo, vertinančio žodinę atmintį, rezultato pagerėjimui, kitaip tariant, po IS paūmėjimo

vyras buvo linkusi pagerėti regimoji atmintis, o moterims – žodinė. Mūsų tyrime nustatyti vyrų ir moterų atskirų kognityvinių procesų skirtumai patvirtina ir kitų autorių aprašytą skirtingų kognityvinių procesų vyravimą analizuojant vyrus ir moteris: vyrų regimosios atminties dominavimas aprašytas Li (2014 m.) [259], Pauls (2013 m.) [260], Proust-Lima (2008 m.) [261] ir kt., o moterų žodinio įsiminimo ir žodinės atminties dominavimas aprašytas Heinzl (2013 m.) [262], Murre (2013 m.) [263], Munro (2012 m.) [264] ir kt. SDMT testas buvo vienintelis BICAMS rinkinio testas, kurio rezultatų pagerėjimui lytis neturėjo įtakos. Tačiau tai buvo vienintelis testas, kuriam, priešingai nei CVLT-II ir BVMT-R testams, jaunesnis amžius bei ilgesnė mokymosi trukmė (arba aukštesnis išsilavinimas) turėjo teigiamą įtaką. Taigi galima teigti, kad BICAMS rinkinio SDMT testo rezultatams IS paūmėjimo laikotarpiu darantys įtaką veiksniai yra jaunesnis amžius ir ilgesnis mokymosi procesas, o BVMT-II ir CVLT-R – atitinkamai vyriškoji arba moteriškoji lytis. Taip pat pastebėta, kad svarbūs, tik SDMT testo rezultato pagerėjimui įtaką darantys veiksniai buvo EDSS balas – didesnis negalios laipsnis paūmėjimo metu turėjo teigiamą įtaką SDMT testo rezultato gerėjimui po paūmėjimo, tačiau neigiamai veikė paūmėjimo sunkumas (arba didesnis EDSS balo pokytis nuo remisijos iki paūmėjimo) ir didesnis negalios laipsnis remisijos metu iki ligos paūmėjimo. BVMT-R testui, priešingai nei kitiems testams, teigiamą įtaką turėjo taikytas reabilitacinis gydymas po ligos paūmėjimo bei biologiškai aktyvus INF- $\beta$ , o CVLT-II testo rezultato gerėjimą teigiamai veikė trumpesni paūmėjimai arba ankstyvas specifinis paūmėjimų gydymas.

### **Kognityvinių funkcijų paūmėjus išsėtinei sklerozei tyrimai testų rinkiniu CANTAB**

**Reakcijos laiko testo rezultatai.** Sergant išsėtine sklerozei sutrikdoma daugelis funkcijų – motorinės, smegenėlių, smegenų kamieno ir kitos, turinčios daug įtakos fizinei būklei ir judėjimui. Minėtos funkcijos yra vienos svarbiausių, lemiančių IS ligonių fizinį aktyvumą, judėjimą ir apsitarnavimą. Mūsų tyrime reakcijos laiko testo (RTI) rodikliai, vertinantys judėjimo ir reakcijos laiką, sergančių IS ligonių buvo blogesni nei sveikų asmenų, kas patvirtina pirmiau aprašytus teiginius, jog dėl dauginio nervų sistemos

funkcijų pažeidimo sergant IS atsiranda fizinis bei psichomotorinis sulėtėjimas. Patikimo judėjimo laiko ir reakcijos laiko skirtumo tarp paūmėjimo grupės ir remisijos grupės ligonių nenustatyta, tad būtų galima daryti prielaidą, jog ligos paūmėjimas didesnės įtakos rankos reakcijos laikui neturėjo. Tačiau atlikdami kartotinius matavimus bei lygindami ISp grupės RTI testo rezultatų dinamiką po ligos paūmėjimo, nustatėme, jog vis dėlto ISp grupės asmenys 1-ą mėn. po ligos paūmėjimo patikimai trumpiau atliko RTI testą, taip pat patikimai sutrumpėjo paprastas bei penkių pasirinkimų judėjimo ir reakcijos laikas. Įvertinę IS ligonių grupės ir KG asmenų RTI testo rezultatus, galime teigti: nors po paūmėjimo nustatyta reakcijos laiko bei motorinio laiko teigiama dinamika, visgi RTI testas nėra labai jautrus nustatant psichomotorinės reakcijos sutrikimą ligai paūmėjus, nes sergančių IS ligonių testo rezultatai paūmėjimo ir remisijos laikotarpiu nesiskyrė.

Išanalizavę RTI testo regresijos modelius bei KF pagerėjimo veiksnius, nustatėme, kad vienas svarbiausių visų RTI testo rezultatų pagerėjimo rodiklių buvo analizuoto testo rezultatas ligos paūmėjimo metu, t. y. kuo stipresnis buvo reakcijos ir judėjimo laiko sutrikimas ligai paūmėjus, tuo didesnio pagerėjimo buvo galima tikėtis 1-ą ir (ar) 3-ią mėn. po paūmėjimo. Įdomu, jog, priešingai nei SDMT testo atveju, penkių pasirinkimų judėjimo laiko pagerėjimas nustatytas vyresnio amžiaus ir mažiau išsilavinusiems asmenims, o paprasto reakcijos laiko pagerėjimas – mažiau išsilavinusiems žmonėms. Galbūt tai buvo susijęs su tuo, jog vyresnio amžiaus ir mažiau išsilavinę asmenys turėjo didesnę reakcijos laiko sutrikimą ligos paūmėjimo laikotarpiu.

Analizuodami įvairius ryšius tarp RTI testo rezultatų pagerėjimo rodiklių ir klinikinių charakteristikų, nustatėme gana svarbų ryšį – ISp tiriamųjų paprastas reakcijos laikas pagerėjo per pirmuosius 3 mėn. po ligos paūmėjimo, kai paūmėjimui gydyti buvo skirtas didesnis nei 3 g metilprednizolono kiekis, o penkių pasirinkimų reakcijos laikas – per 3 mėn., kai buvo skirtas reabilitacinis gydymas. Tad gydant IS paūmėjimus reikėtų aktyviau svarstyti, ar yra indikacijų skirti didesnę metilprednizolono dozę, o po paūmėjimo gydymo siūsti ligonius į reabilitacinio gydymo įstaigas. Mes nustatėme, jog kuo ligos trukmė buvo trumpesnė, tuo labiau pagerėjo RTISiret(3-P) rezultatas. Šis rezultatas iš dalies patvirtina kitų studijų duomenis, jog pirmųjų IS paūmėjimų gydymo

rezultatai būna sėkmingesni, o liekamasis neurologinis deficitas yra daug mažesnis nei tų ligonių, kurie serga ilgai [103, 104, 126, 137].

**Vieno prilietimo Kembridžo kojinių testo rezultatai.** Įvertinus IS ligonių paūmėjimo ir remisijos laikotarpiu bei kontrolinės grupės asmenų OTS testo rezultatus, nustatyta tendencija, jog IS ligonių paūmėjimo laikotarpiu OTS testo vidutiniai bandymų skaičiai iki teisingo atsakymo ir pirmu bandymu išspręstų užduočių skaičiaus testų rezultatai buvo blogesni atliekant labai paprastas užduotis (OTSMechco ir OTSProfi – ties 1 ėjimu) arba rezultatai blogėjo sudėtingėjant testui, t. y. ties didesniu ėjimų skaičiumi (5 ir 6) OTSMechco ir OTSProfi rezultatai IS ligonių patikimai buvo blogesni. Tačiau ties 2, 3 ir 4 ėjimais abiejų IS sergančių ligonių grupių ir KG asmenų Mechco ir Profi rezultatai nesiskyrė. OTS testo prastesni ISp grupės OTSMechco5/6 bei OTSProfi5/6 rezultatai parodo, jog tai yra svarbūs testai, kurių rezultatas pablogėja paūmėjus IS, todėl galėtų būti vertinami diagnozuojant erdvinio planavimo bei erdvinės darbinės atminties sutrikimus esant IS paūmėjimui. ISp grupės OTSMechco ir OTSProfi rezultatų skirtumai ties 1 ėjimu galėjo būti dėl santykinai labai mažų visų grupių testo rezultatų vidurkių (ir standartinių nuokrypių), todėl šių rodiklių svarba diagnozuojant kognityvinius pokyčius IS paūmėjimo laikotarpiu visgi yra abejotina. Be to, ISr grupės OTSMechco1 ir OTSProfi1 testų rezultatai nesiskyrė nuo KG ir ISp grupės rezultatų.

Lyginant ISp grupės OTSMechco testų rezultatų dinamiką po ligos paūmėjimo, nustatyta panaši tendencija, kaip ir lyginant IS ligonių ir KG asmenų rezultatus: testui sudėtingėjant, vis didėjo rezultatų skirtumas tarp trijų testavimo taškų – ISp1, ISp2 ir ISp3. Ties 2 ėjimu visų trijų grupių testų rezultatai nesiskyrė, o ties 3 ėjimu testo rezultatas pagerėjo 3-ią mėn., ties 4 ir 5 ėjimu – jau 1-ą mėn. po paūmėjimo, o ties 6 ėjimu rezultatai patikimai gerėjo per kiekvieną testavimą (t. y. 1-ą ir 3-ią mėn. po paūmėjimo). OTSProfi testo rezultatų dinamika po paūmėjimo buvo panaši, kaip ir OTSMechco testo rezultatų, tačiau ne taip dėsningai pasiskirsčiusi, kaip OTSMecho.

Apibendrinus OTS testo Mechco ir Profi ISp ir KG grupės rezultatus, galima teigti, kad OTS testo sudėtingiausios užduotys – Mechco ir Profi ties 5 ir 6 ėjimais galėtų būti

diagnostiniai rodikliai, padedantys nustatyti erdvinio planavimo bei erdvinės darbinės atminties sutrikimus tiek IS paūmėjimo, tiek remisijos laikotarpiu.

Analizuojant OTS testo rezultatų pagerėjimo veiksnius – svarbiausi buvo pažeidimo sunkumas paūmėjimo metu, ligos trukmė ir laikas, kada pradėtas IMG. Kaip ir prieš tai aprašytų kitų kognityvinių funkcijų pagerėjimo po paūmėjimo atveju, erdvinio planavimo bei erdvinės darbinės atminties pažeidimo atveju, didesnis pagerėjimas nustatytas esant sunkesniai erdvinės darbinės atminties sutrikimui. Tačiau, priešingai nei fizinės būklės bei fizinės negalios atveju, kai pagerėjimas būna stipresnis ir greitesnis esant ankstyvoms ligos stadijoms [103, 104, 126, 137], erdvinės darbinės atminties rezultatai pagerėjo labiau, kai ligos stadijos buvo vėlyvesnės. Erdvinės darbinės atminties pagerėjimui lemiamą įtaką turėjo ir laikas, kada pradėtas IMG, – pradėjus vartoti iš karto po paūmėjimo arba tęsiant gydymą paūmėjimo metu bei pirmąjį mėnesį po paūmėjimo, erdvinė darbinė atmintis pagerėja labiau nei IMG vaistų nevarojant pirmą mėnesį. IMG įtaka kognityvinių funkcijų ir net fizinės negalios regresavimui po paūmėjimo literatūroje neaprašoma, tad mechanizmas ir galimos priežastys dar nežinomi.

**Porinių asociacijų išmokimo testo rezultatai.** Analizuodami IS ligonių ir KG asmenų PAL testo rezultatus, nustatėme, kad PAL testo bendrų klaidų (PALToer) ir bendrų bandymų (PALTotr) skaičius buvo reikšmingai didesnis ties 6 figūromis IS paūmėjimo grupės ligonių nei remisijos grupės. Tačiau 8 figūrų PALToer ir PALTotr bei suminis PALToer ir PALTotr rezultatas buvo blogesnis tiek IS remisijos grupės, tiek paūmėjimo grupės ligonių nei KG asmenų. Tad galima teigti, jog PALToer6 ir PALTotr6 rodikliai yra jautrūs diagnozuojant regimųjų funkcijų pažeidimą IS paūmėjimo laikotarpiu, o PALToer8, PALTotr8, PALToer ir PALTotr galėtų padėti diagnozuoti šį sutrikimą, neatsižvelgiant į esamą ligos būklę (paūmėjimas ar remisija).

Lyginant rezultatų dinamiką po paūmėjimo, reikšmingas PAL testo rezultatų pagerėjimas nustatytas per pirmąjį mėnesį po paūmėjimo ir atliekant sudėtingesnes PAL testo užduotis – PALToer6/8 ir PALTotr6/8, kas patvirtina, jog regimųjų funkcijų pažeidimą IS paūmėjimo metu galima nustatyti tik atliekant PAL testo užduotis su 6 ir 8 figūromis.



Tiriant regimosios atminties pagerėjimo kognityvinius ir nekognityvinius veiksnius, vienas svarbiausių kognityvinių rodiklių, turinčių teigiamą įtaką rezultato pagerėjimui, buvo pažeidimo sunkumas paūmėjimo laikotarpiu. Priešingai, nei prieš tai nustatytais KF vertinimo atvejais, regimoji atmintis labiau pagerėjo vyresnio amžiaus ligoniams ir, panašiai kaip OTS testo atveju, esant vėlesnėms ligos stadijoms. Prieštaringus rezultatus tikėtinai lėmė stipresnis ilgiau sergančių bei vyresnio amžiaus asmenų regimosios funkcijos pažeidimas ligos paūmėjimo laikotarpiu nei jaunesnio amžiaus bei trumpiau sergančių pacientų. PAL testo atveju, skirtingai nei BICAMS, RTI ir OTS testų, rezultatas reikšmingai pagerėjo metilprednizolonu gydytų ligonių grupėje, palyginti su steroidais negydytų. Tad geresnio regimosios atminties pagerėjimo, skirtingai nuo kitų kognityvinių funkcijų, galima tikėtis paūmėjimą gydant pulsine steroidų terapija.

**Erdvinės darbinės atminties testo rezultatai.** Skirtingai nuo kitų CANTAB testų, SWM testo, vertinančio IS ligonių erdvinę darbinę atmintį, rezultatai paūmėjimo ir remisijos laikotarpiu beveik nesiskyrė. Vienintelis SWM testo rodiklis, kurio rezultatas buvo šiek tiek prastesnis paūmėjimo laikotarpiu nei remisijos, – tai SWM testo strategija. Bendrų ir tarpinių klaidų skaičius (SWMToer ir SWMbeer) tiek remisijos, tiek paūmėjimo laikotarpiu buvo patikimai didesnis nei KG asmenų, o 6 dėžučių stadijoje klaidų skaičius IS ligonių paūmėjimo laikotarpiu buvo didesnis nei KG, tačiau IS remisijos grupės tiriamieji testą atliko panašiu tikslumu, kaip paūmėjimo grupės ir KG asmenys. Didesnės tiriamųjų grupės gal leistų pateikti tikslesnius ir aiškesnius duomenis apie ligos remisijos ir paūmėjimo grupės tiriamųjų SWMToer6 ir SWMbeer6 rezultatų skirtumus. Įvertinus IS ligonių ir KG asmenų visų testų rezultatus būtų galima teigti, jog jautrus SWM testo rodiklis, padedantis nustatyti erdvinės darbinės atminties pažeidimą paūmėjimo laikotarpiu, būtų SWM testo strategija ir tikėtina SWMToer6 ir SWMbeer6.

Vertinant testo rezultatus po paūmėjimo, nustatytas reikšmingas SWMToer ir SWMbeer skaičiaus mažėjimas – labiausiai klaidų skaičius mažėjo sudėtingėjant testui: 4 dėžučių stadijoje klaidų skaičius sumažėjo tik 3-ią mėn., o 8 dėžučių stadijoje reikšmingas klaidų sumažėjimas pastebėtas jau 1-ą mėn. po paūmėjimo. Kadangi erdvinės darbinės atminties pavienių rodiklių pagerėjimas gautas netgi 3-ią mėn. po ligos

paūmėjimo, galima teigti, kad kognityvinės negalios regresavimas po IS paūmėjimų yra daug lėtesnis procesas nei fizinės negalios, todėl siekiant įvertinti, ar KF visiškai atsitausė, kognityvinė būseną turi būti įvertinta 3-ią mėn. po ligos paūmėjimo.

Deja, veiksnių, darančių įtaką SWM testų rezultatų pagerėjimui per 1-ą mėn., nustatyti nepavyko. Vienintelis veiksnys, tik šiek tiek pagerinantis SWM testų rezultatus per 3 mėn., – tai ligos trukmė. Galima priežastis, dėl kurios nepavyko nustatyti darbinės atminties pagerėjimui įtaką darančių veiksnių, buvo ta, jog reikšmingų skirtumų tarp ligonių remisijos laikotarpiu ir ligonių paūmėjimo laikotarpiu nerasta.

## **7 IŠVADOS**

1. Kognityvinės funkcijos, tiriamos trumpuoju kognityvinių funkcijų vertinimo testų rinkiniu ir kompiuterizuotais testais, išsėtinės sklerozės paūmėjimo laikotarpiu yra blogesnės nei remisijos laikotarpiu.
2. Kognityvinės funkcijos, tiriamos trumpuoju kognityvinių funkcijų vertinimo testų rinkiniu ir kompiuterizuotais testais, išsėtine skleroze sergančių ligonių yra blogesnės nei sveikų kontrolinės grupės asmenų.
3. Kognityvinės funkcijos po išsėtinės sklerozės paūmėjimo pagerėja – sparčiausias gerėjimas vyksta pirmą mėnesį, o pavienių testų rezultatai rodo, jog kai kurie kognityviniai procesai gali pagerėti per tris mėnesius po ligos paūmėjimo.
4. Sergančių IS ligonių skirtingų kognityvinių funkcijų dinamikai po paūmėjimo įtakos turi skirtingi demografiniai ir klinikiniai veiksniai: informacijos apdorojimo greitį vertinančių testų rezultatų pagerėjimui įtakos turi amžius, išsilavinimas ir negalios laipsnis, regimąją atmintį vertinančių – vyriškoji lytis, gydymas metilprednizolonu, beta interferono aktyvumas ir reabilitacinis gydymas, o žodinių įsiminimą vertinančių – moteriškoji lytis ir paūmėjimo trukmė. Kompiuterizuotų testų dinamikai po ligos paūmėjimo įtakos turintys veiksniai yra labai heterogeniški: reakcijos laiko pagerėjimui įtakos turi amžius, išsilavinimas ir reabilitacinis gydymas po paūmėjimo, erdvinės darbinės atminties – išsilavinimas, ligos trukmė ir IMG pradėjimo laikotarpis, o regimosios atminties – amžius, ligos trukmė ir gydymas metilprednizolonu.

5. Naudoti kompiuterizuoti testai puikiai tinka kognityvinių sutrikimų diagnostikai išsėtinės sklerozės paūmėjimo laikotarpiu – kognityvinių funkcijų sutrikimai tiksliausiai nustatomi testais, vertinančiais erdvinę darbinę bei regimąją atmintis, ypač atliekant sudėtingiausias šių testų užduotis.

## **8 PRAKTINIAI PASIŪLYMAI IR REKOMENDACIJOS**

1. Nepriklausomai nuo ligos eigos, fazės ar jos trukmės, privalu tirti visų išsėtine skleroze sergančių ligonių kognityvines funkcijas. Ypač svarbu kartotinai vertinti šių funkcijų kitimą, sprendžiant apie jų pablogėjimą paūmėjimo laikotarpiu arba laipsnišką blogėjimą įtariant ligos progresavimą. Efektyviam, greitam ir patikimam kognityvinių funkcijų ištyrimui galima naudoti tarptautinio trumpojo kognityvinių funkcijų vertinimo testų rinkinio (BICAMS) lietuviškąjį variantą. Kaip parodė rezultatai, greitai atliekamas testų rinkinys gali būti naudingas bendrai IS ligonių kognityvinių sutrikimų diagnostikai, jį naudojant galima efektyviai nustatyti kognityvinių funkcijų sutrikimą ir ligos paūmėjimo laikotarpiu bei vertinti šio sutrikimo regresavimą po paūmėjimo.
2. Ligos paūmėjimą reikėtų įtarti atsiradus naujiems, su protine veikla susijusiems ligonio skundams bei objektyviai nustatčius atsiradusį naują ir smarkų kognityvinių funkcijų pablogėjimą, bet nesant ryškių fizinės būklės pokyčių.
3. Detalesniam kognityvinių funkcijų ištyrimui paūmėjimo laikotarpiu rekomenduojama naudoti testų rinkinį CANTABeclipse bei labiausiai jautrius kognityvinių sutrikimų ligai paūmėjus testus – OTS testo vidutinį bandymų skaičių iki teisingo atsakymo ir pirmu bandymu išspręstų užduočių skaičių ties 5 ir 6 ėjimais, PAL testo bendrą klaidų ir bandymų skaičių 6 dėžučių stadijoje, SWM testo strategiją ir bendrą bei tarpinių klaidų skaičių 6 dėžučių stadijoje.
4. Įprastas išsėtinės sklerozės ligonių fizinės negalios stabilizacijos laikotarpis – 1-as mėn. po paūmėjimo, iš dalies gali būti laikomas ir kognityvinių funkcijų stabilizacijos laikotarpiu, tačiau vertėtų nepamiršti, kad kai kurios šių ligonių kognityvinės funkcijos atsistato per 3 mėn. po ligos paūmėjimo, todėl, siekiant nustatyti tikrąją šių funkcijų būklę po paūmėjimo, vertėtų jas iširti 3-ią mėnesį.

5. Siekiant, kad po paūmėjimo geriau atsitaisytų kognityvinės ir motorinės funkcijos, reikėtų aktyviau svarstyti, ar nereikėtų skirti didesnio metilprednizolono kiekio paūmėjimui gydyti, po paūmėjimo gydymo svarbu siūsti ligonius reabilitaciniam gydymui, o imunomoduliuojantį gydymą skirti iš karto po paūmėjimo bei tęsti 1-ą mėn. po paūmėjimo.

## 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. National Multiple Sclerosis Society. About MS: what we know about MS. <http://www.nationalmssociety.org/about-multiplesclerosis/what-we-know-aboutms/index.aspx>. October 20, 2012.
3. Ebers GC. Environmental factor and multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2008; 7: 268-272.
4. Milo R, Kahana E. Multiple sclerosis: geoepidemiology, genetics and the environment. *Autoimmun Rev* 2010; 9:387-94.
5. Andersson PB, Waubant E, Gee L, et al. Multiple sclerosis that is progressive from the time of onset: clinical characteristics and progression of disability. *Arch Neurol* 1999;56: 1138-42.
6. Lublin FD, Reingold 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; 46:907-11.
7. Weiner HA. A shift from adaptive to innate immunity: a potential mechanism of disease progression in multiple sclerosis. *J Neurol* 2008; 255:3-11.
8. 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.

9. Lublin FD, Rengold SC, Cohen JA, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology* 2014; 83:278-86.
10. Wolinsky JS, Narayana PA, O'Connor P, et al. Glatiramer acetate in primary progressive multiple sclerosis: results of a multinational, multicenter, double-blind, placebo-controlled trials. *Ann Neurol* 2007; 61:14-24.
11. Hawker K, O'Connor P, Freedman MS, et al. Rituximab in patients with primary progressive multiple sclerosis: results of a randomized double-blind placebo-controlled multicentre trail. *Ann Neurol* 2009; 66:460-71.
12. Siva A. Asymptomatic MS. *Clin Neurol Neurosurg.* 2013; 115 Suppl 1:S1-5.
13. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol* 2011; 69(2):292–302.
14. Raimundo K, Tian H, Zhou H, Zhang X, et al. Resource utilization, costs and treatment patterns of switching and discontinuing treatment of MS patients with high relapse activity. *BMC Health Serv Res* 2013; 8(13):131.
15. Blahova Dusankova J, Kalincik T, Dolezal T, et al. Cost of multiple sclerosis in the Czech Republic: the COMS study. *Mult Scler* 2012; 18(5):662-8.
16. O'Brien JA, Ward AJ, Patrick AR, et al. Cost of managing an episode of relapse in multiple sclerosis in the United States. *BMC Health Serv Res* 2003; 3(1):17.
17. Kobelt G, Berg J, Lindgren P, et al. Costs and quality of life of patients with multiple sclerosis in Europe. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77(8):918-26.
18. Steinman L. Immunology of relapse and remission in multiple sclerosis. *Annu Rev Immunol* 2014; 32:257-81.
19. Barnett MH, Henderson AP, Prineas JW. The macrophage in MS: just a scavenger after all? Pathology and pathogenesis of the acute MS lesion. *Mult Scler* 2006; 12: 121-32.
20. Smith KJ, McDonald WI. The pathophysiology of multiple sclerosis: the mechanisms underlying the production of symptoms and the natural history of the disease. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 1999; 354:1649-73.

21. Brinkmeier H, Seewald MJ, Wollinsky KH, et al. On the nature of endogenous antiexcitatory factors in the cerebrospinal fluid of patients with demyelinating neurological disease. *Muscle Nerve* 1996; 19:54-62.
22. Redford EJ, Kapoor R, Smith KJ. Nitric oxide donors reversibly block axonal conduction: demyelinated axons are especially susceptible. *Brain* 1997; 120:2149-57.
23. Schaaf CL, Davis FA. The occurrence, specificity, and role of neuroelectric blocking factors in multiple sclerosis. *Neurology* 1978; 28:34-39.
24. Takigawa T, Yasuda H, Kikkawa R, et al. Antibodies against GM1 ganglioside affect K<sup>+</sup> and Na<sup>+</sup> currents in isolated rat myelinated nerve fibers. *Ann Neurol* 1995; 37:436-42.
25. Bolaños JP, Almeida A, Stewart V, et al. Nitric oxide-mediated mitochondrial damage in the brain: mechanisms and implications for neurodegenerative diseases. *J Neurochem* 1997; 68:2227-40.
26. Yu B, Shinnick-Gallagher P. Interleukin-1 beta inhibits synaptic transmission and induces membrane hyperpolarization in amygdala neurons. *J Pharmacol Exp Ther* 1994; 271:590-600.
27. Inusah S, Sormani MP, Cofield SS, et al. Assessing changes in relapse rates in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2010; 16:1414-21.
28. Steinworth SM, Rover C, Schneider S, et al. Explaining temporal trends in annualised relapse rates in placebo groups of randomised controlled trials in relapsing multiple sclerosis: systematic review and meta-regression. *Mult Scler* 2013; 19:1580-6.
29. Sormani MP, Tintorè M, Rovaris M, et al. Will Rogers phenomenon in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2008; 64:428-433.
30. Jin Y, de Pedro-Cuesta J, Söderström M, et al. Seasonal patterns in optic neuritis and multiple sclerosis: a meta-analysis. *J Neurol Sci* 2000; 181:56-64.
31. Spelman T, Gray O, Trojano M, et al. Seasonal variation of relapse rate in multiple sclerosis is latitude dependent. *Ann Neurol* 2014; 76:880-90.

32. Bamford CR, Sibley WA, Thies C. Seasonal variation of multiple sclerosis exacerbations in Arizona. *Neurology* 1983; 33:697-701.
33. Goodkin DE, Hertsgaard D. Seasonal variation of multiple sclerosis exacerbations in North Dakota. *Arch Neurol* 1989; 46:1015-8.
34. Iuliano G, Boz C, Cristiano E, et al. Historical changes of seasonal differences in the frequency of multiple sclerosis clinical attacks: a multicenter study. *J Neurol* 2013; 260:1258-1262.
35. Smolders J, Menheere P, Kessels A, et al. Association of vitamin D metabolite levels with relapse rate and disability in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2008; 14:1220-4.
36. Runia TF, Hop WC, de Rijke YB, et al. Lower serum vitamin D levels are associated with a higher relapse risk in multiple sclerosis. *Neurology* 2012; 79:261-6.
37. Kampman MT, Brustad M. Vitamin D: a candidate for the environmental effect in multiple sclerosis – observations from Norway. *Neuroepidemiology* 2008; 30:140-6.
38. Martinelli V, Dalla Costa G, Colombo B, et al. Vitamin D levels and risk of multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndromes. *Mult Scler* 2014; 20:147-155.
39. Simpson S Jr, Taylor B, Blizzard L, et al. Higher 25-hydroxyvitamin D is associated with lower relapse risk in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2010; 68:193-203.
40. Mowry EM, Krupp LB, Milazzo M, et al. Vitamin D status is associated with relapse rate in pediatric-onset multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2010; 67:618-24.
41. Mowry EM, Waubant E, McCulloch CE, et al. Vitamin D status predicts new brain magnetic resonance imaging activity in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2012; 72:234-40.
42. Ascherio A, Munger KL, White R, et al. Vitamin D as an early predictor of multiple sclerosis activity and progression. *JAMA Neurol* 2014; 71:306-14.
43. Goldberg P, Fleming MC, Picard EH. Multiple sclerosis: decreased relapse rate through dietary supplementation with calcium, magnesium and vitamin D. *Med Hypotheses* 1986; 21:193-200.

44. Pierrot-Deseilligny C, Rivaud-Péchoux S, Clerson P, et al. Relationship between 25-OH-D serum level and relapse rate in multiple sclerosis patients before and after vitamin D supplementation. *Ther Adv Neurol Disord* 2012; 5:187-98.
45. Bhargava P, Cassard S, Steele SU, et al. The vitamin D to ameliorate multiple sclerosis (VIDAMS) trial: study design for a multicenter, randomized, double-blind controlled trial of vitamin D in multiple sclerosis. *Contemp Clin Trials* 2014; 39:288-93.
46. Smolders J, Hupperts R, Barkhof F, et al. Efficacy of vitamin D3 as add-on therapy in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis receiving subcutaneous interferon  $\beta$ -1a: a Phase ii, multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Neurol Sci* 2011; 311:44-49.
47. Kalincik T, Vivek V, Jokubaitis V, et al. Sex as a determinant of relapse incidence and progressive course of multiple sclerosis. *Brain* 2013; 136:3609-17.
48. Dobson R, Ramagopalan S, Giovannoni G. The effect of gender in clinically isolated syndrome (CIS): a meta-analysis. *Mult Scler* 2012; 18:600-4.
49. Tremlett H, Zhao Y, Joseph J, Devonshire V, et al. Relapses in multiple sclerosis are age- and time-dependent. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; 79:1368-74.
50. Mowry EM, Pesic M, Grimes B, et al. Clinical predictors of early second event in patients with clinically isolated syndrome. *J Neurol* 2009; 256:1061-6.
51. West T, Wyatt M, High A, et al. Are initial demyelinating event recovery and time to second event under differential control? *Neurology* 2006; 67:809-13.
52. Gorman MP, Healy BC, Polgar-Turcsanyi M, et al. Increased relapse rate in pediatric-onset compared with adult-onset multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2009; 66:54-59.
53. Held U, Heigenhauser L, Shang C, et al. Predictors of relapse rate in MS clinical trials. *Neurology* 2005; 65:1769-73.
54. Kelly MA, Cavan DA, Penny MA, et al. The influence of HLA-DR and -DQ alleles on progression to multiple sclerosis following a clinically isolated syndrome. *Hum Immunol* 1993; 37:185-191.



55. Mowry EM, Carey RF, Blasco MR, et al. Multiple sclerosis susceptibility genes: associations with relapse severity and recovery. *PLoS One* 2013; 8:e75416.
56. Kalincik T, Guttman CR, Krasensky J, et al. Multiple sclerosis susceptibility loci do not alter clinical and MRI outcomes in clinically isolated syndrome. *Genes Immun* 2013; 14:244-8.
57. Jensen CJ, Stankovich J, Van der Walt A, et al. Multiple sclerosis susceptibility-associated SNPs do not influence disease severity measures in a cohort of Australian MS patients. *PLoS One* 2010; 5:e10003.
58. Lin R, Taylor BV, Simpson S Jr, et al. Association between multiple sclerosis risk-associated SNPs and relapse and disability – a prospective cohort study. *Mult Scler* 2014; 20:313-21.
59. Masterman T, Ligers A, Olsson T, et al. HLA-DR15 is associated with lower age at onset in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2000; 48:211-9.
60. Celius EG, Harbo HF, Egeland T, et al. Sex and age at diagnosis are correlated with the HLA-DR2, DQ6 haplotype in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2000; 178:132-5.
61. Hensiek AE, Sawcer SJ, Feakes R, et al. HLA-DR 15 is associated with female sex and younger age at diagnosis in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 72:184-7.
62. Weinshenker BG, Santrach P, Bissonet AS, et al. Major histocompatibility complex class II alleles and the course and outcome of MS: a population-based study. *Neurology* 1998; 51:742-7.
63. Pittas F, Ponsonby AL, van der Mei IA, et al. Smoking is associated with progressive disease course and increased progression in clinical disability in a prospective cohort of people with multiple sclerosis. *J Neurol* 2009; 256:577-85.
64. Kuhle J, Disanto G, Dobson R, et al. Conversion from clinically isolated syndrome to multiple sclerosis: a large multicentre study. *Mult Scler* 2015; 21(8):1013-24.
65. Mohr DC, Hart SL, Julian L, et al. Association between stressful life events and exacerbation in multiple sclerosis: a meta-analysis. *BMJ* 2004; 328:731.
66. Kurland LT. Trauma and multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1994; 36(suppl):S33-S37.

67. Confavreux C, Suissa S, Saddier P, et al. Vaccinations and the risk of relapse in multiple sclerosis. Vaccines in multiple sclerosis study group. *N Engl J Med* 2001; 344:319-26.
68. Mikaeloff Y, Caridade G, Assi S, et al. Hepatitis B vaccine and risk of relapse after a first childhood episode of CNS inflammatory demyelination. *Brain* 2007; 130:1105-10.
69. Bamford CR, Sibley WA, Laguna JF. Swine influenza vaccination in patients with multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1978; 35:242-3.
70. Myers LW, Ellison GW, Lucia M, et al. Swine influenza virus vaccination in patients with multiple sclerosis. *J Infect Dis* 1977; 136(suppl):S546-S554.
71. Farez MF, Correale J. Yellow fever vaccination and increased relapse rate in travelers with multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2011; 68:1267-71.
72. Buljevac D, Flach HZ, Hop WC, et al. Prospective study on the relationship between infections and multiple sclerosis exacerbations. *Brain* 2002; 125:952-60.
73. Buljevac D, Verkooyen RP, Jacobs BC, et al. Chlamydia pneumoniae and the risk for exacerbation in multiple sclerosis patients. *Ann Neurol* 2003; 54:828-31.
74. Edwards S, Zvartau M, Clarke H, et al. Clinical relapses and disease activity on magnetic resonance imaging associated with viral upper respiratory tract infections in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 64:736-41.
75. Tremlett H, van der Mei IA, Pittas F, et al. Monthly ambient sunlight, infections and relapse rates in multiple sclerosis. *Neuroepidemiology* 2008; 31:271-9.
76. Sibley WA, Bamford CR, Clark K. Clinical viral infections and multiple sclerosis. *Lancet* 1985; 1:1313-5.
77. Andersen O, Lygner PE, Bergström T, et al. Viral infections trigger multiple sclerosis relapses: a prospective seroepidemiological study. *J Neurol* 1993; 240:417-22.
78. Millar JH, Allison RS, Cheeseman EA, et al. Pregnancy as a factor influencing relapse in disseminated sclerosis. *Brain* 1959; 82:417-26.

79. Confavreux C, Hutchinson M, Hours MM, et al. Rate of pregnancy-related relapse in multiple sclerosis. *Pregnancy in multiple sclerosis group*. *N Engl J Med* 1998; 339:285-91.
80. Vukusic S, Hutchinson M, Hours M, et al. Pregnancy and multiple sclerosis (the PRIMIS study): clinical predictors of post-partum relapse. *Brain* 2004; 127:1353-60.
81. Nelson LM, Franklin GM, Jones MC. Risk of multiple sclerosis exacerbation during pregnancy and breast-feeding. *JAMA* 1988; 259:3441-3.
82. Salemi G, Callari G, Gammino M, et al. The relapse rate of multiple sclerosis changes during pregnancy: a cohort study. *Acta Neurol Scand* 2004; 110:23-26.
83. Hughes SE, Spelman T, Gray OM, et al. Predictors and dynamics of postpartum relapses in women with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2014; 20:739-746.
84. Korn-Lubetzki I, Kahana E, Cooper G, et al. Activity of multiple sclerosis during pregnancy and puerperium. *Ann Neurol* 1984; 16:229-31.
85. Bernardi S, Grasso MG, Bertollini R, et al. The influence of pregnancy on relapses in multiple sclerosis: a cohort study. *Acta Neurol Scand* 1991; 84:403-6.
86. Sadovnick AD, Eisen K, Hashimoto SA, et al. Pregnancy and multiple sclerosis. A prospective study. *Arch Neurol* 1994; 51:1120-4.
87. Hellwig K, Haghikia A, Rockhoff M, et al. Multiple sclerosis and pregnancy: experience from a nationwide database in Germany. *Ther Adv Neurol Disord* 2012; 5:247-53.
88. Hellwig K, Haghikia A, Agne H, et al. Protective effect of breastfeeding in postpartum relapse rate of mothers with multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2009; 66:1580-1.
89. Langer-Gould A, Huang SM, Gupta R, et al. Exclusive breastfeeding and the risk of postpartum relapses in women with multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2009; 66:958-963.
90. Portaccio E, Ghezzi A, Hakiki B, et al. Breastfeeding is not related to postpartum relapses in multiple sclerosis. *Neurology* 2011; 77:145-50.
91. Michel L, Foucher Y, Vukusic S, et al. Increased risk of multiple sclerosis relapse after in vitro fertilisation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012; 83:796-802.

92. Laplaud DA, Leray E, Barrière P, et al. Increase in multiple sclerosis relapse rate following in vitro fertilization. *Neurology* 2006; 66:1280-1281.
93. Hellwig K, Schimrigk S, Beste C, et al. Increase in relapse rate during assisted reproduction technique in patients with multiple sclerosis. *Eur Neurol* 2009; 61:65-68.
94. Correale J, Farez MF, Ysraelit MC. Increase in multiple sclerosis activity after assisted reproduction technology. *Ann Neurol* 2012; 72:682-94.
95. Crayton H, Heyman RA, Rossman HS. A multimodal approach to managing the symptoms of multiple sclerosis. *Neurology* 2004; 63(suppl 5):S12-S18.
96. Kumar D. Approved and investigational uses of modafinil: an evidence-based review. *Drugs* 2008; 68:1803-39.
97. Chou R, Peterson K, Helfand M. Comparative efficacy and safety of skeletal muscle relaxants for spasticity and musculoskeletal conditions: a systematic review. *J Pain Symptom Manage* 2004; 28:140-75.
98. Finnerup NB. A review of central neuropathic pain states. *Curr Opin Anaesthesiol* 2008; 21:586-9.
99. Svendsen KB, Jensen TS, Overvad K, et al. Pain in patients with multiple sclerosis: a population-based study. *Arch Neurol* 2003; 60:1089-94.
100. Dworkin RH, Backonja M, Rowbotham MC, et al. Advances in neuropathic pain: diagnosis, mechanism, and treatment recommendations. *Arch Neurol* 2003; 60:1524-34.
101. Daly E, Komaroff AL, Bloomingdale K, et al. Neuropsychological function in patients with chronic fatigue syndrome, multiple sclerosis, and depression. *Appl Neuropsychol* 2001; 8:12-22.
102. Kalincik T, Buzzard K, Jokubaitis V, et al. Risk of relapse phenotype recurrence in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2014; 20(11):1511-22.
103. Fay AJ, Mowry EM, Srober J, et al. Relapse severity and recovery in early pediatric multiple sclerosis. *Mult Scler* 2012; 18(7):1008-12.

104. Cossburn M, Ingram G, Hirst C, et al. Age at onset as a determinant of presenting phenotype and initial relapse recovery in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2012 Jan; 18(1):45-54.
105. Hirst CL, Ingram G, Pickersgill TP, et al. Temporal evolution of remission following multiple sclerosis relapse and predictors of outcome. *Mult Scler* 2012; 18(8):1152-8.
106. Mowry EM, Pesic M, Grimes B, et al. Demyelinating events in early multiple sclerosis have inherent severity and recovery. *Neurology* 2009; 72(7):602-8.
107. Deen S, Bacchetti P, High A, et al. Predictors of the location of multiple sclerosis relapse. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; 79(10):1190-3.
108. Mowry EM, Deen S, Malikova I, et al. The onset location of multiple sclerosis predicts the location of subsequent relapses. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009 Apr; 80(4):400-3.
109. Prineas JW, Barnard RO, Revesz T, et al. Multiple sclerosis. Pathology of recurrent lesions. *Brain* 1993; 116:681-93.
110. Bramow S, Frischer JM, Lassmann H, et al. Demyelination versus remyelination in progressive multiple sclerosis. *Brain* 2010; 133:2983-98.
111. Mowry EM, Carey RF, Blasco MR, et al. Association of multiple sclerosis susceptibility variants and early attack location in the CNS. *PLoS One* 2013;8:e75565.
112. Gourraud PA, Sdika M, Khankhanian P, et al. A genome-wide association study of brain lesion distribution in multiple sclerosis. *Brain* 2013; 136:1012-1024.
113. Greer JM, Csurhes PA, Muller DM, et al. Correlation of blood T cell and antibody reactivity to myelin proteins with HLA type and lesion localization in multiple sclerosis. *J Immunol* 2008; 180:6402-10.
114. Wiebe S, Lee DH, Karlik SJ, et al. Serial cranial and spinal cord magnetic resonance imaging in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1992; 32(5):643-50.
115. Gasperini C, Pozzilli C, Bastianello S, et al. The influence of clinical relapses and steroid therapy on the development of Gd-enhancing lesions: a longitudinal MRI study in relapsing-remitting multiple sclerosis patients. *Acta Neurol Scand* 1997; 95(4):201-7.

116. Davis FA. The clinico-radiological paradox in multiple sclerosis: novel implications of lesion size. *Mult Scler* 2014; 20(4):515-6.
117. Barkhof F. The clinico-radiological paradox in multiple sclerosis revisited. *Curr Opin Neurol* 2002; 15(3):239-45.
118. Smith KJ, McDonald WI. The pathophysiology of multiple sclerosis: the mechanisms underlying the production of symptoms and the natural history of the disease. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 1999; 354(1390):1649-73.
119. Filippi M, Horsfield MA, Morrissey SP, et al. Quantitative brain MRI lesion load predicts the course of clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis. *Neurology* 1994; 44:635-41.
120. Khoury SJ, Guttman CRG, Orav EJ, et al. Longitudinal MRI in multiple sclerosis: correlation between disability and lesion burden. *Neurology* 1994; 44:2120-4.
121. Li DKB, Held U, Petkau J, et al. MRI T2 lesion burden in multiple sclerosis. *Neurology* 2006; 66:1384-9.
122. Hutchinson M. Relapses do not matter in relation to long-term disability: commentary. *Mult Scler* 2011; 17:1417.
123. Hutchinson M. There is no such thing as a mild MS relapse. The mild relapse is an Anglo-Saxon delusion - commentary. *Mult Scler* 2012; 18:930-931.
124. Confavreux C, Vukusic S, Moreau T, et al. Relapses and progression of disability in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2000; 343:1430-8.
125. Hirst C, Ingram G, Pearson O, et al. Contribution of relapses to disability in multiple sclerosis. *J Neurol* 2008; 255:280-7.
126. Lublin FD, Baier M, Cutter G. Effect of relapses on development of residual deficit in multiple sclerosis. *Neurology* 2003; 61:1528-32.
127. Scalfari A, Neuhaus A, Degenhardt A, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study 10: relapses and long-term disability. *Brain* 2010; 133:1914-29.
128. Kalincik T, Vaneckova M, Tyblova M, et al. Volumetric MRI markers and predictors of disease activity in early multiple sclerosis: a longitudinal cohort study. *PLoS One* 2012; 7:e50101.

129. Confavreux C, Vukusic S, Adeleine P. Early clinical predictors and progression of irreversible disability in multiple sclerosis: an amnesic process. *Brain* 2003; 126:770-82.
130. Leray E, Yaouanq J, Le Page E, et al. Evidence for a two-stage disability progression in multiple sclerosis. *Brain* 2010; 133:1900-13.
131. Tremlett H, Yousefi M, Devonshire V, et al. Impact of multiple sclerosis relapses on progression diminishes with time. *Neurology* 2009; 73:1616-23.
132. Simone IL, Carrara D, Tortorella C, et al. Course and prognosis in early-onset MS: comparison with adult-onset forms. *Neurology* 2002; 59:1922-8.
133. Amato MP, Ponziani G, Bartolozzi ML, et al. A prospective study on the natural history of multiple sclerosis: clues to the conduct and interpretation of clinical trials. *J Neurol Sci* 1999; 168:96-106.
134. Riise T, Grønning M, Fernández O, et al. Early prognostic factors for disability in multiple sclerosis, a European multicenter study. *Acta Neurol Scand* 1992; 85:212-8.
135. Bergamaschi R, Berzuini C, Romani A, et al. Predicting secondary progression in relapsing-remitting multiple sclerosis: a Bayesian analysis. *J Neurol Sci* 2001; 189:13-21.
136. Kantarci O, Siva A, Eraksoy M, et al. Survival and predictors of disability in Turkish MS patients. Turkish multiple sclerosis study group (TUMSSG). *Neurology* 1998; 51:765-772.
137. Leone MA, Bonisconi S, Collimedaglia L, et al. Factors predicting incomplete recovery from relapses in multiple sclerosis: a prospective study. *Mult Scler* 2008; 14:485-93.
138. Langer-Gould A, Popat RA, Huang SM, et al. Clinical and demographic predictors of long-term disability in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a systematic review. *Arch Neurol* 2006; 63:1686-91.
139. Baghizadeh S, Sahraian MA, Beladimoghadam N. Clinical and demographic factors affecting disease severity in patients with multiple sclerosis. *Iran J Neurol* 2013; 12:1-8.

140. Winkelmann A, Engel C, Apel A, et al. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *J Neurol* 2007; 254 Suppl 2: II/35-II/42.
141. Charcot JM. *Lectures on the Diseases of the Nervous System*. New Sydenham Society, London, UK (1877).
142. Herndon RM. *Multiple Sclerosis: Immunology, Pathology and Pathophysiology*. New York: Demos Medical Publishing, 2003.
143. Langdon DW. Cognition in multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol* 2011; 24(3):244-9.
144. Goverover Y, Genova HM, Hillary FG, et al. The relationship between neuropsychological measures and the timed instrumental activities of daily living task in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2007; 13(5): 636-44.
145. Amato MP, Ponziani G, Rossi F, et al. Quality of life in multiple sclerosis: the impact of depression, fatigue and disability. *Mult Scler* 2001; 7:340-4.
146. Rao SM, Leo GJ, Bernardin L, Unverzagt F. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. I. Frequency, patterns, and prediction. *Neurology* 1991; 41(5):685-91.
147. Amato MP, Ponziani G, Siracusa G, Sorbi S. Cognitive dysfunction in early-onset multiple sclerosis: a reappraisal after 10 years. *Arch Neurol* 2001; 58(10):1602-6.
148. Morrow SA, Drake A, Zivadinov R, et al. Predicting loss of employment over three years in multiple sclerosis: clinically meaningful cognitive decline. *Clin Neuropsychol* 2010; 24(7):1131-45.
149. Amato MP, Hakiki B, Goretti B, et al. Association of MRI metrics and cognitive impairment in radiologically isolated syndromes. *Neurology* 2012; 78(5):309-14.
150. Feuillet L, Reuter F, Audoin B, et al. Early cognitive impairment in patients with clinically isolated syndrome suggestive of multiple sclerosis. *Mult Scler* 2007; 13(1):124-7.
151. Piras MR, Magnano I, Canu ED, et al. Longitudinal study of cognitive dysfunction in multiple sclerosis: neuropsychological, neuroradiological, and neurophysiological findings. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74(7):878-85.
152. Feinstein A. *The clinical neuropsychiatry of multiple sclerosis*. Cambridge University Press, 2007.



153. Julian LJ. Cognitive functioning in multiple sclerosis. *Neurol Clin* 2011; 29(2):507-25.
154. Bodling AM, Denney DR, Lynch SG. Cognitive aging in patients with multiple sclerosis: a cross-sectional analysis of speeded processing. *Arch Clin Neuropsychol* 2009; 24(8):761-7.
155. Beatty WW, Aupperle RL. Sex differences in cognitive impairment in multiple sclerosis. *Clin Neuropsychol* 2002; 16(4):472-80.
156. Savettieri G, Messina D, Andreoli V, et al. Gender-related effect of clinical and genetic variables on the cognitive impairment in multiple sclerosis. *J Neurol* 2004; 251(10):1208-14.
157. Marrie RA, Cutter G, Tyry T, et al. Does multiple sclerosis-associated disability differ between races? *Neurology* 2006; 66(8):1235-40.
158. Liu Y, Yu JT, Wang HF, et al. APOE genotype and neuroimaging markers of Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015; 86(2):127-34.
159. De Stefano N, Bartolozzi ML, Nacmias B, et al. Influence of apolipoprotein E epsilon4 genotype on brain tissue integrity in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2004; 61(4):536-40.
160. Horáková D, Kýr M, Havrdová E, et al. Apolipoprotein E ε4-positive multiple sclerosis patients develop more gray-matter and whole-brain atrophy: a 15-year disease history model based on a 4-year longitudinal study. *Folia Biol (Praha)* 2010; 56(6):242-51.
161. Ghaffar O, Feinstein A. APOE epsilon4 and cognitive dysfunction in multiple sclerosis: a review. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2010; 22(2):155-65.
162. Oliveri RL, Cittadella R, Sibilgia G, et al. APOE and risk of cognitive impairment in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 1999; 100(5):290-5.
163. Koutsis G, Panas M, Giogkaraki E, et al. APOE epsilon4 is associated with impaired verbal learning in patients with MS. *Neurology* 2007; 68(8):546-9.

- 164.Koutsis G, Panas M, Giogkaraki E, et al. An APOA1 promoter polymorphism is associated with cognitive performance in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2009; 15(2):174-9.
- 165.Parmenter BA, Denney DR, Lynch SG, et al. Cognitive impairment in patients with multiple sclerosis: association with the APOE gene and promoter polymorphisms. *Mult Scler* 2007; 13(1):25-32.
- 166.Ghaffar OI, Reis M, Pennell N, et al. APOE epsilon4 and the cognitive genetics of multiple sclerosis. *Neurology* 2010; 74(20):1611-8.
- 167.Van der Walt A, Stankovich J, Bahlo M, et al. Apolipoprotein genotype does not influence MS severity, cognition, or brain atrophy. *Neurology* 2009; 73(13):1018-25.
- 168.Portaccio E, Zipoli V, Goretti B, et al. ApolipoproteinE epsilon 4 allele is not associated with disease course and severity in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 2009; 120(6):439-41.
- 169.Jensen CJ, Stankovich J, Van der Walt A, et al. Multiple sclerosis susceptibility-associated SNPs do not influence disease severity measures in a cohort of Australian MS patients. *PLoS One* 2010; 5(4):e10003.
- 170.Deloire MS, Ruet A, Hamel D, et al. MRI predictors of cognitive outcome in early multiple sclerosis. *Neurology* 2011; 76(13):1161-7.
- 171.Filippi M, Rocca MA, Benedict RH, et al. The contribution of MRI in assessing cognitive impairment in multiple sclerosis. *Neurology* 2010; 75(23):2121-8.
- 172.Stern Y. What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept. *J Int Neuropsychol Soc* 2002; 8(3):448-60.
- 173.Sumowski JF, Leavitt VM. Cognitive reserve in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2013; 19(9):1122-7.
- 174.Bennett DA, Wilson RS, Schneider JA, et al. Education modifies the relation of AD pathology to level of cognitive function in older persons. *Neurology* 2003; 60(12):1909-15.

175. Sumowski JF, Rocca MA, Leavitt VM, et al. Brain reserve and cognitive reserve in multiple sclerosis: what you've got and how you use it. *Neurology* 2013; 80(24):2186-93.
176. Sumowski JF, Chiaravalloti N, Wylie G, et al. Cognitive reserve moderates the negative effect of brain atrophy on cognitive efficiency in multiple sclerosis. *J Int Neuropsychol Soc* 2009 Jul; 15(4):606-12.
177. Sumowski JF, Wylie GR, Gonnella A, et al. Premorbid cognitive leisure independently contributes to cognitive reserve in multiple sclerosis. *Neurology*. 2010; 75(16):1428-31.
178. Sumowski JF, Wylie GR, Deluca J, et al. Intellectual enrichment is linked to cerebral efficiency in multiple sclerosis: functional magnetic resonance imaging evidence for cognitive reserve. *Brain* 2010; 133(Pt 2):362-74.
179. Benedict RH, Morrow SA, Weinstock Guttman B, et al. Cognitive reserve moderates decline in information processing speed in multiple sclerosis patients. *J Int Neuropsychol Soc* 2010; 16(5):829-35.
180. Amato MP, Razzolini L, Goretti B, et al. Cognitive reserve and cortical atrophy in multiple sclerosis: a longitudinal study. *Neurology* 2013; 80(19):1728-33.
181. Sumowski JF, Rocca MA, Leavitt VM, et al. Brain reserve and cognitive reserve protect against cognitive decline over 4.5 years in MS. *Neurology* 2014; 82(20):1776-83.
182. Lovera J, Kovner B. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2012; 12(5):618-27.
183. Miller DH, Grossman RI, Reingold SC, et al. The role of magnetic resonance techniques in understanding and managing multiple sclerosis. *Brain* 1998; 121 (Pt 1):3-24.
184. Arnett PA, Rao SM, Bernardin L, et al. Relationship between frontal lobe lesions and Wisconsin Card Sorting Test performance in patients with multiple sclerosis. *Neurology* 1994; 44(3 Pt 1):420-5.

185. Camp SJ, Stevenson VL, Thompson AJ, et al. Cognitive function in primary progressive and transitional progressive multiple sclerosis: a controlled study with MRI correlates. *Brain* 1999; 122 ( Pt 7):1341-8.
186. Hohol MJ, Guttmann CR, Orav J, et al. Serial neuropsychological assessment and magnetic resonance imaging analysis in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1997; 54(8):1018-25.
187. Maghzi AH, Revirajan N, Julian LJ, et al. Magnetic resonance imaging correlates of clinical outcomes in early multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* 2014; 3(6):720-7.
188. Summers M, Fisniku L, Anderson V, et al. Cognitive impairment in relapsing-remitting multiple sclerosis can be predicted by imaging performed several years earlier. *Mult Scler*. 2008; 14(2):197-204.
189. Fulton JC, Grossman RI, Udupa J, et al. MR lesion load and cognitive function in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 1999; 20(10):1951-5.
190. Rovaris M, Comi G, Filippi M. MRI markers of destructive pathology in multiple sclerosis-related cognitive dysfunction. *J Neurol Sci* 2006; 245(1-2):111-6.
191. Zivadinov R, Sepcic J, Nasuelli D, et al. A longitudinal study of brain atrophy and cognitive disturbances in the early phase of relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 70(6):773-80.
192. Patti F, De Stefano M, Lavorgna L, et al. Lesion load may predict long-term cognitive dysfunction in multiple sclerosis patients. *PLoS One* 2015; 10(3):e0120754.
193. Wylezinska M, Cifelli A, Jezard P, et al. Thalamic neurodegeneration in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurology* 2003; 60:1949-54.
194. Houtchens MK, Benedict RH, Killiany R, et al. Thalamic atrophy and cognition in multiple sclerosis. *Neurology* 2007; 69(12):1213-23.
195. Benedict RHB, Zivadinov R. Risk factors for and management of cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol* 2011; 7:332-42.

- 196.Rocca MA, Messina R, Filippi M. Multiple sclerosis imaging: recent advances. *J Neurol* 2013; 260(3):929-35.
- 197.Rao SM. Cognitive function in patients with Multiple sclerosis: impairment and treatment. *International Journal of MS Care* 2004; 1:9-22.
- 198.Lezak MD, Howieson DB, Loring DW. *Neuropsychological assessment* (4<sup>th</sup> edn). New York, USA: Oxford University Press, 2004.
- 199.McIntosh-Michaelis SA, Roberts MH, Wilkinson SM, et al. The prevalence of cognitive impairment in a community survey of multiple sclerosis. *British Journal of Clinical Psychology* 1991; 30:333-48.
- 200.Rao SM. Neuropsychology of multiple sclerosis: a critical review. *J Clin Exp Neuropsychol* 1986; 8(5):503-42.
- 201.Rao SM, Leo GJ, St Aubin-Faubert P. On the nature of memory disturbance in multiple sclerosis. *J Clin Exp Neuropsychol* 1989; 11(5):699-712.
- 202.Thornton AE, Raz N, Tucke KA. Memory in multiple sclerosis: contextual encoding deficits. *J Int Neuropsychol Soc* 2002; 8(3):395-409.
- 203.Nagy H, Bencsik K, Rajda C, et al. The effects of reward and punishment contingencies on decision-making in multiple sclerosis. *J Int Neuropsychol Soc* 2006; 12(4):559-65.
- 204.Rendell PG, Jensen F, Henry JD. Prospective memory in multiple sclerosis. *J Int Neuropsychol Soc* 2007; 13(3):410-6.
- 205.Janculjak D, Mubrin Z, Brinar V, et al. Changes of attention and memory in a group of patients with multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg* 2002; 104(3):221-7.
- 206.Bergendal G, Fredrikson S, Almkvist O. Selective decline in information processing in subgroups of multiple sclerosis: an 8-year longitudinal study. *Eur Neurol* 2007; 57(4):193-202.
- 207.Parmenter BA, Shucard JL, Shucard DW. Information processing deficits in multiple sclerosis: a matter of complexity. *J Int Neuropsychol Soc* 2007; 13(3):417-23.
- 208.Drew M, Tippett LJ, Starkey NJ, et al. Executive dysfunction and cognitive impairment in a large community-based sample with Multiple Sclerosis from New Zealand: a descriptive study. *Arch Clin Neuropsychol* 2008; 23(1):1-19.

209. Bobholz JA, Rao SM. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis: a review of recent developments. *Curr Opin Neurol* 2003; 16(3):283-8.
210. Henry JD, Beatty WW. Verbal fluency deficits in multiple sclerosis. *Neuropsychologia* 2006; 44(7):1166-74.
211. Vleugels L, Lafosse C, van Nunen A, et al. Visuo-perceptual impairment in multiple sclerosis patients diagnosed with neuropsychological tasks. *Mult Scler* 2000; 6(4):241-54.
212. Bruce JM, Bruce AS, Arnett PA. Mild visual acuity disturbances are associated with performance on tests of complex visual attention in MS. *J Int Neuropsychol Soc* 2007; 13(3):544-8.
213. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: An expanded disability status scale (EDSS). *Ann Neurol* 1983; 13: 227-31.
214. Peiser JM, Rao SM, Laroca NG, et al. Guidelines for neuropsychological research in multiple sclerosis. *Archives of Neurology* 1990; 47:94-97.
215. Spulcre J, Vanotti S, Hernandez R, et al. Cognitive impairment in patients with multiple sclerosis using the Brief Repeatable Battery-Neuropsychology test. *Mult Scler* 2006; 12: 187-95.
216. Benedict RH, Cookfair D, Gavett R, et al. Validity of the minimal assessment of cognitive function in multiple sclerosis (MACFIMS). *J Int Neuropsychol Soc* 2006; 12(4):549-58.
217. Strober L, Englert J, Munschauer R, 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; 15:1077-84.
218. Portaccio E, Goretti B, Zipoli V, et al. A short version of Rao's Brief Repeatable Battery as a screening tool for cognitive impairment in multiple sclerosis. *Clin Neuropsychol* 2009; 23:268-75.
219. Patti F. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2009; 15(1):2-8.

220. Benedict RH, Fischer JS, Archibald CJ, et al. Minimal neuropsychological assessment of MS patients: a consensus approach. *The Clinical Neuropsychologist* 2002; 16:381-97.
221. Kizlaitienė R, Budrys V, Kaubrys G, ir kt. Kognityviniai, afektiniai ir psichoziniai sutrikimai sergant išsėtine skleroze. *Neurologijos seminarai* 2008; 12(38): 189-98.
222. Spulcre J, Vanotti S, Hernandez R, et al. Cognitive impairment in patients with multiple sclerosis using the Brief Repeatable Battery-Neuropsychology test. *Mult Scler* 2006; 12: 187-95.
223. Strober L, Englert J, Munschauer R, 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: 1077-84.
224. 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):119-27.
225. Langdon DW, Amato MP, Boringa J, et al. Recommendations for a Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS). *Mult Scler* 2012; 18(6):891-8.
226. Benedict RH, Amato MP, Boringa J, et al. Brief International Cognitive Assessment for MS (BICAMS): international standards for validation. *BMC Neurology* 2012; 12:55.
227. Christodoulou C, MacAllister WS, McLinskey NA, et al. Treatment of cognitive impairment in multiple sclerosis: is the use of acetylcholinesterase inhibitors a viable option? *CNS Drugs* 2008; 22: 87-97.
228. Dusankova JB, Kalincik T, Havrdova E, et al. Cross cultural validation of the Minimal Assessment of Cognitive Function in Multiple Sclerosis (MACFIMS) and the Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS). *Clin Neuropsychol* 2012; 26(7):1186-200.
229. Benedict RH, Amato MP, Boringa J, et al. Brief International Cognitive Assessment for MS (BICAMS): international standards for validation. *BMC Neurol* 2012; 12:55.

230. Goretta B, Nicolai C, Hakiki B, et al. The Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS): normative values with gender, age and education corrections in the Italian population. *BMC Neurol* 2014 Sep 10; 14:171.
231. Sandi D, Rudisch T, Füvesi J, et al. The Hungarian validation of the Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS) battery and the correlation of cognitive impairment with fatigue and quality of life. *Mult Scler Relat Disord* 2015; 4(6):499-504.
232. O'Connell K, Langdon D, Tubridy N, et al. A preliminary validation of the brief international cognitive assessment for multiple sclerosis (BICAMS) tool in an Irish population with multiple sclerosis (MS). *Mult Scler Relat Disord* 2015; 4(6):521-5.
233. Spedo CT, Frndak SE, Marques VD, et al. Cross-cultural Adaptation, Reliability, and Validity of the BICAMS in Brazil. *Clin Neuropsychol* 2015; 29(6):836-46.
234. Wild K, Howieson D, Webbe F, et al. The status of computerized cognitive testing in aging: A systematic review. *Azheimers Dement* 2008; 4(6): 428–37.
235. Kuzmickienė J, Kaubrys G, Susekaitė E, ir kt. Frontalinės planavimo ir sprendimo funkcijos sergant Alzheimerio liga, remiantis kompiuterizuotų kognityvinių testų rezultatais. *Neurologijos seminarai* 2010; 14(3): 167-77.
236. Liutkienė J, Margevičiūtė R, Kaubrys G, ir kt. Kognityvinių funkcijų vertinimas automatizuota kognityvinių testų baterija CANTABeclipse. *Neurologijos seminarai* 2011; 15(48):119-27.
237. Marrie RA, Goldman M. Validity of performance scales for disability assessment in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2007; 13:1176-82.
238. Prado FM, Kosac VA, Dib JG. Cognitive relapse in multiple sclerosis: Report of 3 cases. *Mult Scler* 2012; 18:1830-1.
239. Pardini M, Uccelli A, Grafman J, et al. Isolated cognitive relapses in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014; 85(9):1035-7.
240. Morrow SA, Jurgensen S, Forrestal F, et al. Effects of acute relapses on neuropsychological status in multiple sclerosis patients. *J Neurol* 2011; 258(9):1603-8.



241. Benedict RHB, Morrow S, Rodgers J, et al. Characterizing cognitive function during relapse in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2014; 20(13):1475-752.
242. Cohen JA1, Reingold SC, Polman CH, et al. Disability outcome measures in multiple sclerosis clinical trials: current status and future prospects. *Lancet Neurol* 2012; 11(5):467-76.
243. Ontaneda D, LaRocca N, Coetzee T, et al. Revisiting the multiple sclerosis functional composite: proceedings from the National Multiple Sclerosis Society (NMSS) Task Force on Clinical Disability Measures. *Mult Scler* 2012; 18(8):1074-80.
244. Pachner AR, Narayan K, Pak E. Multiplex analysis of expression of three IFNbeta-induced genes in antibody-positive MS patients. *Neurology* 2006; 66(3):444-6.
245. Gilli F, Marnetto F, Caldano M, et al. Biological responsiveness to first injections of interferon-beta in patients with multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 2005; 158(1-2):195-203.
246. Giedraitiene N, Kaubrys G, Kizlaitiene R, et al. Therapeutic Plasma Exchange in Multiple Sclerosis Patients with Abolished Interferon-beta Bioavailability. *Med Sci Monit* 2015; 21:1512-9.
247. Smith A. Symbol digit modalities test: Manual. Los Angeles: Western Psychological Services.
248. Benedict RHB. Brief visuospatial memory test-revised: Professional manual. Odessa, FL: Psychological Assessment Resources, Inc., 1997.
249. Delis DC, Kramer JH, Kaplan E, et al. California Verbal Learning test manual, adult version (2<sup>nd</sup> ed.). San Antonio, TX: Psychological Corporation, 2000.
250. Ontaneda D, Rae-Grant AD. Management of acute exacerbations in multiple sclerosis. *Ann Indian Acad Neurol* 2009; 12(4):264-72.
251. Bevan C, Gelfand JM. Therapeutic management of severe relapses in multiple sclerosis. *Curr Treat Options Neurol* 2015; 17(4):345.
252. Kes VB, Zavoreo I, Serić V, et al. Recommendations for diagnosis and management of multiple sclerosis. *Acta Clin Croat* 2012; 51(1):117-35.

- 253.Sorensen PS. Neutralizing antibodies against interferon-beta. *Ther Adv Neurol Disord* 2008; 1(2): 62–78.
- 254.Sorensen PS, Ross C, Clemmesen KM, et al. Clinical importance of neutralising antibodies against interferon beta in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Lancet* 2003; 362(9391):1184-91.
- 255.Polman C, Kappos L, White R, et al. European Study Group in Interferon Beta-1b in Secondary Progressive MS. Neutralizing antibodies during treatment of secondary progressive MS with interferon beta-1b. *Neurology* 2003; 60(1): 37-43.
- 256.Goodin DS, Hartung HP, O'Connor P, et al. Neutralizing antibodies to interferon beta-1b multiple sclerosis: a clinico-radiographic paradox in the BEYOND trial. *Mult Scler* 2012; 18(2): 181-95.
- 257.Francis GS, Rice GP, Alsop JC, et al. Interferon beta-1a in MS: results following development of neutralizing antibodies in PRISMS. *Neurology* 2005; 65(1): 48-55.
- 258.Giedraitienė N, Kizlaitienė R, Kaubrys G. The BICAMS Battery for Assessment of Lithuanian-Speaking Multiple Sclerosis Patients: Relationship with Age, Education, Disease Disability, and Duration. *Med Sci Monit* 2015; 21:3853-9.
- 259.Li R. Why women see differently from the way men see? A review of sex differences in cognition and sports. *J Sport Health Sci* 2014; 3(3):155-62.
- 260.Pauls F, Petermann F, Lepach AC. Gender differences in episodic memory and visual working memory including the effects of age. *Memory* 2013; 21:857-74.
- 261.Proust-Lima C, Amieva H, Letenneur L, et al. Gender and education impact on brain aging: a general cognitive factor approach. *Psychol Aging* 2008; 23:608-20.
- 262.Heinzel S, Metzger FG, Ehlis AC, et al. Aging-related cortical reorganization of verbal fluency processing: a functional near-infrared spectroscopy study. *Neurobiol Aging* 2013; 34:439-50.
- 263.Murre JM, Janssen SM, Rouw R, et al. The rise and fall of immediate and delayed memory for verbal and visuospatial information from late childhood to late adulthood. *Acta Psychol (Amst)* 2013; 142:96-107.

264. Munro CA, Winicki JM, Schretlen DJ, et al. Sex differences in cognition in healthy elderly individuals. *Neuropsychol Dev Cogn B Aging Neuropsychol Cogn* 2012; 19:759-68.

## **10 DISERTACIJOS TEMA PASKELBTI DARBAI, KONFERENCIJŲ PRANEŠIMAI, STRAIPSNIAI KITOMIS TEMOMIS, TEZĖS**

### **DISERTACIJOS TEMA PASKELBTŲ STRAIPSNIŲ SĄRAŠAS**

1. **Giedraitienė N**, Kizlaitienė R, Kaubrys G. The Brief International Cognitive Assessment (BICAMS) for Multiple Sclerosis in Lithuanian population: the relation with the age, education, disease disability and duration. *Med Sci Monit* 2015; 21:3853–3859. doi: 10.12659/MSM.896571. Straipsnis „**ISI Web of Science**“.
2. **Giedraitienė N**, Kaubrys G, Kizlaitienė R, Bagdonaite L, Griskevicius L, Valceckienė V, Stoskus M. Therapeutic Plasma Exchange in Multiple Sclerosis Patients with Abolished Interferon-beta Bioavailability. *Med Sci Monit* 2015; 26:21:1512–1519. doi: 10.12659/MSM.894119. Straipsnis „**ISI Web of Science**“.
3. **Giedraitienė N**, Kizlaitienė R, Budrys V, Kaubrys G, Griškevičius L, Valčekienė V, Stoškus M, Griškevičius A, Audzijonienė J. The effect of therapeutic plasma exchange on the bioavailability of interferon-beta in multiple sclerosis patients. A pilot study. *Neurologijos seminarai* 2013; 17(58): 288–296.

### **DISERTACIJOS TEMA SKAITYTI PRANEŠIMAI TARPTAUTINĖSE KONFERENCIJOSE**

1. **Giedraitienė N**. Multiple sclerosis relapses: cognition during relapse and assessment possibilities. The 8th Baltic Congress of Neurology. 2015 m. rugsėjo 24–26 d. Ryga, Latvija.
2. **Giedraitienė N**, Kizlaitienė R., Budrys V, Kaubrys G. The effect of therapeutic plasma exchange on the bioavailability of interferon-beta in multiple sclerosis

patients. Baltic conference on multiple sclerosis and autoimmune disorders. 2014 m. balandžio 4 d. Vilnius, Lietuva.

#### **DISERTACIJOS TEMA SKAITYTI PRANEŠIMAI MOKSLINĖSE KONFERENCIJOSE LIETUVOJE**

1. **Giedraitienė N.** Tarptautinis trumpas kognityvinių funkcijų vertinimas išsėtine skleroze sergančių pacientų Lietuvos sąlygomis. Nervų ir psichikos ligų diagnostikos ir gydymo pasiekimai bei pritaikymas klinikinėje praktikoje. 2015 m. spalio 14 d. Vilnius, Lietuva.
2. **Giedraitienė N.** Trumpas kognityvinių funkcijų vertinimas sergantiems išsėtine skleroze. Lietuvos neurologija 2014. 2014 m. rugsėjo 26 d. Vilnius, Lietuva.
3. **Giedraitienė N.** Išsėtinės sklerozės paūmėjimai. Išsėtinės sklerozės sergančiųjų aktualijos Lietuvoje ir Europoje. 2014 m. gruodžio 2 d. Vilnius, Lietuva.

#### **TEZĖS DISERTACIJOS TEMA**

1. **Giedraitienė N, Kizlaitienė R, Kaubrys G.** Cognitive assessment with BICAMS battery during and after MS relapse. 32nd Congress of ECTRIMS. 2016 m. rugsėjo 14–17 d. Londonas, Didžioji Britanija.
2. **Giedraitienė N, Kizlaitienė R, Kaubrys G.** The relationship between the BICAMS battery, disease disability, duration and relapse rate in Lithuanian MS patients. The 10th World Congress on Controversies in Neurology (CONY). 2016 m. kovo 17–20 d. Lisabona, Portugalija.
3. **Giedraitienė N, Kizlaitienė R, Kaubrys G.** Can the Brief International Cognitive Assessment for MS be helpful in detecting of Cognitive changes during MS relapse? Baltic Conference on Multiple Sclerosis and Autoimmune Disorders. 2016 m. kovo 4 d. Talinas, Estija.
4. **Giedraitienė N, Kizlaitienė R, Kaubrys G.** Cognitive functions during relapse in Multiple Sclerosis. 8th Baltic Congress of Neurology. 2015 m. rugsėjo 24–26 d. Ryga, Latvija.

5. **Giedraitienė N**, Kizlaitienė R, Budrys V, Kaubrys G, Griskevicius L, Valceckienė V, Stoskus M, Griskevicius A, Audzijoniene J. The effect of therapeutic plasma exchange on the bioavailability of interferon-beta in multiple sclerosis patients. A pilot study. 21st Annual Meeting of the European Charcot Foundation. 2013 m. lapkričio 28–30 d. Baveno, Italija.

### **STRAIPSNIAI IR PRANEŠIMAI KITOMIS TEMOMIS**

1. Kizlaitienė R, **Giedraitienė N**. Išsėtinės sklerozės ilgalaikio stebėjimo principai. XIII neurologų vasaros stovykla. Neurologijos mokslo ir praktikos aktualijos. 2016 m. birželio 17–19 d. Panevėžio raj., Lietuva.
2. **Giedraitienė N**, Kizlaitienė R. Išsėtinės sklerozės pacientų stebėsenos sistema Lietuvoje. Kontroversijos neurologijoje 2015: Neurokardiologija. 2015 m. gruodžio 4 d. Klaipėda, Lietuva.
3. **Giedraitienė N**. Ankstyvas išsėtinės sklerozės gydymas: Didžiosios Britanijos ir Lietuvos ypatumai. Kontroversijos neurologijoje 2015: Neurokardiologija. 2015 m. gruodžio 4 d. Klaipėda, Lietuva.
4. Kizlaitienė R, Kaubrys G, D Jatuzis D, Kizlaitis RJ, Liutkienė J, **Giedraitienė N**, Mickeviciene D, Rastenyte D, Vaitkus A, Malciene L. Cloud based multicentre multiple sclerosis registry in Lithuania: online approach for continuous patient care and national data collection. Journal of the Neurological Sciences, Vol. 357, e308–e309. Published in issue: October 15 doi:10.1016/j.jns.2015.08.1086. World conference of Neurology (WCN). 2015 m. spalio 31–lapkričio 5 d., Santjagas, Čilė.
5. **Giedraitienė N**, Kizlaitienė R, Kaubrys G, Mockeviciute E, Noreikyte M, Strupaite R, Cimbalas A, Liveikiene A, Asoklis R. Association of cognitive impairment with optical coherence tomography and magnetic resonance imaging changes in multiple sclerosis patients. 31st Congress of ECTRIMS. 2015 m. spalio 7–10 d. Barselona, Ispanija.
6. Kizlaitienė R, **Giedraitienė N**, Kaubrys G, Mockeviciute E, Strupaite R, Liveikiene A, Cimbalas A, Asoklis R. Retinal pathology as a new biomarker in

- MS: evaluation by optical coherence tomography. 8th Baltic Congress of Neurology. 2015 m. rugsėjo 24–26 d. Ryga, Latvija. Geriausio standinio pranešimo apdovanojimas.
7. Sakalauskaite-Juodeikiene E, Kristopaityte G, Kizlaitiene R, **Giedraitiene N**, Bagdonaite L, Kaubrys G, Jatuzis D, Mickeviciene D, Rastenyte D. Detection of aquaporin-4 autoantibodies for patients with demyelinating CNS diseases: a national cross-sectional study in Lithuania. 8th Baltic Congress of Neurology. 2015 m. rugsėjo 24–26 d. Ryga, Latvija.
  8. Ovcinikova A, Kizlaitiene R, **Giedraitiene N**. Multiple sclerosis and pregnancy. 2nd Baltic conference on Multiple sclerosis and autoimmune disorders. 2015 m. rugsėjo 24–26 d. Ryga, Latvija.
  9. Kizlaitienė R, **Giedraitienė N**. Itin aktyvios išsėtinės sklerozės diagnostikos ir gydymo aktualijos. XIII neurologų vasaros stovykla. Neurologijos mokslo ir praktikos aktualijos. 2015 m. birželio 12–14 d. Panemunė, Lietuva.
  10. **Giedraitienė N**, Kizlaitienė R, Kaubrys G. Generiniai mažų molekulių ir kompleksinių vaistų analogai, kokybės standartai, pateikimas rinkai. Neurologijos seminarai 2015; 19(65): 179–185.
  11. **Giedraitienė N**. Moteris ir išsėtinė sklerozė. Liga pro rožinius akinius. 2015 m. birželio 5 d., Vilnius, Lietuva.
  12. **Giedraitienė N**, Kizlaitienė R, Budrys V, Kšanas U, Valevičienė N, Budrys T. Nugaros smegenų magnetinio rezonanso tomografijos vertė IS diagnostikoje. Klinikiniai atvejai. Neurologijos seminarai 2012; 16(53): 237–249.
  13. **Giedraitienė N**, Liutkienė J, Kizlaitienė R, Grikinienė J. Ar išsėtinė sklerozė gali būti paveldima? Klinikiniai atvejai. Neurologijos seminarai 2010; 14(43): 46–52.
  14. **Giedraitiene N**, Kizlaitiene R, Budrys V, Kšanas U, Valeviciene N, Budrys T. The role of spinal MRI in the diagnosis of multiple sclerosis. Clinical cases. 7th Baltic Congress of Neurology. 2012 m. gegužės 9–12 d. Tartu, Estija.

Standartai ir teisės aktai, kuriuose parengiant dalyvauta:

- Prokololo parengimas „Agresyvios eigos išsėtinės sklerozės gydymas autologine kamieninių kraujodaros ląstelių transplantacija“.