



**VILNIAUS UNIVERSITETAS**  
**MEDICINOS FAKULTETAS**

*Medicinos studijų programa*

*Klinikinės medicinos institutas, Vaikų ligų klinika*

*Viktorija Urbanovič, 6 kursas, 17 grupė*

*VIENTISŲJŲ STUDIJŲ MAGISTRO BAIGIAMASIS DARBAS*

***Diušeno raumenų distrofija sergančiųjų kognityvinės funkcijos***

***Cognitive Functions of Patients With Duchenne Muscular Dystrophy***

Darbo vadovas

*Doc. dr. Jurgita Grikinienė*

Katedros ar klinikos vadovas

*Prof. dr. Augustina Jankauskienė*

Vilnius, 2025

Studento elektroninio pašto adresas: viktorija.urbanovic@mf.stud.vu.lt

## TURINYS

|                                                                                 |    |
|---------------------------------------------------------------------------------|----|
| SANTRAUKA .....                                                                 | 3  |
| SUMMARY .....                                                                   | 4  |
| SANTRUMPOS .....                                                                | 6  |
| 1. ĮVADAS.....                                                                  | 7  |
| 2. TIRIAMIEJI IR METODAI.....                                                   | 8  |
| 3. TYRIMO REZULTATAI .....                                                      | 9  |
| 4. LITERATŪROS APŽVALGA .....                                                   | 17 |
| 4.1. Neurovaizdinimo ypatumai sergant Diušeno raumenų distrofija .....          | 17 |
| 4.2. Dp140, Dp71 ir Dp427c izoformų sąsajos su kognityviniais sutrikimais ..... | 19 |
| 4.3. Klinikiniai sutrikimai .....                                               | 25 |
| 4.3.1. Intelektų sutrikimai .....                                               | 25 |
| 4.3.2. Atminties sutrikimai .....                                               | 27 |
| 4.3.3. Kalbos ir skaitymo sutrikimai .....                                      | 28 |
| 4.3.4. Mokymosi sutrikimai .....                                                | 29 |
| 4.3.5. Dėmesio trūkumo ir hiperaktyvumo sutrikimas. Autizmas .....              | 29 |
| 5. REZULTATŲ APTARIMAS .....                                                    | 31 |
| IŠVADOS.....                                                                    | 35 |
| LITERATŪROS SĄRAŠAS.....                                                        | 36 |
| PRIEDAS .....                                                                   | 41 |

## SANTRAUKA

**Įvadas.** Diušeno raumenų distrofija yra reta, progresuojanti raumenų liga, paveldima su X chromosoma susijusiu recesyviniu būdu, kai sutrinka baltymo distrofino sintezė, todėl ji dar vadinama distrofinopatija. Motoriniai simptomai berniukams paprastai pasireiškia pirmaisiais gyvenimo metais, vėliau atsiranda progresuojantis širdies pakenkimas. Pastaraisiais metais vis daugiau tyrimų rodo, kad distrofinas svarbus ir smegenų vystymuisi, ir funkcijai bei turi reikšmingą poveikį kognityvinėms funkcijoms ir kalbos vystymuisi. Pastebėta, kad Diušeno raumenų distrofija sergantiems berniukams dažnai diagnozuojami intelekto sutrikimai, verbalinės atminties sutrikimai, mokymosi ir skaitymo sunkumai, o vienas iš ankstyviausių raidos sutrikimų – kalbos vėlavimas. Vis daugiau tyrimų patvirtina sąsajas tarp distrofino izoformų praradimo ir intelekto sutrikimų. Yra literatūros duomenų, kad vidutinis intelekto koeficientas Diušeno raumenų distrofija sergančiųjų populiacijoje yra vienu standartiniu nuokrypiu žemesnis, palyginus su bendrąja populiacija, kad intelekto negalia yra būdinga trečdaliui pacientų, o verbalinis intelektas pažeidžiamas labiau negu neverbalinis. Šie vaikai dažnai patiria mokymosi, verbalinės darbinės atminties, skaitymo, ekspresyvios kalbos sunkumų. Autizmo spektro, dėmesio trūkumo, hiperaktyvumo ir obsesinis kompulsinis sutrikimai Diušeno raumenų distrofija sergantiems pacientams pasireiškia 4 kartus dažniau nei sveikoje populiacijoje.

**Darbo tikslas.** Išnagrinėti Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikose Retų vaikų nervų ir raumenų ligų centre gydytų ir stebėtų pacientų, sergančių Diušeno raumenų distrofija, kognityvines funkcijas, apžvelgti mokslinę literatūrą apie sergančių Diušeno raumenų distrofija kognityvines funkcijas bei palyginti savo duomenis su literatūros duomenimis.

**Tiriamieji ir metodai.** Į tyrimą įtraukta 18 pacientų, kurių amžius buvo nuo 4 iki 21 metų, ir kuriems genetiškai patvirtinta Diušeno raumenų distrofija. Nagrinėtos jų kognityvinės funkcijos, remiantis klinikinėmis diagnozėmis ir Wechsler intelekto vertinimo bei vertinimo DISC metodu (Diagnostic inventory for screening children) rezultatais. Atlikta literatūros apžvalga apie Diušeno raumenų distrofija sergančiųjų kognityvinių sutrikimų paplitimą ir pobūdį bei jų patofiziologiją.

**Rezultatai.** 88,9 % (16/18) pacientų ikimokykliniame amžiuje buvo diagnozuoti mišrūs specifiniai raidos sutrikimai, mokykliniame amžiuje 33 % berniukų (5/15) diagnozuotas protinis atsilikimas ir 53,3 % (8/15) – mokymosi sutrikimai, taip pat 16,7 % (3/18) nustatytas dėmesio–hiperaktyvumo sutrikimas, 11,1 % (2/18) – autizmo spektro sutrikimai. 44,4 % pacientų vėlavo ankstyva motorikos raida, savarankiškai vaikščioti pradėjo vidutiniškai 21,3 mėnesio amžiaus, 61 % (11/18) pacientų stebėtas kalbos raidos sutrikimas, kalbos pradžios laikas buvo vidutiniškai 39,6 mėnesio (intervalas 18–66 mėn.).

**Išvados.** Mūsų duomenys patvirtino, kad Diušeno raumenų distrofija sergantys berniukai dažnai turi kognityvinių sutrikimų, jiems būdingi ankstyvi motorikos ir kalbos raidos, autizmo spektro, dėmesio ir aktyvumo sutrikimai, todėl yra svarbu laiku juos pastebėti ir diagnozuoti, kad būtų galima taikyti intervencijas, pagerinančias šių vaikų gyvenimo kokybę.

**Raktažodžiai.** Diušeno raumenų distrofija, kognityvinės funkcijos, intelekto sutrikimas.

## SUMMARY

**Introduction.** Duchenne muscular dystrophy is a rare, progressive muscular disorder inherited in an X-linked recessive pattern, in which the synthesis of the protein dystrophin is impaired and it is therefore also known as dystrophinopathy. Motor symptoms in boys usually appear in the first year of life, followed by progressive cardiac involvement. In recent years, a growing body of research has shown that dystrophin is also important for brain development and function and has significant effects on cognitive function and language development. It has been observed that boys with Duchenne muscular dystrophy are often diagnosed with intellectual disabilities, verbal memory problems, learning and reading difficulties, and one of the earliest developmental disorders is language delay. A growing body of research confirms the link between loss of dystrophin isoforms and intellectual disabilities. There is evidence in the literature that the mean intelligence quotient in the population with Duchenne muscular dystrophy is one standard deviation lower than in the general population, that intellectual disability is present in one-third of patients, and that verbal intelligence is more impaired than non-verbal intelligence. These children often have difficulties with learning, verbal working memory, reading and expressive language. Autism spectrum disorders, attention deficit hyperactivity disorder and obsessive-compulsive disorder are four times more common in Duchenne muscular dystrophy patients than in the healthy population.

**Aim of study:** The aim of the study was to analyse the cognitive functions of patients with Duchenne muscular dystrophy treated and monitored at the Centre for Rare Pediatric Neuromuscular Diseases of Vilnius University Hospital Santaros Klinikos, to review the scientific literature on the cognitive functions of patients with Duchenne muscular dystrophy, and to compare the data with the literature.

**Subjects and methods.** The study included 18 patients aged 4 to 21 years with genetically confirmed Duchenne muscular dystrophy. Their cognitive function was analysed on the basis of their clinical diagnoses and the results of the Wechsler Intelligence Assessment and the DISC method (Diagnostic Inventory for Screening children). A review of the literature on the prevalence of cognitive impairment in Duchenne muscular dystrophy and its pathophysiology was performed.

**Results.** 88,9 % (16/18) of patients were diagnosed with mixed specific developmental disorders in preschool age, 33 % (5/15) of boys were diagnosed with mental retardation and 53,3 % (8/15) with learning disabilities in school age. 16,7 % (3/18) were diagnosed with attention deficit hyperactivity disorder and 11,1 % (2/18) with autism spectrum disorder. 44,4 % of patients had delayed early motor development, starting to walk independently at an average age of 21,3 months, 61% (11/18) had a language development disorder, with an average speech onset age of 39,6 months (range 18–66 months).

**Conclusions.** Our findings confirmed that boys with Duchenne muscular dystrophy often have cognitive impairment, early motor and language development disorders, autism spectrum disorders, attention and hyperactivity disorders, and it is important to detect and diagnose them in time for interventions to improve the quality of life of these children.

**Keywords.** Duchenne muscular dystrophy, cognitive function, intellectual disability.

## **SANTRUMPOS**

ADS – aktyvumo ir dėmesio sutrikimas

ASS – autizmo spektro sutrikimai

AQP4 – astrocitinis vandens kanalas akvaporinas-4

BIQ – bendras intelekto koeficientas

DISC – raidos vertinimo metodas vaikams iki 5 metų amžiaus (Diagnostic inventory for screening children)

DGK – distrofino - glikoproteinų kompleksas

Dp427<sub>p,c,m</sub>, Dp260, Dp140, Dp116, Dp71 ir Dp40 – distrofino izoformos

DRD – Diušeno raumenų distrofija

GABAA – gama amino sviesto rūgšties A tipo receptoriai

iPSC – indukuotos pluripotentinės kamieninės ląstelės

Kir4.1 – kalio kanalas

MRT – magnetinio rezonanso tyrimas

NIQ – neverbalinio intelekto koeficientas

PET – pozitronų emisijos tomografija

VIQ – verbalinio intelekto koeficientas

## 1. ĮVADAS

Diušeno raumenų distrofija (toliau – DRD) – tai reta, genetinė, degeneracinė, progresuojanti raumenų liga, paveldima su X chromosoma susijusiu recesyviniu būdu, todėl kliniškai pasireiškia tik berniukams [1–3]. Ligos paplitimas, remiantis Crisafulli S ir kt. sistetine apžvalga, siekia 7,1 atvejų 100 000 berniukų ir 2,8 atvejų 100 000 žmonių bendroje populiacijoje, o bendras paplitimas tarp gimusiųjų yra 19,8 atvejų 100 000 berniukų [3]. Diušeno raumenų distrofijos priežastis yra distrofina koduojančio geno (DRD geno), esančio Xp21 chromosomoje, mutacijos, kurių dažniausios – vieno ar kelių egzonų delecijos (sudaro 60–70% visų mutacijų), duplikacijos (15%), taškinės mutacijos (20%). Trečdaliui pacientų pasitaiko *de novo* mutacijos, du trečdaliai mutaciją paveldi iš mutaciją nešiojančios mamos [1,2,4,5]. Dėl šių mutacijų sutrinka pilno ilgio baltymo distrofino sintezė, o šio baltymo trūkumas lemia progresuojančią raumenų degeneraciją [5]. DMD genas yra pats didžiausias žmogaus genas, kurį sudaro 79 egzonai, 78 intronai ir mažiausiai septyni audiniams būdingi promotoriai, gaminantys skirtingas distrofino izoformas: Dp427p, Dp427c, Dp427m, Dp260, Dp140, Dp116, Dp71 ir Dp40 [2]. Baltymas distrofinas, viso ilgio izoforma Dp427m, lokalizuojasi griaučių raumenų sarkolemoje ir jungia raumenų skaidulose esantį citoskeleto aktiną su supančia tarpląsteline matrica [2,6]. Distrofinas jungiasi su sarkoleminiais glikoproteinais ir sudaro distrofino - glikoproteino kompleksą [2,6]. Šis kompleksas stiprina raumenų struktūrą susitraukimo ir relaksacijos ciklą metu [5,6]. Esant distrofino trūkumui, glikoproteinų komplekso veikla sutrikdoma, raumenų skaidulos tampa lengviau mechaniškai pažeidžiamos, raumenų membranos destabilizuojasi. Dėl to atsiranda kalcio perteklius sarkoplazmoje, proteazių ir uždegiminių citokinų aktyvacija, mitochondrijų disfunkcija, kas lemia raumenų degeneraciją [5,6]. Ši „subsarkoleminė hipotezė“ dabar yra geriausiai ištirta, tačiau neatmetama, kad raumenų funkcinė išemija ar laisvųjų radikalų žala taip pat gali turėti reikšmę ligos patofiziologijoje [5]. Dp260 izoforma yra labai išreikšta tinklainėje, o Dp116 – subrendusiose periferinių neuronų ląstelėse (Švano ląstelėse), Dp427c, Dp140 ir Dp71 izoformos yra pagrindiniai DRD geno produktai, išreikšti galvos smegenyse, daugiausia – smegenų žievėje ir hipokampe [2]. Todėl distrofinas turi svarbų vaidmenį smegenų vystymuisi ir funkcijai [7]. Su distrofinu susiję glikoproteinų kompleksai dalyvauja jonų kanalų ir postsinapsinių membranų receptorių veikloje sinaptogenezės metu [7].

Diušeno raumenų distrofija kliniškai manifestuoja motorikos sutrikimais – progresuojančiu liemens ir galūnių proksimalinių raumenų silpumu, kas kliniškai pasireiškia sunkumu vaikščioti, lipti laiptais, tūptis ir stotis, dažnais griuvimais per pirmuosius 3 gyvenimo metus [4]. Daliai pacientų šiame amžiuje pasireiškia ir kalbos bei kognityvinės raidos sutrikimai [4]. Iki 4–6 metų sergančiųjų motorikos vystymasis būna patenkinamas, o nuo 4–8 metų prasideda laipsniškas motorikos raidos blogėjimas, progresuojanti raumenų degeneracija, raumenų jėgos mažėjimas, formuojasi

kontraktūros ir 12–14 metų amžiuje prarandamas gebėjimas vaikščioti [4]. Taip pat pažeidžiami ir kiti raumenys - diafragma, tarpšonkauliniai kvėpavimo raumenys, lygieji raumenys ir kardiomiocitai, tačiau šių raumenų degeneracija prasideda vėliau ir progresuoja lėčiau, nei skeleto raumenų [5]. Palaipsniui vystosi kardiovaskulinės komplikacijos (dilatacinė kardiomiopatija, aritmijos) bei kvėpavimo sistemos nepakankamumas, kas tampa pagrindine šių pacientų mirties priežastimi [3,5]. Siekiant užtikrinti geresnę pacientų gyvenimo kokybę, lėtinti ligos progresavimą taikomas ankstyvas gydymas kortikosteroidais, kardioprotekcija, kvėpavimo sistemos, mitybos, reabilitacinė, ortopedinė priežiūra [4].

Pastarųjų metų tyrimų duomenimis, pastebėta, kad berniukams, sergantiems Diušeno raumenų distrofija neretai pasireiškia intelekto negalia, „darbinės“ atminties deficitas, mokymosi ir skaitymo sunkumai [2]. Tai siejama su DRD geno koduojamų distrofino izoformų Dp427c, Dp140 ir Dp71, ekspresuojamų smegenyse, trūkumu [1,2]. Taip pat šiems vaikams dažniau nei bendroje populiacijoje diagnozuojami autizmo spektro sutrikimai, hiperaktyvumo ir dėmesio sutrikimas ir obsesinis kompulsinis sutrikimas [8]. Literatūroje pabrėžiamas sistemingos ankstyvosios raidos stebėsenos bei kognityvinių sutrikimų identifikavimo būtinumas, sudarant galimybes efektyviam intervencijų taikymui psichoneurologinio vystymosi plastiškumo laikotarpiu [9].

**Darbo tikslas:** išnagrinėti Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikose Retų vaikų nervų ir raumenų ligų centre gydytų ir stebėtų pacientų, sergančių Diušeno raumenų distrofija, kognityvines funkcijas, apžvelgti mokslinę literatūrą apie sergančių Diušeno raumenų distrofija kognityvines funkcijas bei palyginti savo duomenis su literatūros duomenimis.

#### **Uždaviniai:**

1. Išnagrinėti Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikose Retų vaikų nervų ir raumenų ligų centre gydytų ir stebėtų pacientų, sergančių Diušeno raumenų distrofija, kognityvines funkcijas.
2. Apžvelgti mokslinę literatūrą apie Diušeno raumenų distrofija sergančių vaikų kognityvines funkcijas.
3. Palyginti savo duomenis su literatūros duomenimis.

## **2. TIRIAMIEJI IR METODAI**

2025 m. balandžio mėn. retrospektyviai išanalizuoti 18 pacientų, sergančių genetiškai patvirtinta Diušeno raumenų distrofija, nuasmeninti medicininiai duomenys. Tyrimo metu pacientų amžius buvo

nuo 4 iki 21 metų. Gautas Vilniaus Universiteto ligoninės Santarų klinikų leidimas analizuoti nuasmenintą medicinos duomenų rinkinį (žr. Priedą).

Pacientų kognityvinės funkcijos analizuotos remiantis klinikinėmis diagnozėmis ir psichologės atliktų Wechsler intelekto testų bei raidos vertinimo DISC metodu (Diagnostic inventory for screening children) rezultatais.

Mokslinės literatūros šaltinių paieška atlikta PubMed duomenų bazėje, naudojant šiuos MeSH terminus: ("Duchenne muscular dystrophy" OR "Duchenne's muscular dystrophy" OR "DMD" OR "muscular dystrophy, Duchenne") AND ("cognitive impairment" OR "cognitive dysfunction" OR "intellectual disability" OR "learning difficulties" OR "neurodevelopmental disorder" OR "cognitive deficits" OR "executive function" OR "memory" OR "attention" OR "neuropsychological" OR "mental retardation" OR "intellectual impairment"). Pirminės paieškos metu rasti 288 šaltiniai. Taikyti šie įtraukimo kriterijai: straipsniai, kuriuose aptariami genetiškai patvirtinta Diušeno raumenų distrofija sergančių pacientų kognityviniai sutrikimai ir jų patofiziologija, publikuoti 2008 – 2025 metais lietuvių ir anglų kalbomis, originalūs tyrimai arba apžvalginiai straipsniai. Atmesti straipsniai, kuriuose aprašomi kiti neurologiniai sutrikimai, tiesiogiai nesusiję su kognityviniais sutrikimais, bei dublikatai. Į galutinę analizę įtraukti 56 moksliniai šaltiniai.

### **3. TYRIMO REZULTATAI**

Į tyrimą įtraukta 18 Vilniaus Universiteto Santarų klinikose stebėtų ir gydytų 4–21 metų amžiaus pacientų, kuriems genetiškai patvirtinta Diušeno raumenų distrofija. Trys pacientai yra mirę.

16 pacientų genetinės diagnozės nustatymo vidurkis 4,8 metų (mediana – 4,5 metų, intervalas 2–9 metai), dviems pacientams liga nustatyta prenataliai dėl apsunkintos genetinės anamnezės.

55,6 % (10/18) pacientų nustatytos distrofino geno delecijos (keturi pacientai turėjo dideles kelių egzonų delecijas: vienas 10–43 egzonų deleciją, vienas 45, 47, 48 ir 50 egzonų deleciją, vienas 46–49 egzonų deleciją ir vienas 45–50 egzonų delecijas, šeši pacientai turėjo vieno egzono delecijas: du – 41 egzono deleciją, vienas – 55 egzono deleciją, du – 70 egzono deleciją, vienas – 72 egzono deleciją), 22,2 % (4/18) pacientų nustatytos distrofino geno duplikacijos (vienam pacientui nustatyta 3–17 egzonų duplikacija, vienam – 18 egzono duplikacija, dviems – 33 egzono duplikacija), 16,7 % (3/18) pacientų – nonsens (taškinės) mutacijos ir vienas pacientas (5,56 %) turėjo patogeninį DNR sekos pokytį DRD gene.

88,9 % (16/18) pacientų ikimokykliniame amžiuje buvo diagnozuoti specifiniai mišrūs raidos sutrikimai. Iš jų trylikai pacientų mokykliniame amžiuje buvo diagnozuotas protinis atsilikimas arba

mokymosi sutrikimas, o trys pacientai dar tebėra ikimokyklinio amžiaus, kai intelekto koeficientas dar nėra vertinamas.

27,8 % (5/18) visų arba 33,3 % mokyklinio amžiaus berniukų (5 iš 15 mokyklinio amžiaus berniukų) diagnozuotas protinis atsilikimas (IQ <70); dviems (11,1 %) – sunkus, dviems (11,1 %) – vidutinis ir vienam (5,6 %) – lengvas protinis atsilikimas,

44,4 % (8/18) visų arba 53,3 % mokyklinio amžiaus berniukų (8 iš 15 mokyklinio amžiaus berniukų) diagnozuoti mokymosi sutrikimai,

16,7 % (3/18) – dėmesio ir hiperaktyvumo sutrikimas (dviems vaikams kartu su mokymosi sutrikimu ir vienam izoliuotas),

11,1 % (2/18) – autizmo spektro sutrikimas (vienam vaikui kartu su lengvu protiniu atsilikimu ir vienam su vidutiniu protiniu atsilikimu).

Tik vienas pacientas (5,6 %) neturėjo gretutinių neuropsichiatrinio vystymosi sutrikimų.

Dviems pacientams, kuriems diagnozuotas sunkus protinis atsilikimas, buvo nustatyta 70 egzono delecija. Dviems pacientams, kuriems diagnozuotas vidutinis protinis atsilikimas, buvo nustatyta 33 egzono duplikacija arba 46–49 egzonų delecija. Pacientui, kuriam diagnozuotas lengvas protinis atsilikimas, nustatyta nonsens (taškinė) mutacija. Pacientų duomenys pateikti 1 lentelėje.

1 lentelė. Pacientų distrofino geno mutacijos ir gretutinės raidos diagnozės.

|    | Amžius | Mutacija                         | Gretutinės diagnozės                                                                                                                 |
|----|--------|----------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. | 10 m.  | 41 egzono delecija               | -                                                                                                                                    |
| 2. | 8 m.   | Nonsens mutacija                 | F83 Mišrūs specifiniai raidos sutrikimai<br>→ F81.3 Mišrus mokymosi sugebėjimų sutrikimas                                            |
| 3. | 8 m.   | Nonsens mutacija                 | F83 Mišrūs specifiniai raidos sutrikimai<br>→ F70.8 Lengvas protinis atsilikimas, kiti elgesio sutrikimai + F84.0 Vaikystės autizmas |
| 4. | 16 m.  | 45, 47, 48 ir 50 egzonų delecija | F83 Mišrūs specifiniai raidos sutrikimai<br>→ F81.3 Mišrus mokymosi sugebėjimų sutrikimas                                            |
| 5. | 5 m.   | Nonsens mutacija                 | F83 Mišrūs specifiniai raidos sutrikimai                                                                                             |
| 6. | 4 m.   | 41 egzono delecija               | F83 Mišrūs specifiniai raidos sutrikimai                                                                                             |

1 lentelė. Pacientų distrofino geno mutacijos ir gretutinės raidos diagnozės (tęsinys).

|     |       |                                        |                                                                                                                                       |
|-----|-------|----------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 7.  | 14 m. | 10–43 egzono delecija                  | F83 Mišrūs specifiniai raidos sutrikimai<br>→ F81.3 Mišrus mokymosi sugebėjimų sutrikimas                                             |
| 8.  | 4 m.  | 3–17 egzono duplikacija                | F83 Mišrūs specifiniai raidos sutrikimai                                                                                              |
| 9.  | 7 m.  | 70 egzono delecija                     | F83 Mišrūs specifiniai raidos sutrikimai<br>→ F72.8 sunkus protinis atsilikimas, kiti elgesio sutrikimai                              |
| 10. | 12 m. | 46–49 egzono delecija                  | F83 Mišrūs specifiniai raidos sutrikimai<br>→ F71.8 vidutinis protinis atsilikimas, kiti elgesio sutrikimas + F84 Vaikystės autizmas  |
| 11. | 18 m. | 55 egzono delecija                     | F83 Mišrūs specifiniai raidos sutrikimai<br>→ F81.3 Mišrus mokymosi sugebėjimų sutrikimas                                             |
| 12. | 16 m. | Patogeninis DNR sekos pokytis 4 egzone | F83 Mišrūs specifiniai raidos sutrikimai<br>→ F81.3 Mišrus mokymosi sugebėjimų sutrikimas                                             |
| 13. | 10 m. | 70 egzono delecija                     | F83 Mišrūs specifiniai raidos sutrikimai<br>→ F72.8 sunkus protinis atsilikimas, kiti elgesio sutrikimai                              |
| 14. | 7 m.  | 18 egzono duplikacija                  | F90.0 Dėmesio ir hiperaktyvumo sutrikimas                                                                                             |
| 15. | 21 m. | 33 egzono duplikacija                  | F83 Mišrūs specifiniai raidos sutrikimai<br>→ F81.3 Mišrus mokymosi sugebėjimų sutrikimas + F90.0 Dėmesio ir hiperaktyvumo sutrikimas |
| 16. | 16 m. | 33 egzono duplikacija                  | F83 Mišrūs specifiniai raidos sutrikimai<br>→ F71.8 vidutinis protinis atsilikimas, kiti elgesio sutrikimas                           |
| 17. | 14 m. | 45–50 egzono delecija                  | F83 Mišrūs specifiniai raidos sutrikimai<br>→ F81.3 Mišrus mokymosi sugebėjimų sutrikimas                                             |

1 lentelė. Pacientų distrofino geno mutacijos ir gretutinės raidos diagnozės (tęsinys).

|     |       |                    |                                                                                                                                       |
|-----|-------|--------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 18. | 16 m. | 72 egzono delecija | F83 Mišrūs specifiniai raidos sutrikimai<br>→ F81.3 Mišrus mokymosi sugebėjimų sutrikimas + F90.0 Dėmesio ir hiperaktyvumo sutrikimas |
|-----|-------|--------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Intelektu vertinimas Wechsler skale buvo atliktas 10 pacientų. Trims ikimokyklinio amžiaus ir penkiems 7–21 metų amžiaus pacientams intelektas nebuvo įvertintas. Vidutinis BIQ – 67, VIQ – 81, NIQ – 85 (VIQ ir NIQ nebuvo skaičiuoti dviem sunkaus protinio atsilikimo atvejams ir vienam vidutinio protinio atsilikimo atvejui). IQ vertinimo duomenys pateikti 2 lentelėje.

2 lentelė. Intelektu vertinimo Wechsler skale duomenys.

| Paciento nr. | Amžius | Wechsler intelekto skalė  |
|--------------|--------|---------------------------|
| 1.           | 10 m.  | BIQ 113, VIQ 109, NIQ 113 |
| 2.           | 8 m.   | BIQ 76, VIQ 89, NIQ 73    |
| 3.           | 8 m.   | BIQ 56, VIQ 59, NIQ 60    |
| 4.           | 16 m.  | BIQ - , VIQ 77, NIQ 90    |
| 5.           | 5 m.   | -                         |
| 6.           | 4 m.   | -                         |
| 7.           | 14 m.  | BIQ 77 , VIQ 74, NIQ 84   |
| 8.           | 4 m.   | -                         |
| 9.           | 7 m.   | BIQ < 30                  |
| 10.          | 12 m.  | BIQ 35 - 40               |
| 11.          | 18 m.  | BIQ 82, VIQ 73, NIQ 94    |
| 12.          | 16 m.  | BIQ 80, VIQ 85, NIQ 79    |
| 13.          | 10 m.  | BIQ < 30                  |
| 14.          | 7 m.   | -                         |
| 15.          | 21 m.  | -                         |
| 16.          | 16 m.  | -                         |
| 17.          | 14 m.  | -                         |
| 18.          | 16 m.  | -                         |

BIQ – bendras intelekto koeficientas

VIQ – verbalinio intelekto koeficientas

NIQ – neverbalinio intelekto koeficientas

Pirmieji ligos simptomai šioje imtyje daugumai pasireiškė 2–5 metų amžiuje, dažniausiai buvo pastebimi dažni kritimai, lėtesnė motorika, greitesnis nuovargis, nerangumas, užkliuvimai, apsunkintas lipimas laiptais, stiebimasis ant pirštų galų. Fenotipiškai – juosmens hiperlordozė, blauzdų pseudohipertrofijos, netaisyklinga laikysena. Vienam berniukui pirmieji simptomai – proksimalinių raumenų silpnumas, blauzdų pseudohipertrofija, apsunkintas lipimas laiptais į viršų ir nenoras sportuoti pastebėtas tik 7 metų amžiuje.

55,6 % (11/18) tyrimo dalyvių ankstyva motorikos raida buvo savalaikė, savarankiškai vaikščioti pradėjo vidutiniškai 15,3 mėn. amžiaus (mediana 15 mėn., intervalas 12–18 mėn.), 44,4 % (8/18) pacientų motorikos raida vėlavo nuo kūdikystės, iš jų keturi pacientai savarankiškai vaikščioti pradėjo vidutiniškai 21,3 mėn. amžiaus (mediana 20,5 mėn., intervalas 19–25 mėn.), o apie likusius keturis pacientus tikslūs duomenys nepateikti.

Devyniems pacientams buvo atliekami vertinimai DISC metodu nuo 16 iki 67 mėnesių amžiaus. Kiekvienam pacientui atlikta nuo 2 iki 4 vertinimų skirtingais intervalais, vidutiniškai – kas 16,15 mėn. (intervalas 5–31 mėn.). Iš viso buvo atlikti 22 vertinimai.

Motorikos raidos vertinimo DISC metodu duomenys pateikiami 3 lentelėje. Apskaičiuotas visų 22 vertinimų vidurkis. Smulkiosios motorikos vidurkis – 59 % (intervalas 26,8–91,7 %), o stambiosios motorikos vidurkis – 52,1 % (intervalas 26,8–84 %).

3 lentelė. Motorikos raidos vertinimo DISC metodu duomenys.

| Paciento nr. | Paciento amžius | Smulkioji motorika, % (mėn.) | Stambioji motorika, % (mėn.) |
|--------------|-----------------|------------------------------|------------------------------|
| 1.           | 42 mėn.         | 64 % (27 mėn.)               | 59,5 % (25 mėn.)             |
|              | 61 mėn.         | 59 % (36 mėn.)               | 44 % (27 mėn.)               |
| 2.           | 48 mėn.         | 52 % (25 mėn.)               | 52 % (25 mėn.)               |
|              | 53 mėn.         | 54 % (29 mėn.)               | 46 % (25 mėn.)               |
|              | 58 mėn.         | 51,7 % (30 mėn.)             | 43,1 % (25 mėn.)             |
| 3.           | 40 mėn.         | 45 % (18 mėn.)               | 50 % (20 mėn.)               |
|              | 56 mėn.         | 41,07 % (23 mėn.)            | 35,7 % (20 mėn.)             |
|              | 65 mėn.         | 55,3 % (36 mėn.)             | 41,5 % (27 mėn.)             |
| 4.           | 25 mėn.         | 70 % (17 mėn.)               | 84 % (21 mėn.)               |
|              | 45 mėn.         | 75,5 % (34 mėn.)             | 40 % (18 mėn.)               |

3 lentelė. Motorikos raidos vertinimo DISC metodu duomenys (tęsinys).

|    |         |                  |                  |
|----|---------|------------------|------------------|
| 5. | 29 mėn. | 62 % (18 mėn.)   | 69 % (20 mėn.)   |
|    | 46 mėn. | 78,2 % (36 mėn.) | 78,2 % (30 mėn.) |
| 6. | 16 mėn. | 50 % (8 mėn.)    | 44 % (7 mėn.)    |
|    | 43 mėn. | 42 % (18 mėn.)   | 47 % (20 mėn.)   |
|    | 52 mėn. | 63 % (34 mėn.)   | 41 % (22 mėn.)   |
|    | 67 mėn. | 26,8 % (18 mėn.) | 26,8 % (18 mėn.) |
| 7. | 38 mėn. | 65,8 % (25 mėn.) | 65,8 % (25 mėn.) |
|    | 50 mėn. | 50 % (25 mėn.)   | 56 % (28 mėn.)   |
| 8. | 20 mėn. | 60 % (12 mėn.)   | 65 % (13 mėn.)   |
|    | 51 mėn. | 49 % (25 mėn.)   | 39 % (20 mėn.)   |
| 9. | 35 mėn. | 91 % (32 mėn.)   | 57 % (20 mėn.)   |
|    | 60 mėn. | 91,7 % (55 mėn.) | 61,7 % (37 mėn.) |

**Kalbos raida.** 27,8 % (5/18) pacientų kalbos raida buvo savalaikė. 61 % (11/18) pacientų stebėtas kalbos raidos sutrikimas, iš jų – 5 pacientų kalbos pradžios laikas buvo vidutiniškai 39,6 mėn. amžiuje (mediana 36 mėn., intervalas 18–66 mėn.). 11,1 % (2/18) kalbos raidos duomenys nebuvo pateikti. Analizuojant pacientus, kurių kalbos raida sutrikusi, dažniausiai nurodyti šie skundai: berniukų kalba neaiški, nenuosekli ir skurdi.

Kalbos supratimo ir ekspresyvos kalbos vertinimo DISC metodu duomenys pateikiami 4 lentelėje. Apskaičiuotas visų 22 vertinimų vidurkis. Kalbos supratimo vidurkis – 55,7 % (intervalas 22–98,3 %), o ekspresyvos kalbos vidurkis – 43,4 % (intervalas 13–90 %).

4 lentelė. Kalbos vertinimo DISC metodu duomenys.

| Paciento nr. | Paciento amžius | Kalbos supratimas %, (mėn.) | Ekspresyvi kalba %, (mėn.) |
|--------------|-----------------|-----------------------------|----------------------------|
| 1.           | 42 mėn.         | 90 % (38 mėn.)              | 90 % (38 mėn.)             |
|              | 61 mėn.         | 75 % (46 mėn.)              | 77 % (47 mėn.)             |
| 2.           | 48 mėn.         | 38 % (18 mėn.)              | 35 % (17 mėn.)             |
|              | 53 mėn.         | 44 % (24 mėn.)              | 32 % (17 mėn.)             |
|              | 58 mėn.         | 48,3 % (28 mėn.)            | 37,9 % (22 mėn.)           |
| 3.           | 40 mėn.         | 33 % (13 mėn.)              | 13 % (5 mėn.)              |
|              | 56 mėn.         | 35,7 % (20 mėn.)            | 32,1 % (18 mėn.)           |
|              | 65 mėn.         | 56,9 % (37 mėn.)            | 27,7 % (18 mėn.)           |

4 lentelė. Kalbos vertinimo DISC metodu duomenys (tęsinys).

|    |         |                         |                      |
|----|---------|-------------------------|----------------------|
| 4. | 25 mėn. | 64 % (16 mėn.)          | 48 % (12 mėn.)       |
|    | 45 mėn. | 75,5 % (34 mėn.)        | 48,8 % (22 mėn.)     |
| 5. | 29 mėn. | 90 % (26 mėn.)          | 48 % (14 mėn.)       |
|    | 46 mėn. | 65,2 % (30 mėn.)        | 60,9 % (28 mėn.)     |
| 6. | 16 mėn. | 38 % (6 mėn.)           | 38 % (6 mėn.)        |
|    | 43 mėn. | 47 % (20 mėn.)          | 19 % (8 mėn.)        |
|    | 52 mėn. | 44 % (24 mėn.)          | 32 % (17 mėn.)       |
|    | 67 mėn. | 22,3 % (15 mėn.)        | 32,8 % (22 mėn.)     |
| 7. | 38 mėn. | 23,7 % (9 mėn.)         | 23,7 % (9 mėn.)      |
|    | 50 mėn. | nėra apspręstų reakcijų | 20–22 % (10–11 mėn.) |
| 8. | 20 mėn. | 60 % (12 mėn.)          | 60 % (12 mėn.)       |
|    | 51 mėn. | 22 % (11 mėn.)          | 31 % (16 mėn.)       |
| 9. | 35 mėn. | 77 % (27 mėn.)          | 63 % (22 mėn.)       |
|    | 60 mėn. | 98,3 % (59 mėn.)        | 83,3 % (50 mėn.)     |

Atminties ir dėmesio vertinimo DISC metodu duomenys pateikiami 5 lentelėje. Apskaičiuotas visų 22 vertinimų vidurkis. Girdimojo dėmesio ir atminties vidurkis – 48,2 % (intervalas 22–91,7 %), o regimojo dėmesio ir atminties vidurkis – 57,4 % (intervalas 28–96 %).

5 lentelė. Atminties ir dėmesio vertinimo DISC metodu duomenys.

| Paciento nr. | Paciento amžius | Girdimasis dėmesys ir atmintis, % (mėn.) | Regimasis dėmesys ir atmintis, % (mėn.) |
|--------------|-----------------|------------------------------------------|-----------------------------------------|
| 1.           | 42 mėn.         | 73 % (30,5 mėn.)                         | 88 % (37 mėn.)                          |
|              | 61 mėn.         | 67 % (41 mėn.)                           | 66 % (40 mėn.)                          |
| 2.           | 48 mėn.         | 38 % (18 mėn.)                           | 52 % (25 mėn.)                          |
|              | 53 mėn.         | 32 % (17 mėn.)                           | 44 % (24 mėn.)                          |
|              | 58 mėn.         | 31 % (18 mėn.)                           | 36,2 % (21 mėn.)                        |
| 3.           | 40 mėn.         | 28 % (11 mėn.)                           | 28 % (11 mėn.)                          |
|              | 56 mėn.         | 46,4 % (26 mėn.)                         | 32,1 % (18 mėn.)                        |
|              | 65 mėn.         | 36,9 % (24 mėn.)                         | 52,3 % (34 mėn.)                        |
| 4.           | 25 mėn.         | 81 % (20 mėn.)                           | 96 % (24 mėn.)                          |
|              | 45 mėn.         | 48,8 % (22 mėn.)                         | 77,7 % (35 mėn.)                        |

5 lentelė. Atminties ir dėmesio vertinimo DISC metodu duomenys (tęsinys).

|    |         |                  |                  |
|----|---------|------------------|------------------|
| 5. | 29 mėn. | 79 % (23 mėn.)   | 83 % (24 mėn.)   |
|    | 46 mėn. | 52,2 % (24 mėn.) | 45,6 % (21 mėn.) |
| 6. | 16 mėn. | 50 % (8 mėn.)    | 44 % (7 mėn.)    |
|    | 43 mėn. | 37 % (16 mėn.)   | 53 % (23 mėn.)   |
|    | 52 mėn. | 32 % (17 mėn.)   | 56 % (30 mėn.)   |
|    | 67 mėn. | 26,8 % (18 mėn.) | 32,8 % (22 mėn.) |
| 7. | 38 mėn. | 23,7 % (9 mėn.)  | 47,4 % (18 mėn.) |
|    | 50 mėn. | 16 % (8 mėn.)    | 42 % (21 mėn.)   |
| 8. | 20 mėn. | 70 % (14 mėn.)   | 65 % (13 mėn.)   |
|    | 51 mėn. | 22 % (11 mėn.)   | 35 % (18 mėn.)   |
| 9. | 35 mėn. | 77 % (27 mėn.)   | 94 % (33 mėn.)   |
|    | 60 mėn. | 91,7 % (55 mėn.) | 91,7 % (55 mėn.) |

Savarankiškumo ir socialinės adaptacijos vertinimo DISC metodu duomenys pateikiami 6 lentelėje. Apskaičiuotas visų 22 vertinimų vidurkis. Savarankiškumo įgūdžių vidurkis – 60,07 % (intervalas 37–100 %), o socialinės adaptacijos vidurkis – 57,35 % (intervalas 23–100 %).

6 lentelė. Savarankiškumo ir socialinės adaptacijos vertinimo DISC metodu duomenys.

| Paciento nr. | Paciento amžius | Savarankiškumo įgūdžiai, %<br>(mėn.) | Socialinė adaptacija, %<br>(mėn.) |
|--------------|-----------------|--------------------------------------|-----------------------------------|
| 1.           | 42 mėn.         | 74 % (31 mėn.)                       | 86 % (36 mėn.)                    |
|              | 61 mėn.         | 69 % (42 mėn.)                       | 84 % (51 mėn.)                    |
| 2.           | 48 mėn.         | 60 % (29 mėn.)                       | 48 % (23 mėn.)                    |
|              | 53 mėn.         | 54 % (29 mėn.)                       | 43 % (23 mėn.)                    |
|              | 58 mėn.         | 51,7 % (30 mėn.)                     | 43,1 % (25 mėn.)                  |
| 3.           | 40 mėn.         | 60 % (24 mėn.)                       | 55 % (23 mėn.)                    |
|              | 56 mėn.         | 44,6 % (25 mėn.)                     | 35,7 % (20 mėn.)                  |
|              | 65 mėn.         | 70,76 % (46 mėn.)                    | 69,23 % (45 mėn.)                 |
| 4.           | 25 mėn.         | 100 % (25 mėn.)                      | 92 % (23 mėn.)                    |
|              | 45 mėn.         | 75,5 % (34 mėn.)                     | 88,8 % (40 mėn.)                  |
| 5.           | 29 mėn.         | 83 % (24 mėn.)                       | 100 % (29 mėn.)                   |
|              | 46 mėn.         | 60,9 % (28 mėn.)                     | 54,3 % (25 mėn.)                  |

6 lentelė. Savarankiškumo ir socialinės adaptacijos vertinimo DISC metodu duomenys (tęsinys).

|    |         |                  |                  |
|----|---------|------------------|------------------|
| 6. | 16 mėn. | 75 % (12 mėn.)   | 50 % (8 mėn.)    |
|    | 43 mėn. | 37 % (16 mėn.)   | 23 % (10 mėn.)   |
|    | 52 mėn. | 54 % (29 mėn.)   | 40 % (21 mėn.)   |
|    | 67 mėn. | 37,3 % (25 mėn.) | 29,8 % (20 mėn.) |
| 7. | 38 mėn. | 39,5 % (15 mėn.) | 39,5 % (15 mėn.) |
|    | 50 mėn. | 44 % (22 mėn.)   | 30 % (15 mėn.)   |
| 8. | 20 mėn. | 60 % (12 mėn.)   | 75 % (15 mėn.)   |
|    | 51 mėn. | 51 % (26 mėn.)   | 41 % (21 mėn.)   |
| 9. | 35 mėn. | 57 % (20 mėn.)   | 71 % (25 mėn.)   |
|    | 60 mėn. | 63,3 % (38 mėn.) | 63,3 % (38 mėn.) |

## 4. LITERATŪROS APŽVALGA

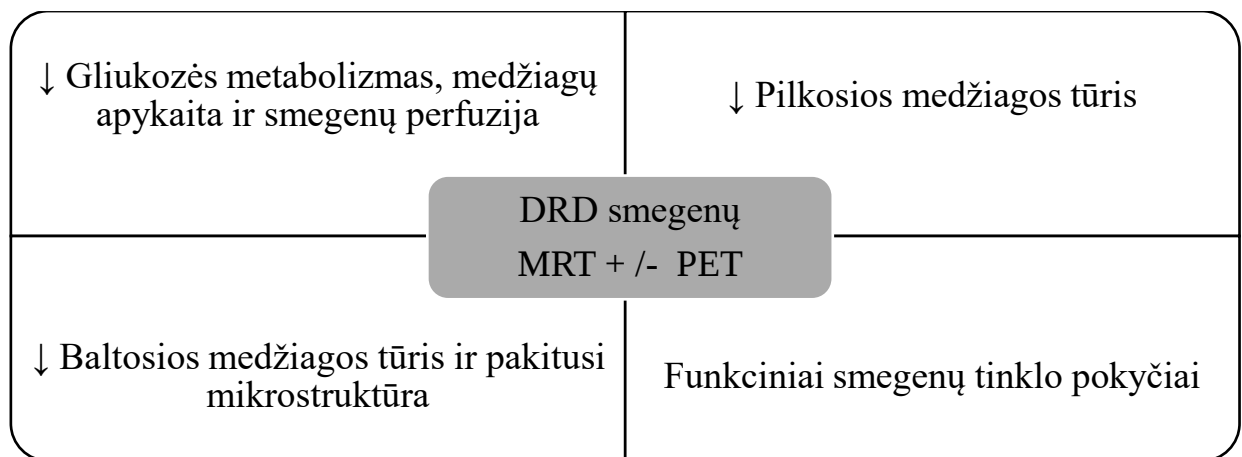
### 4.1. Neurovaizdinimo ypatumai sergant Diušeno raumenų distrofija

Didelė dalis Diušeno raumenų distrofija sergančių pacientų turi įvairaus sunkumo kognityvinių, neurologinių ir autonominių sutrikimų [5]. Pastarąjį dešimtmetį buvo stengiamasi geriau suprasti mechanizmus, lemiančius DRD sergančiųjų smegenų pažeidimo heterogeniškumą [10]. Nors distrofino funkcija nervų sistemoje nėra pilnai ištirta, jis aptinkamas galvos smegenų srityse, atsakingose už aukštesias kognityvines funkcijas [11]. „Allen Brain Atlas“ suaugusio žmogaus smegenų ir besivystančių smegenų duomenų rinkiniuose buvo nustatyta, kad distrofino raiška yra didelė galvos smegenų migdoliniame branduolyje bei hipokampe, vidutinė – žievėje (labiau temporalinėje ir frontalinėje srityse) ir maža – tilte bei smegenėlėse [12]. Migdolinis branduolys ir hipokampo/parahipokampo sritys yra svarbiausi limbinės sistemos komponentai, atliekantys svarbų vaidmenį emocijų, mokymosi, atminties bei sudėtingo elgesio srityse [13]. Todėl svarbu išsamiai išnagrinėti, kaip distrofino raiška smegenyse yra susijusi su kognityvinėmis funkcijomis ir kaip tai atsispindi neurovaizdinimo tyrimuose [12].

Doorenwerd ir kt. apžvalgoje aptarti 30 pacientų, iš jų – dešimties pacientų IQ < 70, galvos smegenų kompiuterinės tomografijos tyrimo rezultatai. Nedidelė galvos smegenų atrofija nustatyta 67 % pacientų, skilvelių išsiplėtimas (ventrikulomegalija) – 60 %, o žievės atrofija – 30 % DRD sergančių pacientų [12]. Kiekybinio galvos smegenų magnetinio rezonanso tomografijoje pastebėta, kad yra pažeistas pacientų, sergančių Diušeno raumenų distrofija, galvos smegenų baltosios

medžiagos mikrostruktūros vientisumas, o bendras smegenų ir pilkosios medžiagos tūris yra mažesnis nei sveikų kontrolinių asmenų [12,14]. Baltosios medžiagos mikrostruktūros pokyčiai gali reikšti nenormalų dendritų vystymąsi, mielino pažeidimą arba pakitusius struktūrinius ryšius [12]. Pacientų, kuriems paveikta ne tik Dp427, bet ir Dp140 distrofino izoformos, pilkosios galvos smegenų medžiagos tūris buvo mažesnis ir smegenų perfuzija – mažesnė [12]. Atlikus pozitronų emisijos tomografiją (PET), iškelta prielaida, kad kognityviniai sutrikimai gali būti susiję su sumažėjusia smegenų medžiagų apykaita [15]. Gliukozės hipometabolizmas, sergant DRD, buvo patvirtintas dešimties pacientų smegenų PET vaizduose – sensomotorinėje srityje, temporalinėje žievėje, medialinėse temporalinėse struktūrose ir smegenėlėse [12].

Funkcinis MRT leidžia pamatyti funkcinius ryšius tarp įvairių smegenų sričių pacientui neatliekant specifinių kognityvinių užduočių [16]. Tai tinka šios ligos tyrimams, nes rezultatai nepriklauso nuo motorinės funkcijos ar intelektinių gebėjimų [16]. Kinijoje buvo palyginti 38 DRD sergančių pacientų su lengva intelekto negalia be gretutinių psichiatrinių diagnozių bei 22 kontrolinės grupės berniukų funkcinio MRT tyrimo rezultatai. Šiame tyrime nustatyta, kad DRD pacientų grupėje buvo padidėjęs aktyvumas smegenų tinkluose, atsakinguose už aukštasias vykdomąsias funkcijas, o pirminės sensomotorinės žievės ir smegenėlių – vizualinės grandinės veikla buvo slopinama. Šie rezultatai rodo, kad nenormalūs funkciniai ryšiai gali būti DRD pacientų, turinčių lengvą pažinimo sutrikimą, neurovaizdavimo biomarkeris [16]. Vaizdinių tyrimų radinių apibendrinimas pateikiamas 1 pav.



**1 pav. Vaizdinių tyrimų rezultatų apibendrinimas.**

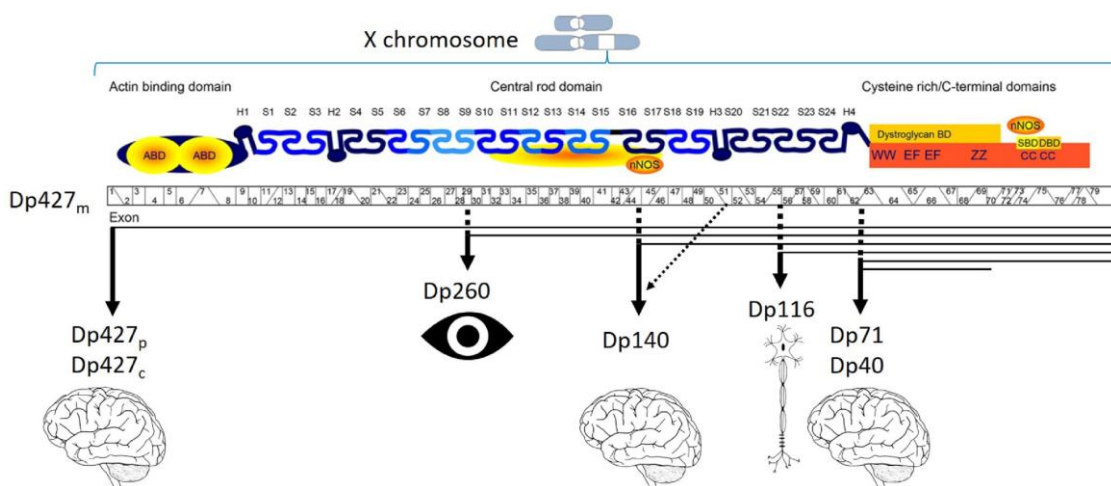
↓ - sumažėjimas,

MRT – magnetinio rezonanso tyrimas,

PET – pozitronų emisijos tomografija.

#### 4.2. Dp140, Dp71 ir Dp427c distrofino izoformų sąsajos su kognityviniais sutrikimais

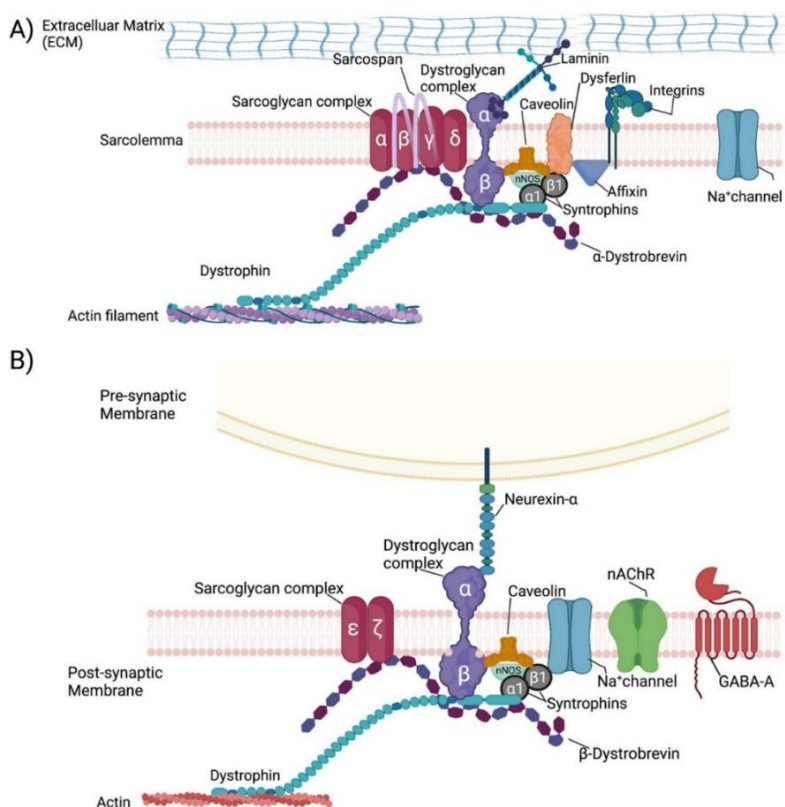
Distrofinas yra labai svarbus centrinės nervų sistemos (CNS) struktūrinis baltymas [17]. Centrinėje nervų sistemoje yra daug įvairių distrofino transkriptų, dalyvaujančių įvairiuose ląstelinuose procesuose [18]. DRD gene yra mažiausiai septyni promotoriai ir mažiausiai aštuonios distrofino izoformos: Dp427<sub>p,c,m</sub>, Dp260, Dp140, Dp116, Dp71 ir Dp40 [12]. Dp260 yra labai išreikštas tinklainėje, Dp116 – subrendusiose periferinių nervų ląstelėse (Švano ląstelėse), o Dp427c, Dp427p, Dp140, Dp40 ir Dp71 izoformos yra pagrindiniai DRD geno produktai, išreikšti galvos smegenyse [2]. DRD geno struktūra ir distrofino izoformų raiška pavaizduota 2 pav.



**2 pav. DRD geno struktūra.** Pavaizduotas viso ilgio distrofino baltymas su prisijungimo domenais (*angl. binding domains*): aktino prisijungimo domenas (*angl. actin binding domain*), C terminalinis domenas (*angl. C-terminal domain*). Parodytos septynių promotorių, lemiančių distrofino izoformų raišką, pozicijos. Paveikslėlis ir jo apibūdinimas iš Doorenweerd N. Combining genetics, neuropsychology and neuroimaging to improve understanding of brain involvement in Duchenne muscular dystrophy - a narrative review. Neuromuscular Disorders. 2020 m. birželio 1 d.;30(6):437–42.

Viso ilgio raumeninė izoforma (Dp427m) yra citoplazminis baltymas, jungiantis distrofino ir glikoproteino kompleksą su ląstelės viduląstelinio susitraukimo aparatu ir ekstraląstelinio matriksu [2,7]. Skeleto raumenyse viso ilgio distrofinas per savo C-galą jungiasi su dideliu glikoproteinų kompleksu (3 pav. A) [5]. Jį sudaro ekstraląstelinis  $\alpha$ -dystroglikanas ( $\alpha$ -DG), transmembraninis  $\beta$ -dystroglikanas ( $\beta$ -DG) ir keletas kitų transmembraninių ( $\alpha, \beta, \gamma, \delta$  sarkoglikanai, sarkospanas) bei intracelulinių ( $\alpha 1, \beta 1$  sintrofinai) struktūrinių baltymų [5]. Ekstraląstelinė  $\beta$ -DG dalis jungiasi su  $\alpha$ -DG, sudarydama daug nuo kalcio priklausomų ryšių su ekstraląstelinės matricos baltymais. Visos šios sąveikos sudaro struktūrinį tiltą tarp aktino citoskeleto ir ekstraląstelinės matricos, taip yra apsaugoma sarkolema nuo mechaninių jėgų raumenų susitraukimo ir

atsipalaidavimo metu [5]. Neuronuose distrofino-glikoproteino komplekso molekulinė sudėtis skiriasi. Pagrindinis skirtumas – raumenyse  $\alpha$ -dystroglikanas jungiasi su ekstraląsteline matrica per baltymą lamininą, o nervų sistemoje – per presinapsinį baltymą neureksiną (3 pav. B) [5]. Neureksinai veikia kaip sinapsinių ląstelių adhezijos molekulės ir užtikrina tinkamą sinapsinį perdavimą [19]. Distrofino-glikoproteinų kompleksai raumenyse ir neuronuose pavaizduoti 3 pav.



**3 pav. Distrofino – glikoproteinų kompleksas raumenyse ir neuronuose.** Pavaizduoti Na<sup>+</sup> kanalai (raumenyse ir neuronuose), nikotininiai acetilcholino receptoriai (nAChR) (neuronuose) ir GABA<sub>A</sub> receptoriai (neuronuose), kuriuos stabilizuoja distrofino ir dystroglikano kompleksas [5]. Paveikslėlis ir jo apibūdinimas iš De Stefano ME, Ferretti V, Mozzetta C. Synaptic alterations as a neurodevelopmental trait of Duchenne muscular dystrophy. *Neurobiol Dis.* 2022 m. birželio 15 d.;168:105718.

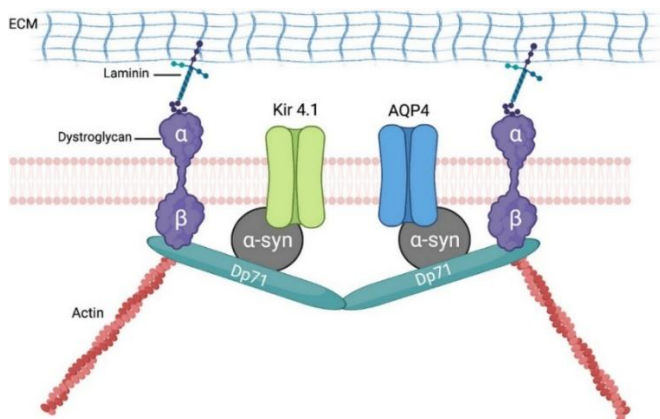
Dp427c, Dp140 ir Dp71 yra pagrindiniai DRD geno produktai, išreikšti galvos smegenyse [2]. Dp427c yra išreikštas smegenų žievės ir hipokampo neuronuose, smegenėlių Purkinje ląstelėse ir yra svarbus transmembraniniam pernešimui bei signalų perdavimui [2,20]. Minėtos smegenų struktūros turi ryšius su frontoline skiltimi, kuri svarbi atminčiai ir yra atsakinga už vykdomąsias funkcijas, tokias kaip planavimas, sprendimų priėmimas, mąstymas, dėmesio koncentracija, elgesio kontrolė [20]. „Allen brain atlas“ suaugusio žmogaus smegenų ir besivystančių smegenų duomenų

rinkiniuose nustatyta, kad Dp140 raiška ypač didelė ankstyvuoju vystymosi laikotarpiu iki gimimo [12]. Dp140, randama smegenų žievėje ir hipokampe, reguliuoja neuronų diferenciaciją, dendritų vystymąsi ir chromatino modifikaciją [2,12], taip pat atlieka svarbų vaidmenį sinapsiniame perdavime [20]. Be to, galvos smegenų MRT tyrimuose buvo pastebėta, kad Dp140 izoformos netekimas labiausiai lėmė pilkosios medžiagos tūrio skirtumus ir prastą pacientų informacijos apdorojimą, kas patvirtina svarbų Dp140 vaidmenį smegenų vystymuisi [14]. Dp71 raiška palaipsniui didėja nuo prenatalinio laikotarpio iki suaugusiųjų amžiaus [21]. Ši distrofino izoforma plačiai paplitusi visose smegenų ląstelėse ir atlieka daug funkcijų [2]. Dp71 izoforma stabilizuoja distrofino-glikoproteino kompleksą, yra svarbi angiogenezei, jonų homeostazei, ląstelių branduolio ir membranų architektūrai, ląstelių diferencijacijai bei dalijimuisi, jaudinančių sinapsių organizavimui ir sinapsiniam plastiškumui [2,15,22].

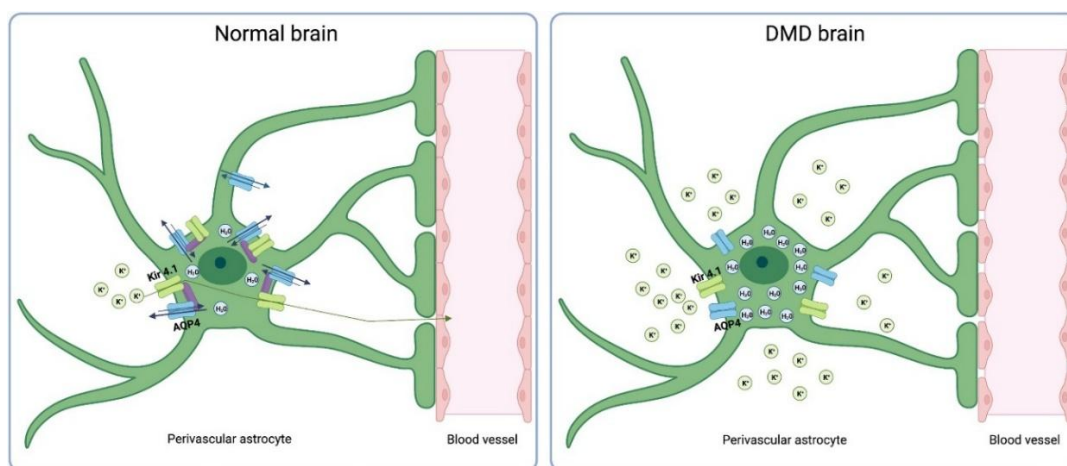
Kognityviniai sutrikimai nulemiami jau embrioninio vystymosi metu, daugiausia dėl morfofunkcinių sinapsinių jungčių pakitimų [5]. Galvos smegenų žievės neuronuose distrofinas sąveikauja su įvairiais baltymais, įtvirtina receptorius, jonų kanalus bei kitas signalines molekules ir turi įtakos sinaptogenezei [23]. Distrofino-glikoproteino kompleksas yra svarbus gama amino sviesto rūgšties (GABAA) receptorių, išreikštų postsinapsinėje membranoje, stabilizavimui su pažinimu ir emociniu elgesiu susijusiose struktūrose – hipokampe, migdoliniame branduolyje, smegenėlėse ir senosrinėje žievėje [8,11,12,17]. Dp427c izoformos trūkumas susijęs su GABAA receptorių skaičiaus sumažėjimu minėtose struktūrose [24]. Dp71 izoformos trūkumas sutrikdo glutamaterginių receptorių brendimą hipokampo neuronuose [18]. Daoud ir kt. 2009 m. nustatė, kad šioms pelėms būdingas sumažėjęs tyrinėjimo ir naujovių paieškos elgesys, taip pat erdvinio mokymosi ir atminties sutrikimai [18]. Taigi, abi šios distrofino izoformos svarbios sinapsiniam plastiškumui [15,18], kadangi jų trūkumas susijęs su sinapsinio sujaudinimo bei slopinimo pusiausvyros sutrikimu [5].

Distrofinas ir jo trumpesnės izoformos, iš kurių labiausiai smegenyse vyraujanti Dp71 [5,18], yra ekspresuojamos neuronų ir astroglijos ląstelėse [23]. Astrocitai yra glijos ląstelės, kurios apgaubia centrinės nervų sistemos kraujagysles subląstelinėmis struktūromis, vadinamomis galinėmis kojomis (*angl. Endfeet*) [25]. Jas sudaro daug įvairių baltymų, tarp jų – astrocitinis vandens kanalas AQP4 (akvaporinas-4) ir DGK – distrofinas Dp71,  $\alpha$ -dystrobrevinas-1,  $\alpha$ 1-sintrofinas ir  $\beta$ - bei  $\alpha$ -dystroglikanas [22,25]. DGK stabilizuoja vandens kanalą akvaporiną-4 ir kalio kanalą Kir4.1 (4 pav.) [5,22,25]. Įrodyta, kad Dp71 trūkumas astrocituose lemia AQP4 sumažėjimą smegenėlėse ir hipokampe, o sumažėjus funkcinį vandens kanalų, sutrinka vandens pašalinimas iš astrocito, todėl ląstelės patinsta, sutrinka perivaskulinis jonų drenažas ir atsiranda neurologinių bei kraujagyslių disfunkcijų (5 pav.) [5]. AQP4 yra išreikštas tik makroglijoje ir buvo siejamas su kalbos mokymusi žmonėms, o jo praradimas pelėms lėmė hipokampo sinapsinio plastiškumo ir erdvinio mokymosi

sutrikimus [22]. Be to, Dp71 praradimas lemia kalio buferinės pusiausvyros disreguliaciją per Kir4.1 kanalus, nors nenormalus ekstraląstelinio kalio kaupimasis taip pat gali priklausyti nuo aprašytų vandens homeostazės pokyčių astrocituose (5 pav.) [5].



**4 pav. Tikėtinas AQP4 ir Kir4.1 stabilizavimo modelis, susijęs su Dp71–distrogliano sąveika smegenų perivaskuliniuose astrocituose [5].** Dp71 yra prisijungęs prie aktino citoskeleto ir jungiasi su  $\alpha$ -sintrofino ( $\alpha$ -syn) ir  $\beta$ -distroglianu, kuris jungiasi su ekstraląstelinio  $\alpha$ -distroglianu. Šis, prisijungdamas prie ekstraląstelinio matrikso (*angl. ECM*) laminino, stabilizuoja visą kompleksą. Kir4.1 ir AQP4 tiesiogiai jungiasi su  $\alpha$ -syn tame pačiame komplekse [5]. Paveikslėlis ir jo apibūdinimas iš De Stefano ME, Ferretti V, Mozzetta C. Synaptic alterations as a neurodevelopmental trait of Duchenne muscular dystrophy. *Neurobiol Dis.* 2022 m. birželio 15 d.;168:105718.



**5 paveikslėlis. Pakitusi vandens homeostazė ir K<sup>+</sup> buferinė pusiausvyra perivaskuliniuose astrocituose, nesant Dp71 [5].** Kairėje piešinio pusėje pavaizduotas perivaskulinis astrocitas normaliomis sąlygomis, kai AQP4 ir Kir4.1 kanalus stabilizuoja Dp71-distrogliano kompleksas. Toks išsidėstymas užtikrina vandens ir kalio homeostazę, smegenų kraujagyslės apsaugomos nuo

pažeidimų. DRD smegenyse (dešinėje pusėje) AQP4 ir Kir4.1 kanalų disfunkcija astrocituose sutrikdo vandens homeostazę, dėl to ląstelės patinsta, K<sup>+</sup> jonai kaupiasi ekstraląsteliniame skystyje ir prisideda prie neuronų hiperekscitacijos. Taip pat pakinta kraujagyslių pralaidumas [5]. Paveikslėlis ir jo apibūdinimas iš De Stefano ME, Ferretti V, Mozzetta C. Synaptic alterations as a neurodevelopmental trait of Duchenne muscular dystrophy. *Neurobiol Dis.* 2022 m. birželio 15 d.;168:105718.

Literatūroje keliama prielaida, kad Dp71 izoforma turi įtakos smegenų kraujotakos barjero funkcijai ir galimam periferinių uždegiminių cheminių medžiagų patekimui į smegenis [8,17]. Centrinėje nervų sistemoje mielinizacija yra labai svarbus procesas, kurį reguliuoja oligodendrocitai, o sutrikus normaliai distrofino izoformų raiškai oligodendrocituose, mielinizacija prasideda vėliau ir tai gali prisidėti prie neurologinių sutrikimų vystymosi [26]. Apibendrinant daroma prielaida, kad distrofino ir jo izoformų netekimas gali būti susijęs su anatomine ir fiziologine smegenų dezadaptacija, kuri gali lemti DRD sergančių pacientų pažinimo sutrikimus [7].

Skirtinga pacientų neuropsichologinių sutrikimų fenotipinė išraiška gali būti susijusi su distrofino izoformų raiškos laiku ir lokalizacija [26]. Baltymo distrofino trūkumas yra nulemtas DRD geno mutacijų [18], kurių du trečdalius sudaro vieno ir kelių egzonų delecijos [5]. Bladen ir kt. duomenimis, išanalizavus 7149 DRD pacientų mutacijas, nustatyta, kad 68 % pacientų turėjo dideles delecijas, dažniausiai – 45–55 egzone, o 11 % pacientų turėjo dideles duplikacijas, dažniausiai – 2–22 egzone [27]. Naujesniuose tyrimuose buvo nustatyti panašūs rezultatai: 68,1–92% pacientų turėjo egzonų delecijas, o 9,38–21.6% turėjo duplikacijas [2,7,8,28]. Didelį delecijų procentą galima paaiškinti dideliu DRD geno dydžiu ir daugybe pasikartojančių sekų, kurios mejozės metu gali sudaryti palankias sąlygas žalingam kryžminimui [28]. Zhang ir kt., ištyrę 64 DRD sergančius pacientus, nerado koreliacijos tarp mutacijos (delecija, duplikacija, taškinė mutacija), paveiktų egzonų skaičiaus ir BIQ rezultatų [2]. Ši išvada sutampa su Sidnėjuje atlikto tyrimo rezultatais, tačiau tyrėjai pastebėjo statistiškai reikšmingą skirtumą tarp mutacijos vietos – proksimalinėje arba distalinėje geno dalyje ir intelekto koeficiento. Šiame tyrime pacientų, kurių mutacija buvo proksimalinėje geno dalyje (1–30 arba 1–45 egzone) BIQ siekė 93 arba 91,3 atitinkamai, o tų, kurių mutacija buvo distalinėje geno dalyje (31–79 arba 46–79 egzone) BIQ siekė 76,7 arba 74 atitinkamai [29]. Mutacijos vieta DRD gene lemia skirtingų distrofino izoformų raišką [12]. Proksimalinio galo (1–43 egzono) mutacijos lemia Dp427p, Dp427c, Dp427m izoformų netekimą [12]. Distalinės 45–62 egzonų mutacijos gali paveikti Dp140, o mutacijos, esančios už 63 egzono, paveikia visas distrofino izoformas, įskaitant trumpiausią Dp71 [11]. Anot Taylor ir kt., mutacijos vieta gene yra

svarbus kognityvinių sutrikimų rizikos veiksnys [29]. Tačiau dėl didelės kognityvinių sutrikimų įvairovės tarp Diušeno raumenų distrofija sergančių vaikų negalima nustatyti kognityvinių sutrikimų rizikos remiantis vien tik struktūriniais požymiais, tokiais kaip delecijos vieta (prieš ar po konkretaus egzono) [29]. D'Angelo ir kt. imtyje tiek žemiausias, tiek aukščiausias intelekto koeficientas buvo nustatytas vaikams, kuriems buvo sumažėjusi Dp140 raiška, o Dp71 raiška normali [21]. Kita vertus, aukštesnis nei vidutinis verbalinio intelekto koeficientas (t. y. 118) buvo nustatytas vaikui, kurio mutacijos paveikė ir Dp140, ir Dp71 izoformas [21]. Priešingai, Iskandar ir kt. tyrime kognityviniai sutrikimai dažniau pasireiškė esant delecijai 45–52 egzonuose, kurie paveikia Dp140 ir Dp71 izoformas, o tai rodo šių izoformų svarbą pažinimui ir smegenų funkcijai [7]. Naujausios literatūros duomenimis, kognityvinės negalios rizika ir sunkumas yra susiję su kaupiamuoju distalinių (Dp140 ir Dp71) DRD geno produktų praradimu [15,18,20].

Vis tik dauguma žinių apie distrofino raišką smegenyse gauta iš mdx pelių modelio [12]. Indukuotos pluripotentinės kamieninės ląstelės (iPSC), paruoštos iš pacientų kraujo ar fibroblastų, yra naujas būdas DRD neuropatogenezei tirti [18]. 2019 m. Ruggieri ir kt. tyrė iš DRD pacientų kraujo išvestas iPSC ir nustatė padidėjusią  $\text{Ca}^{2+}$ -ATPazės (SERCA2) siurblio (kurio funkcija – šalinti kalcį iš ląstelės) raišką, kuri lėmė viduląstelinę  $\text{Ca}^{2+}$  perkrovą, susijusią su pažinimo sutrikimais [30]. Tyrimas parodė, kad Dp71 trūkumas sukelia  $\text{Ca}^{2+}$  dishomeostazę neuronuose [30]. Tai gali būti ankstyvas protinio atsilikimo patogeninis mechanizmas DRD pacientų populiacijoje [30]. 2021m. Koo ir kt. lygino kamienines ląsteles, gautas iš pacientų, sergančių DRD, ir nustatė, kad pacientams, turėjusiems intelekto negalią, buvo būdingi neuronų diferenciacijos ir ektodermos formavimosi defektai, palyginti su pacientais be intelekto negalios [31]. Nustatyta, kad sutrikusi distrofino komplekso reguliacija trikdo nervų kamieninių ląstelių funkcijas, kurios svarbios CNS vystymuisi ir gali prisidėti prie intelekto negalios vystymosi [31]. Šis tyrimas atskleidė, kad hiposignalinio kelio genų (kurie vaidina svarbų vaidmenį neurogenezėje ir gliogenozėje CNS vystymosi metu) raiška padidėja asmenų, turinčių intelekto negalią, iPSC, o tai rodo, kad šis kelias yra susijęs su šio raidos sutrikimo patogenezė [31]. Taip pat vienas naujausių tyrimų pateikė įžvalgų, kad tam tikrų baltymų, susijusių su astrocitų funkcionavimu, pokyčiai gali būti susiję su pažinimo ir kalbos funkcijų sutrikimais DRD sergančių pacientų populiacijoje [24]. Pastebėta, kad geresnės kognityvinės funkcijos buvo susijusios su padidėjusiu metalo proteinazės (MMP9) ir fibronektino 1 (FN1) kiekiu serume ir sumažėjusiu Siglec-3, C4b ir C3b kiekiu [24]. Wijekoon ir kt. pirmą kartą aprašė galimą ryšį tarp laktatdehidrogenazės (LDH) padidėjimo ir prastesnių kognityvinių funkcijų. Dėl labai mažo imties dydžio ši analizė negali būti laikoma reprezentatyvia visai populiacijai, tačiau ji gali tapti vertingu pagrindu didesniems tyrimams ateityje [24].

### 4.3. Klinikiniai sutrikimai

#### 4.3.1. Intelektiniai sutrikimai

Diušeno raumenų distrofija sergančių pacientų kognityvinių funkcijų sutrikimai pasireiškia ankstyvoje vaikystėje ir dažnai kartu su kitais neurologiniais sutrikimais [23]. Vidutinis intelekto koeficientas (IQ) DRD populiacijoje (IQ vidurkis = 83,2) yra vienu standartiniu nuokrypiu žemesnis, palyginus su bendrąja populiacija (IQ vidurkis = 100) [2,7,21]. Iskandar ir kt. skerspjūvio tyrime, kuriame dalyvavo 51 pacientas, vidutinis bendras IQ buvo  $80,6 \pm 22,0$  [7]. Panašūs rezultatai stebėti 2023 m. Zhang ir kt. tyrime, kuriame 64 pacientų vidutinis BIQ įtraukimo į tyrimą metu buvo  $82,59 \pm 17,32$  [2], o Italijos kohortoje berniukų BIQ siekė  $86,43 \pm 13,7$  [21]. Intelektas negalia, kai bendras IQ žemesnis nei 70, yra būdinga trečdaliui Diušeno raumenų distrofija sergančių pacientų [5,7,17,20], apie 3 % pacientų BIQ < 50 [32], tuo tarpu bendroje populiacijoje intelekto negalia pasireiškia tik 1 % [7]. Be to, literatūroje minima, kad kartu pasireiškiantys neurokognityviniai sutrikimai pailgina pagrindinės DRD diagnozės nustatymo laiką [33]. Nustatyta, kad šiems pacientams diagnozės nustatymas vėluoja apie 1,5 metų, o gretutiniai neurokognityviniai sutrikimai pasireiškė maždaug 73 % pacientų, kuriems diagnozė buvo nustatyta 5 metų amžiuje ar vėliau [33].

2022 m. Sayed ir kt. tyrime BIQ < 90 buvo būdingas 58 % DRD berniukų, o BIQ < 80 sudarė 40 % atvejų [8]. Stebėjimo tyrimų duomenimis, kognityvinės funkcijos laikui bėgant išlieka stabilios [10,26]. Zhang ir kt. stebėjimo tyrime, įvertinus 15 pacientų po 2 metų, nenustatyta koreliacijos tarp amžiaus ir BIQ, taip pat tarp neverbalinio IQ ir darbinės atminties, tačiau žodinio supratingumo indeksas (*angl. Verbal Comprehension Index*) ir panašumo subtestai (*angl. Similarities subtests*) teigiamai koreliavo su amžiumi, kas siejama su smegenų brendimu [2]. Chieffo ir kt. retrospektyviniame tyrime, į kurį buvo įtraukta 70 DRD pacientų, turėję bent du kognityvinių funkcijų įvertinimus 6 mėnesių laikotarpiu, nerasta statistiškai reikšmingų bendro IQ pokyčių. BIQ pokyčiai svyravo tarp 42 ir 25, vidurkis =  $-2,99$  balo, nors standartinis nuokrypis buvo didelis (SD 12,29), atspindintis didelį pokyčių variabiliškumą. Tačiau šiame tyrime pakartotiniai vertinimai buvo atliekami nereguliariais intervalais, naudotos skirtingos Wechslerio skalės versijos, nors tai galėjo ir neturėti didelės įtakos, kadangi vertintas tik bendro IQ pokytis laikui bėgant [10]. Tyagi ir kt. tyrimo rezultatai taip pat parodė, kad po 10 mėnesių stebėjimo 30 berniukų, sergančių DRD, bendrasis, verbalinis ir neverbalinis intelektas nepakito [26]. Kai kurie kognityviniai sunkumai gali pasireikšti ir mokyklinio amžiaus DRD sergantiems berniukams, neturintiems intelekto sutrikimo. Šioje 33 pacientų imtyje Battini ir kt. nerado reikšmingo skirtumo tarp pradinio kognityvinių funkcijų įvertinimo ir atlikto po 3 metų [34].

Kelių tyrimų duomenimis, DRD sergančių pacientų verbaliniai įgūdžiai yra labiau pažeidžiami nei neverbaliniai [11,15,29]. Italijoje atliktame tyrime, nepriklausomai nuo to, ar

mutacija buvo proksimalinėje, ar distalinėje geno dalyje, abiejų grupių verbalinio intelekto koeficientai buvo reikšmingai mažesni nei kontrolinės grupės vaikų [21]. Verbalinio intelekto sutrikimai yra apibūdinami kaip prasti ekspresyvos kalbos gebėjimai, trumpalaikės atminties sutrikimai ir specifiniai mokymosi skaityti, rašyti ir skaičiuoti sutrikimai [21,29]. Šių vaikų vizualiniai ir erdviniai kognityviniai gebėjimai yra santykinai nepažeisti [21]. Priešingai, Indonezijoje atliktame tyrime visų trijų distrofino izoformų (Dp427, Dp140 ir Dp71) grupių verbalinis IQ buvo aukštesnis nei neverbalinis IQ [7]. Žemesni neverbalinio intelekto balai galėtų būti siejami su prastesne vaikų motorine funkcija, kuri gali turėti įtakos normaliam kai kurių testų, pavyzdžiui, simbolių paieškos ir kodavimo testo, atlikimui [35]. D'Angelo ir kt. palygino 42 DRD pacientų ir 10 kontrolinės grupės pacientų, sergančių spinaline raumenų atrofija ir osteogenesis imperfecta, intelektinius gebėjimus. Autoriai nustatė, kad kontrolinės grupės motorika buvo labai sutrikusi, tačiau nebuvo kognityvinio deficito, o tai įrodo, kad motoriniai sutrikimai neturi įtakos intelektiniams gebėjimams [21].

Pacientams, kuriems trūksta visų distrofino izoformų, dažniau pasireiškia dėmesio ir hiperaktyvumo, kalbos ir intelekto sutrikimai, palyginti su pacientais, kuriems mutacijos nustatytos proksimalinėje geno dalyje [11]. Tyagi ir kt. nustatė, kad pacientai, kurių IQ balas buvo žemesnis, turėjo mutaciją distalinėje geno srityje [26]. Zhang ir kt. norėdami ištirti ryšį tarp paveiktų izoformų ir bendro IQ, sugrupavo 64 tiriamuosius pagal mutacijos vietą gene ir paveiktas distrofino izoformas. Autoriai nustatė, kad bendras IQ buvo žymiai mažesnis grupėje, kurioje buvo paveikta Dp71 izoforma [2]. Taip pat ir Indonezijoje atliktame tyrime, kuriame dalyvavo 51 pacientas, Dp71 grupės kognityvinės funkcijos buvo reikšmingai žemesnės – bendras IQ rodiklis buvo  $46,0 \pm 24,8$ , palyginti su kitomis dviem grupėmis, kuriose buvo paveikta Dp427 arba Dp140 izoforma [7]. Be to, Dp71 grupėje buvo prastesni tiek verbaliniai, tiek neverbaliniai gebėjimai, o bendras IQ buvo  $<70$  [7]. Banihani ir kt. retrospektyviniame tyrime, kuriame dalyvavo 59 DRD sergantys berniukai, nustatyta, kad Dp71 grupėje bendras IQ buvo dar mažesnis ( $BIQ < 50$ ) [20]. Batini ir kt. nerado reikšmingų kognityvinių funkcijų skirtumų tarp grupių, suskirstytų pagal izoformas, tačiau į tyrimą buvo neįtraukti pacientai, turintys paveiktą Dp71 [34]. Banihani ir kt. nustatė, kad pacientų, kurių Dp140 buvo paveikta, BIQ siekė 75, o Dp427 grupėje – 82 [20]. Kinijoje atliktame tyrime DRD berniukų intelekto negalios paplitimas, lyginant grupę, kurioje paveikta Dp140 izoforma ir grupę, kurioje ji nepaveikta, buvo atitinkamai 38,1 % ir 9,1 % ( $P < 0,05$ ) [2]. Panašūs rezultatai stebėti Italijoje, ištyrus 70 DRD sergančių berniukų, didesnių intelekto sutrikimų rizika buvo didesnė pacientams, kuriems buvo paveikta Dp140 arba Dp71, palyginti su pacientais, kuriems buvo paveikta tik Dp427 (40 % ir 17 %, palyginti su 24 %), nors tai nebuvo statistiškai reikšminga. Taip pat autoriai iškėlė prielaidą, kad IQ pokyčiai gali būti susiję su elgesio ar dėmesio sutrikimais [10]. Wijekoon ir kt. rezultatais,

geresnės neverbalinio intelekto funkcijos buvo susijusios su nepažeistomis Dp116, Dp140 ir Dp71 distrofino izoformomis, o geresnės verbalinio intelekto (verbalinio supratingumo ir darbinės atminties) funkcijos buvo susijusios su nepažeistomis Dp116 ir Dp140 izoformomis [24]. Apibendrinant, dauguma tyrimų atskleidžia, kad intelekto negalia Diušeno raumenų distrofija sergantiems berniukams gali pasireikšti esant bet kurios distrofino izoformos trūkumui, tačiau didesnė kognityvinių sutrikimų rizika bei sunkesnė intelekto negalia siejama su distalinėmis mutacijomis, kai trūksta Dp140 ar Dp71 izoformų.

#### **4.3.2. Atminties sutrikimai**

Dažnai literatūroje intelekto koeficientas minimas kaip pagrindinis pažintinių gebėjimų rodiklis, tačiau jis nėra pakankamai jautrus – net ir normalų intelektą turintiems berniukams būdingi atminties sutrikimai [23,34]. Šią išvadą patvirtina Leaffer ir kt. atliktas tyrimas, kuriame nustatyta, kad verbalinės darbinės atminties deficitas pasireiškė ir DRD sergantiems pacientams, kurių intelektas buvo normalus [36]. Vienas dažniausiai literatūroje minimų kognityvinių sunkumų DRD sergančių pacientų populiacijoje yra žodinės atminties deficitas, pasireiškiantis sumažėjusiu gebėjimu atkurti girdėtą informaciją – skaitmenis, žodžius, sakinius ar pasakojimus [37]. Tai galima paaiškinti didele distrofino raiška hipokampe, kuris yra labai svarbus reguliuojant darbinės atminties funkciją [2]. Vertinant darbinę atmintį Wechsler-IV skale yra naudojami trys testai: skaitmenų intervalo (*angl. Digit Span*), raidžių ir skaičių sekos (*angl. Letter-Number Sequencing*) bei aritmetinis testas (*angl. Arithmetic*) [2,23]. Daugumoje tyrimų DRD sergantys vaikai prasčiau atlieka skaitmenų testą, kurio metu reikia iš karto prisiminti žodinę informaciją [38]. 2022 m. Sayed ir kt. palygino 5–16 metų amžiaus 50 DRD sergančių berniukų ir 50 sveikų vaikų kognityvines funkcijas ir nustatė, kad DRD sergančių berniukų verbalinio supratimo, žodyno ir skaitmenų intervalo testų rezultatai buvo statistiškai reikšmingai mažesni nei kontrolinės sveikų vaikų grupės, be to, pacientams prasčiau sekėsi atlikti užduotis, reikalaujančias atkreipti dėmesį į sudėtingą žodinę informaciją [8]. Tarp pacientų, turinčių intelekto sutrikimą, Zhang ir kt. nustatė, kad darbinės atminties indeksas, skaitmenų intervalo ir aritmetinio testo rezultatai buvo žemiausi [2]. Panašūs rezultatai gauti Banihani ir kt. tyrime, kuriame labiausiai paveikta DRD sergančių berniukų sritis buvo regimasis ir žodinis supratingumas [20]. Šie rezultatai rodo, kad pacientai patiria sunkumų manipuliuodami informacija [34]. 2020 m. Hellebrekers ir kt. įvertino 28 berniukus, sergančius DRD, du kartus, vidutiniškai 28,34 mėnesio intervalu, ir nustatė, kad pacientų informacijos apdorojimo greitis abiejų vertinimų metu buvo normalus, o verbalinės atminties vystymasis sustojo, ypač pacientams, kuriems paveiktos Dp427 ir Dp140 izoformos [37]. Tai atitinka D'Angelo ir kt. rezultatus, jie nustatė, kad pacientams su distalinėmis mutacijomis labiau sutrinka trumpalaikė verbalinė (žemi skaitmeninio intervalo, *angl. Digit Span*, rezultatai) ir darbinė atmintis (žemi paveikslėlių išdėstymo, *angl. Picture Arrangement*,

logine tvarka rezultatai), regimoji atmintis bei vizualinė – erdvinė organizacija, palyginti su proksimalinių mutacijų grupe, kas lemia didesnę mokymosi sutrikimų riziką [21]. Taigi, DRD berniukų gebėjimas suprasti sudėtingus klausimus, formuluoti atsakymus, gebėjimas įgyti, išlaikyti ir atkurti informaciją, verbalinė raiška ir darbinė atmintis yra silpnesni [8,26]. Verbalinės darbinės atminties deficitą galėtų lemti dėmesio sutrikimai. Dėmesys gali būti apibrėžiamas kaip nervų sistemos procesas, atrenkantis informaciją tolesniam apdorojimui, t.y. kontroliuoja informacijos patekimą į darbinę atmintį [38]. Manoma, kad šių kognityvinių funkcijų (dėmesio ir atminties) reguliavime dalyvauja tos pačios smegenų dalys: priekiniai kaktiniai akių laukai (*angl. frontal eye fields*), ventralinė premotorinė žievė (*angl. the ventral premotor cortex*), papildoma motorinė žievė (*angl. the supplementary motor cortex*), intraparietalinio vingio žievė (*angl. the intraparietal sulcus cortex*), gumburas ir smegenėlės [38]. Battini ir kt. duomenimis, vykdomosios funkcijos išlieka stabilios laikui bėgant arba net pagerėja [34]. Tai ypač būdinga jauniausiems berniukams ir gali būti brandos proceso arba galimo impulsyvumo sumažėjimo ir dėl to padidėjusio gebėjimo planuoti ir spręsti problemas rezultatas [34]. Su amžiumi geresnė pažinimo ir elgesio kontrolė, būdinga augimui, iš dalies galėjo padėti šiems vaikams išsiugdyti didesnius dėmesio gebėjimus [34]. Priešingai, De Moura ir kt. įvertino 10–16 metų DRD sergančius pacientus ir nustatė, kad valingas dėmesio sutelkimas mažėjo didėjant dalyvių amžiui, o automatinio dėmesio efektyvumas nebuvo susijęs su amžiumi [38]. Apibendrinant literatūros duomenis, Diušeno raumenų distrofija sergantys vaikai turi ne visuotinį intelekto deficitą, o specifinių pažinimo sutrikimų [8].

#### **4.3.3. Kalbos ir skaitymo sutrikimai**

Vienas iš ankstyvųjų kognityvinių funkcijų sutrikimo požymių yra kalbos vėlavimas [17]. Kalbos vėlavimas ir kalbos sunkumai tarp DRD pacientų yra labiau paplitę nei bendroje populiacijoje – nuo 1 iki 13 % atvejų [11]. Connolly ir kt. stebėjimo tyrime tiek kalbos supratimo, tiek ekspresyvos kalbos įgūdžiai buvo žemesni nei vidutiniai, nors išliko stabilūs po 6 ir po 12 mėnesių [39]. Kalbos įgūdžiai laikui bėgant išlieka stabilūs [34]. Sayed ir kt. skerspjūvio tyrime 5–16 m. DRD sergančių berniukų kalbos raida statistiškai reikšmingai skyrėsi nuo kontrolės grupių. Šiam tyrime kalbos raida buvo normali 92 % sveikų berniukų kontrolinėje grupėje, palyginti su 40 % DRD pacientų grupėje [8]. Thangarajh ir kt. nustatė, kad 39 % berniukų su distrofinopatijomis vėlavo kalbos raida, o vidutinis kalbos pradžios amžius buvo 28 mėnesiai (intervalas 7–66 mėnesiai) [40]. Panašias tendencijas atskleidė Darmahkasih ir kt. atliktas didesnės imties retrospektyvinis tyrimas – kalbos vėlavimas nustatytas 24,4 % iš 700 DRD sergančių pacientų [11]. 2018 m. Thangarajh ir kt. vertino 204 DRD sergančių berniukų tėvų arba globėjų užpildytus klausimynus ir taip pat rado, kad kalba vėlavo 33 % pacientų, o kalbos sutrikimai pasireiškė 14,5 % pacientų [41]. Statistiškai reikšmingai kalbos vėlavimas labiau būdingas vaikams, turintiems distalines mutacijas, o ne proksimalines [11].

DRD sergantys berniukai dažnai susiduria su skaitymo problemomis, nustatyta, kad 40 % turi skaitymo problemų [26,32]. Nyderlanduose atliktas tyrimas atskleidė, kad 5 iš 25 DRD sergančių pacientų turėjo sunkų skaitymo sutrikimą [15]. Fonologinio suvokimo ir (arba) apdorojimo trūkumai kartu su trumpalaikės žodinės atminties problemomis paaiškina skaitymo problemas [20]. Berniukų, sergančių DRD, populiacijoje stebimas didesnis disleksijos, diskalkulijos ir disgrafijos paplitimas [15]. D'Angelo ir kt. tyrime skaitymo sutrikimų paplitimas buvo panašus nepriklausomai nuo mutacijos vietos, tačiau skyrėsi jų sąsajos su kitomis kognityvinėmis funkcijomis. Vaikų su distaline mutacija grupėje stebėtas teigiamas ryšys tarp skaitymo tikslumo ir ilgalaikės atminties funkcijų, bei tarp skaitymo greičio ir gebėjimo logiškai dėlioti sekas [21]. Vaikų su proksimaline mutacija grupėje skaitymo greitis labiau buvo susijęs su fonologiniais ir regimosios atminties gebėjimais, o skaitymo tikslumas – su gramatikos suvokimu ir skaičiavimo įgūdžiais [21].

#### **4.3.4. Mokymosi sutrikimai**

Diušeno raumenų distrofija sergančiųjų akademinių pasiekimų rezultatai yra žemesni, nei tikimasi pagal jų pažintinių funkcijų lygį [20,26]. Ankstesnių tyrimų duomenimis, DRD sergančių berniukų akademinių testų rezultatai, kaip ir bendrasis IQ, yra vienu standartiniu nuokrypiu mažesni, nei bendros populiacijos [20]. Mokymosi problemos apima daugybę sutrikimų, kurie gali turėti įtakos žodinės ar nežodinės informacijos įgijimui, organizavimui, išsaugojimui, supratimui ar naudojimui [20]. Dauguma mokymosi sunkumų siejami su intelekto koeficiento skirtumais, išskyrus sintaksės supratimo sutrikimus ir regimojo dėmesio deficitą, kurie nepriklauso nuo intelekto [21]. Vaikų su distaline mutacija akademinių gebėjimų deficitas labiau susijęs su verbalinės ilgalaikės atminties sutrikimais, nepriklausomai nuo bendrų kalbos ar vizualinių gebėjimų [21]. Su DRD susijusios mokymosi ir elgesio problemos gali pasireikšti tiek pacientams, kurių pažinimo funkcijos sutrikusios, tiek pacientams, kurių intelekto koeficientas yra normalus arba aukštas [7,12]. Vicari ir kt. tyrime DRD pacientų grupėje pastebėtas sumažėjęs mokymosi lygis, net jei nebuvo intelekto sutrikimo [42]. Kanadoje retrospektyviai įvertinus 59 DRD pacientus, mokymosi sutrikimai buvo diagnozuoti 44 % (n = 26) [20]. Vokietijoje atliktame didesnės imties tyrime, kuriame dalyvavo 195 DRD pacientai, mokymosi sunkumų turėjo 26 % tiriamųjų [43]. 2018 m. Thangarajh ir kt. vertino 204 DRD sergančių berniukų tėvų arba globėjų užpildytus klausimynus ir nustatė, kad mokymosi sunkumai buvo būdingi 14 % pacientų [41].

#### **4.3.5. Dėmesio trūkumo ir hiperaktyvumo sutrikimas. Autizmas**

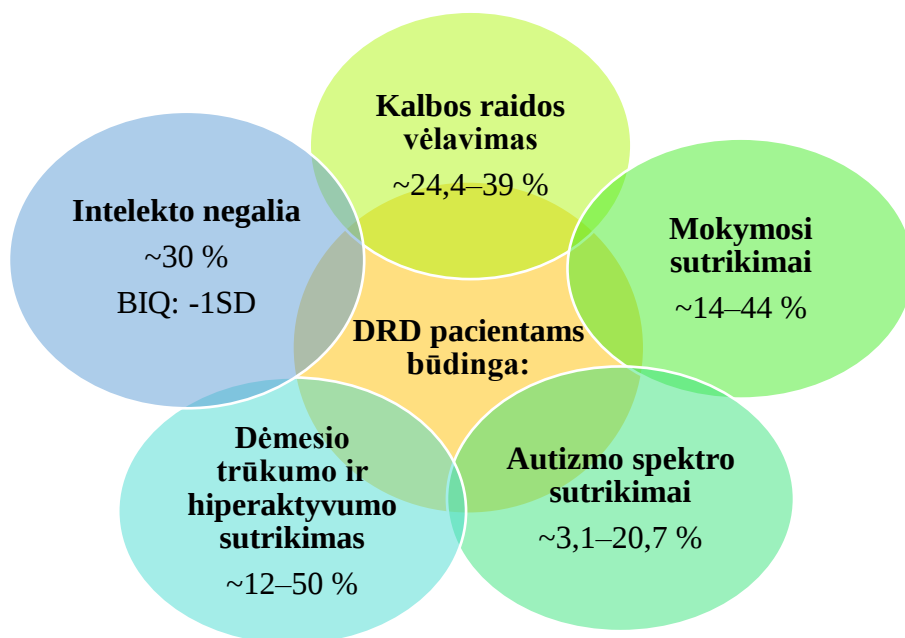
Ricotti ir kt. pasiūlė terminą „DRD neuropsichiatrinis sindromas“, apibūdinantį neuropsichiatrinių simptomų visumą, būdingą sergant Diušeno raumenų distrofija [44]. Lyginant šių simptomų sąsają su mutacijos gene vieta, nustatyta, kad dėmesio ir hiperaktyvumo sutrikimas rečiau pasireiškė pacientams, kurių mutacijos buvo prieš 30-ąją egzoną, o dažniau – esant mutacijai po 63-

ojo egzono [11]. Nors reikšmingų elgesio ir emocinių simptomų paplitimo skirtumų kiekviename genotipo pogrupyje nebuvo, mutacijos po 30 egzono didino neurologinų, elgesio ir emocinių sunkumų riziką [11]. Vis dėlto šiame dideliame retrospektyviniame tyrime daugiau nei ketvirtadaliui pacientų iš 700 įtrauktų nepasireiškė jokių neuropsichiatriinių simptomų, o 15 % pacientų, kurių mutacijos buvo po 63 egzono, neturėjo jokių sutrikimų [11]. Chieffo ir kt. rezultatai parodė, kad bendro IQ pokyčiai DRD sergantiems berniukams labiau sietini su elgesio ir dėmesio sutrikimais, nei su Dp140 ir Dp71 netekimu [10]. Pacientų, turinčių dėmesio sutrikimų ar elgesio sutrikimų, rezultatai dažniau buvo labiau kintantys [10]. Didesni nei 11 balų pokyčiai tarp pakartotinių vertinimų pastebėti 33 % berniukų, turinčių elgesio ar emocinių problemų ir 45 % berniukų, turinčių dėmesio sutrikimų [10]. Šiuos rezultatus galima paaiškinti tuo, kad elgesio ir dėmesio problemos ne visada susijusios su žemu IQ ar Dp140 ir 71 įtraukimu, todėl reiktų atkreipti dėmesį į šiuos aspektus [10].

Autizmo spektro, dėmesio trūkumo, hiperaktyvumo ir obsesinis kompulsinis sutrikimai DRD pacientams pasireiškia 4 kartus dažniau nei įprastai besivystantantiems vaikams [41], tuo tarpu bendroje vaikų populiacijoje autizmo spektro sutrikimai diagnozuojami 1 iš 36 (2,78%) [45]. Aktyvumo ir dėmesio sutrikimas (ADS) yra dažniausia su Diušeno raumenų distrofija susijusi gretutinė neurologinė liga [20]. 2018 m. Thangarajh ir kt. įvertino 204 DRD sergančių berniukų tėvų arba globėjų užpildytus klausimynus ir rado, kad dėmesio ir hiperaktyvumo sutrikimo paplitimas buvo 5 %, o autizmo spektro sutrikimo – 3 % [41]. Kitame tyrime, ištyrus 351 DRD sergančius pacientus, mokslininkai nustatė didesnę ADS paplitimą, jis siekė 11,7 % atvejų, tuo tarpu autizmo spektro sutrikimų dažnis buvo panašus – 3,1 % [15]. ADS siejamas su frontalinės smegenų skilties pakitimais, kurie DRD sergančių pacientų atveju atitinka dėmesio sutrikimus [15]. Banihani ir kt. tarp tirtų 59 DRD pacientų ADS diagnozė buvo patvirtinta 32,2 %, t. y. patikimai daugiau nei įprastiems mokyklinio amžiaus vaikams (8–10 %) [20]. DRD ir ADS sergančių berniukų intelekto koeficientas buvo panašus, o sergančių DRD ir autizmo spektro sutrikimais bendras IQ buvo aukštesnis, palyginti su berniukais, kuriems diagnozuota tik DRD [20]. Keliuose tyrimuose autizmo spektro sutrikimų (toliau – ASS) paplitimas Diušeno ir Bekerio raumenų distrofija sergantiems asmenims varijavo tarp 3,1–20,7% [20,44]. Literatūra rodo, kad ASD simptomai nėra reikšmingai susiję su specifinių distrofino izoformų mutacijomis [46]. Yra hipotezių, kad ASS neurobiologijoje svarbūs kai kurie baltymai, dalyvaujantys tose pačiose funkcijose kaip ir smegenų distrofinas, pavyzdžiui, neureksinas, kuris svarbus sinapsių organizacijos funkcijai [46]. Nors ir distrofino izoformos yra išreikštos smegenėlėse, limbinėje sistemoje bei vaidina svarbų vaidmenį glutaminerginėse sinapsėse, sinapsių brendime ir veikloje [47]. Literatūroje nurodoma, kad smegenėlės atsakingos ne tik už judesių koordinaciją, bet dalyvauja ir socialinio elgesio, emocijų bei savikontrolės mechanizmų reguliavime, t.y. sričių, kurios būna dažnai sutrikusios pacientams, sergantiems ASS ir ADS [47]. ASS

etiopatogenezėje svarbūs keli mechanizmai, pavyzdžiui, oksidacinis stresas, uždegiminiai ir imuniniai procesai, ląstelių migracija, sinaptogenezė, glutamato ir GABA pusiausvyra [46].

Apibendrinant, Diušeno raumenų distrofija sergantiems pacientams dažnai pasireiškia intelekto negalia, kalbos raidos vėlavimas, mokymosi sutrikimai, dėmesio trūkumo ir hiperaktyvumo sutrikimas, kiek rečiau – autizmo spektro sutrikimai (6 pav.). Šie sutrikimai dažnai persidengia.



**6 pav. Diušeno raumenų distrofija sergančių pacientų neuropsichiatriinių sutrikimų paplitimas.**

SD – standartinis nuokrypis, BIQ – bendro intelekto koeficientas.

## 5. REZULTATŲ APTARIMAS

Mūsų tyrime pirmieji ligos simptomai vaikams dažniausiai pasireiškė 2–5 metų amžiuje, tik vienam pacientui – 7 metų amžiuje, o genetinės diagnozės nustatymo vidurkis buvo 4,8 m. (intervalas 2–9 m.). Tai atitinka Vry ir kt. atlikto palyginimo tarp Europos šalių rezultatus. Šiame tyrime nustatyta, kad tarp 1062 DRD pacientų vidutinis laikas nuo pirmųjų simptomų iki diagnozės nustatymo buvo apie 15–20 mėnesių, o galutinė diagnozė nustatoma vidutiniškai 4,3 metų amžiaus [48]. Austrijoje ir Vokietijoje diagnozė nustatoma anksčiau – 3,7 m. ir 3,4 m. atitinkamai [33].

55,6 % mūsų pacientų nustatytos distrofino geno delecijos, 22,22 % – duplikacijos, 16,67 % – nonsens (taškinės) mutacijos ir vienam pacientui (5,56 %) nustatytas patogeninis DNR sekos pokytis DRD gene. Tai atitinka naujausios literatūros duomenis, didžiajai daliai pacientų nustatomos egzono delecijos (68,1–92%), antroje vietoje – duplikacijos (9,38–21,6%), rečiau – nonsens mutacijos [2,7,8,28].

Mūsų pacientų grupėje 27,8 % (5/18) visų arba 33 % mokyklinio amžiaus berniukų (5 iš 15 mokyklinio amžiaus berniukų) diagnozuotas protinis atsilikimas ( $IQ < 70$ ); dviems (11,1 %) – sunkus, dviems (11,1 %) – vidutinis ir vienam (5,6 %) – lengvas protinis atsilikimas. Protinio atsilikimo kiekis gali būti ir didesnis, nes 3 ikimokyklinio amžiaus pacientams jau nustatytas specifinis mišrus raidos sutrikimas, o IQ dar nevertintas, daliai jų mokykliniame amžiuje galimai bus nustatytas protinis atsilikimas, daliai – mokymosi sutrikimai. Literatūros duomenimis intelekto negalia, kai bendras IQ žemesnis nei 70, yra būdinga trečdaliui Diušeno raumenų distrofija sergančių pacientų [5,7,17,20], kas atitinka ir mūsų gautus rezultatus, nors yra tyrimų, kuriuose paplitimas nustatytas mažesnis: Vokietijoje tirti 195 DRD vaikai, 57 % pacientų pažintinė raida buvo normali, 26 % pacientų turėjo mokymosi sunkumų ( $IQ 70-85$ ), o 17 % – intelekto negalią ( $IQ < 70$ ) [43].

Mūsų tyrime vidutinis BIQ buvo apie 67. 2022 m. Weerkamp ir kt. metanalizėje išnagrinėję 1234 DRD pacientus nustatė, kad vidutinis BIQ balas siekė 84,8, t.y. vienu standartiniu nuokrypiu mažesnis už bendros populiacijos IQ vidurkį [49]. Kituose šaltiniuose DRD pacientų BIQ nustatytas nuo 80,6 iki 86,4 [2,7,21]. Mūsų nustatytas žemesnis vidutinis IQ, nei pateikiamas publikacijose, galimai susijęs su nedidele nagrinėtų pacientų imtimi, mutacijų ypatumais ar kitais nenustatytais faktoriais.

Mūsų tirtų pacientų verbalinio IQ vidurkis – 81, neverbalinio IQ – 85,  $VIQ < NIQ$ . Tai atitinka literatūros duomenis, rodančius, kad DRD sergančių pacientų verbaliniai įgūdžiai yra labiau pažeidžiami nei neverbaliniai [11,15,21,29], nors viename tyrime buvo gauti priešingi rezultatai [7].

Nėra visuotinių gairių, kada reiktų atlikti neuropsichologinį vertinimą, tačiau sutariama, kad jis būtinas diagnozės nustatymo metu ir vėliau kas 2–3 metus vertinant dinamiką [50]. Mūsų pacientams vertinimai DISC metodu buvo atliekami kas 5–31 mėn., vidutiniškai – kas 16,2 mėnesių, tai iš esmės atitinka literatūroje rekomenduojamą intervalą.

Tarp mūsų pacientų, kuriems nustatytas protinis atsilikimas, trims buvo nustatytos distalinės delecijos, vienam proksimalinio geno galo duplikacija ir vienam nonsens mutacija. Šie duomenys atitinka literatūroje pastebėtą tendenciją, kad intelekto negalia dažniau pasireiškia vaikams, kuriems nustatytos distalinio DRD geno galo mutacijos [2,7,11,17,20,26,47,51], o kognityvinės negalios rizika ir sunkumas yra susijęs su kaupiamuoju distalinių (Dp140 ir Dp71) DRD geno produktų praradimu [15,18,20]. Vis dėlto, kai kurie tyrimai parodė, kad intelekto sutrikimas ne visuomet tiesiogiai priklauso nuo mutacijos vietos gene – kai kuriems pacientams net ir esant paveiktoms Dp140, Dp71 izoformoms, intelektas gali būti normalus [21]. Keliuose tyrimuose nerasta reikšmingo intelekto koeficiento skirtumo tarp distalinės ir proksimalinės mutacijos grupių [34,35]. Mūsų tyrimo rezultatai atitinka šiuos nevienareikšmiškus literatūros duomenis. Nors trims iš penkių mūsų pacientų,

kuriems nustatytas protinis atsilikimas, buvo nustatytos distalinės mutacijos, kitiems dviems nustatyta proksimalinio geno galo duplikacija arba nonsens mutacija. Taip pat mūsų pacientams, kuriems nustatytos vienodos DRD geno mutacijos, nustatytos skirtingos kognityvinės problemos. Tai leidžia daryti išvadą, kad nėra patikimos koreliacijos tarp DRD genotipo ir kognityvinio fenotipo.

Mūsų DRD pacientų grupėje mokymosi sutrikimai buvo diagnozuoti 44,4 % visų arba 53,3 % mokyklinio amžiaus berniukų (8 iš 15 mokyklinio amžiaus berniukų). Mokymosi sutrikimų kiekis gali būti ir didesnis, nes 3 pacientai dar yra ikimokyklinio amžiaus ir jiems jau nustatytas specifinis mišrus raidos sutrikimas, taigi daliai jų mokykliniame amžiuje galimai bus nustatytas protinis atsilikimas, daliai – mokymosi sutrikimai. Literatūros duomenimis, mokymosi sutrikimų paplitimas DRD pacientų populiacijoje svyruoja tarp 26 ir 44 % [20,32,46,47]. Mūsų rezultatai atitinka ir net kiek viršija literatūroje randamus duomenis.

Mūsų tyrime dėmesio trūkumo–hiperaktyvumo sutrikimas nustatytas 16,7 % (3/18) pacientų. Literatūros duomenimis šio sutrikimo paplitimas tarp Diušeno raumenų distrofija sergančių berniukų svyruoja tarp 12 ir 50 % [20]. Literatūroje gana dažnai aptinkamas mokymosi sutrikimo ir dėmesio trūkumo–hiperaktyvumo sutrikimo derinys – iki 20–25 % [20], mūsų tyrime abi šios gretutinės diagnozės buvo nustatytos 2 (11,1 %) berniukams, tik vienam berniukui – izoliuotas dėmesio trūkumo – hiperaktyvumo sutrikimas.

Mūsų tyrime autizmo spektro sutrikimai diagnozuoti 2 iš 18 (11,1%) berniukų (vienam vaikui kartu su lengvu protiniu atsilikimu ir vienam su vidutiniu protiniu atsilikimu). Šis paplitimo dažnis patenka į literatūroje nurodomą intervalą – keliuose tyrimuose autizmo spektro sutrikimų paplitimas Diušeno ir Bekerio raumenų distrofija sergantiems asmenims varijavo tarp 3,1 ir 20,7% [20,44]. Palyginus su bendrąja populiacija, kurioje, JAV duomenimis, autizmo spektro sutrikimas 2020 metais buvo diagnozuotas 1 iš 36 (2,78%) [45], mūsų tyrime nustatytas dažnis yra beveik keturis kartus didesnis už populiacinį. Tai atitinka Thangarajh ir kt. tyrimo išvadas, kad autizmo spektro sutrikimai DRD pacientams pasireiškia 4 kartus dažniau nei įprastai besivystantiems vaikams [41].

Per pastaruosius kelerius metus vis daugiau tyrimų rodo, kad DRD sergančių vaikų ankstyvosios raidos vėlavimas yra dažnesnis nei įprastai besivystančių vaikų [52]. Literatūroje nurodoma, kad 36–67 % pacientų vėluoja kalbėjimo, sakinių sudarymo, dubens organų kontrolės, mokymosi arba skaitymo įgūdžių susiformavimas [52].

Mūsų tyrimo duomenys atitinka literatūrą – 44,4 % (8/18) pacientų buvo stebimas motorinės raidos vėlavimas nuo kūdikystės. 55,6 % (11/18) pacientai vaikščioti pradėjo laiku – vidutiniškai 15,33 mėnesių amžiaus. Šie rezultatai sutampa su van Dommelen ir kt. tyrimo duomenimis, kuriame vaikščiojimo pradžios vėlavimas buvo būdingas 42 % DRD pacientų [53]. Mūsų tyrimo rezultatai

parodė, kad pacientai, kurių motorinė raida vėlavo, savarankiškai vaikščioti pradėjo vidutiniškai 21,25 mėnesių amžiaus, tai yra vėliau nei nurodoma Norcia ir kt. tyrime – 16,35 mėnesių amžiaus [54], ir Sarrazin ir kt. tyrime – vidutinis vaikščiojimo pradžios amžius buvo 18,3 mėnesių [43].

Vertinant DISC metodu, 88,9 % (16/18) pacientų ikimokykliniame amžiuje buvo diagnozuoti specifiniai mišrūs raidos sutrikimai. Smulkiosios motorikos įgūdžių vidurkis – 58,96 %, o stambiosios motorikos įgūdžių vidurkis – 52,1 %. Šie rezultatai atitinka Lowes ir kt. išvadas. Autoriai įvertino 2 mėnesių – 6 metų amžiaus 90 DRD berniukų, jų motorikos gebėjimai vėlavo 94,5 % atvejų, pokyčiai buvo 1,6 standartinio nuokrypio žemiau vidurkio [55].

Literatūroje DRD sergančių berniukų kalbos vėlavimo paplitimas siekia 24,4–39 % [11,40,41]. Mūsų tyrime kalbos raidos sulėtėjimas buvo stebėtas gerokai dažniau nei literatūroje ir siekė 61% atvejų. Iš šių 11 pacientų – 5 pacientų kalbos pradžios laikas buvo vidutiniškai 39,6 mėnesiai (18–66 mėn.). Lyginant su Thangarajh ir kt. tyrimu, kuriame vidutinis 196 DRD pacientų kalbos pradžios amžius buvo 28 mėnesiai (intervalas 7–66 mėnesiai) [40], mūsų duomenys rodo dažnesnį kalbos raidos atsilikimą.

Vertinant DISC metodu, mūsų duomenys parodė, kad DRD sergantys berniukai dažnai turi kalbos raidos sutrikimų, o ekspresyvios kalbos įgūdžių sutrikimas išreikštas stipriau nei kalbos supratimo – kalbos supratimo vidurkis siekė 55,6 %, ekspresyvios kalbos – 43,4 %. Tai atitinka panašios imties Connolly ir kt. stebėjimo tyrimo rezultatus, kurie parodė, kad tirtų 24 DRD pacientų kalbos supratimo ir ekspresyvios kalbos įgūdžiai buvo žemesni nei vidutiniai [39].

Mūsų pacientų tiek girdimojo, tiek regimojo dėmesio ir atminties rezultatai buvo mažesni nei amžiaus norma visiems pacientams: 48,15 % ir 57,35 % atitinkamai. D'Angelo ir kt. tyrime žemesni regimosios atminties rezultatai buvo išskirtinai būdingi tik distalines mutacijas turintiems pacientams, o regimojo dėmesio trūkumai buvo būdingi abiem pogrupiams [21].

Diušeno raumenų distrofija sergantiems vaikams labai vėluoja adaptyvaus elgesio įgūdžiai [56]. Mūsų tyrime savarankiškumo įgūdžių vidurkis siekė 60,07 %, o socialinės adaptacijos vidurkis – 57,35 %, vertinant DISC metodu, t. y. rezultatai žemesni nei amžiaus norma. Tai papildė Connolly ir kt. rezultatus, kur įvertinus 24 DRD berniukus, nustatyta, kad visų adaptacinio elgesio subtestų rezultatai buvo žemesni nei kontrolinėje grupėje [39]. Panašias išvadas pateikia ir Cyrulnik ir kt. – jų tyrime visi adaptaciniai įgūdžiai buvo vienu standartiniu nuokrypiu mažesni nei kontrolinėje grupėje, o didžiausi skirtumai pastebėti bendravimo ir motorikos skalėse [56].

## DARBO PRIVALUMAI IR TRŪKUMAI

Didesnis dėmesys Diušeno raumenų distrofija sergančiųjų kognityvinėms funkcijoms mokslinėje literatūroje pastebimas tik per pastaruosius penkiolika metų. Šiame darbe buvo apžvelgtos naujausios literatūroje iškeltos hipotezės ir įžvalgos apie kognityvinių sutrikimų paplitimą, patogenezę bei komorbidiškumą.

Nagrinėta pacientų grupė nėra didelė, todėl nagrinėtų sutrikimų dažnis gali būti netikslus, bet rezultatai, rodantys, kad kognityviniai sutrikimai DRD sergantiesiems yra dažni, yra neabejotini.

Atvejų serijos analizė leidžia geriau suprasti Diušeno raumenų distrofija sergančiųjų pacientų kognityvinius ir neuropsichiatrinius sutrikimus bei raidos dėsninumus.

## IŠVADOS

1. Mūsų duomenys patvirtino, kad Diušeno raumenų distrofija sergantys berniukai dažnai turi kognityvinių sutrikimų, jiems būdingi ankstyvi motorikos ir kalbos raidos, autizmo spektro, dėmesio ir aktyvumo sutrikimai. 88,9 % (16/18) pacientų ikimokykliniame amžiuje buvo diagnozuoti mišrūs specifiniai raidos sutrikimai, mokykliniame amžiuje 33 % (5/15) berniukų diagnozuotas protinis atsilikimas ir 53,3 % (8/15) – mokymosi sutrikimai, taip pat 16,7 % (3/18) nustatytas dėmesio–hiperaktyvumo sutrikimas, 11,1 % (2/18) – autizmo spektro sutrikimai. 44,4 % pacientų vėlavo ankstyva motorikos raida, savarankiškai vaikščioti pradėjo vidutiniškai 21,3 mėn., 61 % (11/18) pacientų stebėtas kalbos raidos sutrikimas.
2. Literatūros duomenimis, protinis atsilikimas yra būdingas trečdaliui Diušeno raumenų distrofija sergančių pacientų, o pacientų intelekto koeficiento vidurkis yra 1 – 1,5 standartinio nuokrypio mažesnis nei populiacijos vidurkis, mokymosi sutrikimai pasireiškia 26–44 % pacientų, kalbos raidos vėlavimas 24,4–39% pacientų, dėmesio hiperaktyvumo sutrikimas 12–50 %, autizmo spektro sutrikimai 3,1–20,7 %.
3. Mūsų tyrtyje grupėje nustatytas žemesnis bendras IQ ir dažnesni mokymosi sutrikimai nei aprašyta literatūroje, tai gali būti susiję su nedidele nagrinėtų pacientų imtimi, mutacijų ypatumais ar kitais nenustatytais faktoriais.
4. Tyrimo rezultatai skatina sveikatos priežiūros specialistus skirti didesnę dėmesį DRD sergančių pacientų raidos vertinimui, stebėsenai ir intervencijų taikymui.

## LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Duan D, Goemans N, Takeda S, Mercuri E, Aartsma-Rus A. Duchenne muscular dystrophy. *Nat Rev Dis Primer*. 2021 m. vasario 18 d.;7(1):1–19.
2. Zhang X fang, Luo Y yuan, Jiang L, Hong S qi. Clinical study on cognitive impairment in Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord*. 2023 m. liepos 1 d.;33(7):596–604.
3. Crisafulli S, Sultana J, Fontana A, Salvo F, Messina S, Trifirò G. Global epidemiology of Duchenne muscular dystrophy: an updated systematic review and meta-analysis. *Orphanet J Rare Dis*. 2020 m. birželio 5 d.;15(1):141.
4. Osorio A, Cantillo J, Salas A, Garrido M, Vélchez J. Consensus on the diagnosis, treatment and follow-up of patients with Duchenne muscular dystrophy. *Neurol Engl Ed*. 2018 m. balandžio 1 d.;34.
5. De Stefano ME, Ferretti V, Mozzetta C. Synaptic alterations as a neurodevelopmental trait of Duchenne muscular dystrophy. *Neurobiol Dis*. 2022 m. birželio 15 d.;168:105718.
6. Bukauskaite D, Grimutiene U. Duchenne muscular dystrophy: Literature review. 2021 m.;9(2).
7. Iskandar K, Triono A, Sunartini, Dwianingsih EK, Indraswari BW, Kirana IR, Ivana G, Sutomo R, Patria SY, Herini ES, Gunadi. Dp71 and intellectual disability in Indonesian patients with Duchenne muscular dystrophy. *PLOS ONE*. 2022 m. spalio 31 d.;17(10):e0276640.
8. Sayed MM, Fahmy NA, El Habiby MMM, Elsayed NSE, El Bukhari SMK, Naguib RM. Cognitive and neurobehavioral patterns in a sample of Egyptian patients genetically diagnosed with Duchenne muscular dystrophy. *Middle East Curr Psychiatry*. 2022 m. spalio 6 d.;29(1):76.
9. Hoskens J, Paulussen S, Goemans N, Feys H, De Waele L, Klingels K. Early motor, cognitive, language, behavioural and social emotional development in infants and young boys with Duchenne Muscular Dystrophy- A systematic review. *Eur J Paediatr Neurol*. 2024 m. rugsėjo;52:29–51.
10. Chieffo DPR, Moriconi F, Pane M, Lucibello S, Ferraroli E, Norcia G, Ricci M, Capasso A, Cicala G, Buchignani B, Coratti G, Cutrona C, Pelizzari M, Brogna C, Hendriksen JGM, Muntoni F, Mercuri E. A Longitudinal Follow-Up Study of Intellectual Function in Duchenne Muscular Dystrophy over Age: Is It Really Stable? *J Clin Med*. 2023 m. sausio 4 d.;12(2):403.
11. Darmahkasih AJ, Rybalsky I, Tian C, Shellenbarger KC, Horn PS, Lambert JT, Wong BL. Neurodevelopmental, behavioral, and emotional symptoms common in Duchenne muscular dystrophy. *Muscle Nerve*. 2020 m. balandžio;61(4):466–74.
12. Doorenweerd N. Combining genetics, neuropsychology and neuroimaging to improve understanding of brain involvement in Duchenne muscular dystrophy - a narrative review. *Neuromuscul Disord*. 2020 m. birželio 1 d.;30(6):437–42.
13. McDonald AJ, Mott DD. Functional neuroanatomy of amygdalohippocampal interconnections and their role in learning and memory. *J Neurosci Res*. 2017 m. kovo;95(3):797–820.
14. Doorenweerd N, Straathof CS, Dumas EM, Spitali P, Ginjaar IB, Wokke BH, Schrans DG, van den Bergen JC, van Zwet EW, Webb A, van Buchem MA, Verschuuren JJ, Hendriksen JG, Niks EH, Kan HE. Reduced cerebral gray matter and altered white matter in boys with Duchenne muscular dystrophy. *Ann Neurol*. 2014 m. rugsėjo;76(3):403–11.

15. Anand A, Tyagi R, Mohanty M, Goyal M, Silva KRDD, Wijekoon N. Dystrophin induced cognitive impairment: mechanisms, models and therapeutic strategies. *Ann Neurosci*. 2015 m. balandžio;22(2):108–18.
16. Cheng B, Xu H, Zhou H, Guo Y, Roberts N, Li N, Hu X, Chen X, Xu K, Lan Y, Ma X, Cai X, Guo Y. Connectomic disturbances in Duchenne muscular dystrophy with mild cognitive impairment. *Cereb Cortex*. 2023 m. birželio 1 d.;33(11):6785–91.
17. Tony AA, Abdelrashid S, Ahmed HS, Khodair MR. Cognition trajectory in Duchenne muscular dystrophy. *Egypt J Neurol Psychiatry Neurosurg*. 2024 m. liepos 3 d.;60(1):80.
18. Naidoo M, Anthony K. Dystrophin Dp71 and the Neuropathophysiology of Duchenne Muscular Dystrophy. *Mol Neurobiol*. 2020 m. kovo;57(3):1748–67.
19. Tetorou K, Aghaeipour A, Singh S, Morgan JE, Muntoni F. The role of dystrophin isoforms and interactors in the brain. *Brain*. 2024 m. gruodžio 2 d.;awae384.
20. Banihani R, Smile S, Yoon G, Dupuis A, Mosleh M, Snider A, McAdam L. Cognitive and Neurobehavioral Profile in Boys With Duchenne Muscular Dystrophy. *J Child Neurol*. 2015 m. spalio;30(11):1472–82.
21. D'Angelo MG, Lorusso ML, Civati F, Comi GP, Magri F, Del Bo R, Guglieri M, Molteni M, Turconi AC, Bresolin N. Neurocognitive profiles in Duchenne muscular dystrophy and gene mutation site. *Pediatr Neurol*. 2011 m. lapkričio;45(5):292–9.
22. Belmaati Cherkaoui M, Vacca O, Isabelle C, Boulay AC, Boulogne C, Gillet C, Barnier JV, Rendon A, Cohen-Salmon M, Vaillend C. Dp71 contribution to the molecular scaffold anchoring aquaporine-4 channels in brain macroglial cells. *Glia*. 2021 m. balandžio;69(4):954–70.
23. Thangarajh M, Elfring GL, Trifillis P. Longitudinal Evaluation of Working Memory in Duchenne Muscular Dystrophy. *J Clin Med*. 2020 m. rugsėjo 11 d.;9(9):2940.
24. Wijekoon N, Gonawala L, Ratnayake P, Dissanayaka P, Gunarathne I, Amaratunga D, Liyanage R, Senanayaka S, Wijesekara S, Gunasekara HH, Vanarsa K, Castillo J, Hathout Y, Dalal A, Steinbusch HWM, Hoffman E, Mohan C, de Silva KRD. Integrated genomic, proteomic and cognitive assessment in Duchenne Muscular Dystrophy suggest astrocyte centric pathology. *Heliyon*. 2023 m. rugpjūčio;9(8):e18530.
25. Díaz-Castro B, Robel S, Mishra A. Astrocyte Endfeet in Brain Function and Pathology: Open Questions. *Annu Rev Neurosci*. 2023 m. liepos 10 d.;46(Volume 46, 2023):101–21.
26. Tyagi R, Podder V, Arvind H, Mohanty M, Anand A. The Role of Dystrophin Gene Mutations in Neuropsychological Domains of Dmd Boys: A Longitudinal Study. *Ann Neurosci*. 2019 m. liepos;26(3–4):42–9.
27. Bladen CL, Salgado D, Monges S, Foncuberta ME, Kekou K, Kosma K, Dawkins H, Lamont L, Roy AJ, Chamova T, Guergueltcheva V, Chan S, Korngut L, Campbell C, Dai Y, Wang J, Barišić N, Brabec P, Lahdetie J, Walter MC, Schreiber-Katz O, Karcagi V, Garami M, Viswanathan V, Bayat F, Buccella F, Kimura E, Koeks Z, van den Bergen JC, Rodrigues M, Roxburgh R, Lusakowska A, Kostera-Pruszyk A, Zimowski J, Santos R, Neagu E, Artemieva S, Rasic VM, Vojinovic D, Posada M, Bloetzer C, Jeannet PY, Joncourt F, Díaz-Manera J, Gallardo E, Karaduman AA, Topaloğlu H, El Sherif R, Stringer A, Shatillo AV, Martin AS,

- Peay HL, Bellgard MI, Kirschner J, Flanigan KM, Straub V, Bushby K, Verschuuren J, Aartsma-Rus A, Bérout C, Lochmüller H. The TREAT-NMD DMD Global Database: Analysis of More than 7,000 Duchenne Muscular Dystrophy Mutations. *Hum Mutat.* 2015 m. balandžio;36(4):395–402.
28. Viggiano E, Picillo E, Passamano L, Onore ME, Piluso G, Scutifero M, Torella A, Nigro V, Politano L. Spectrum of Genetic Variants in the Dystrophin Gene: A Single Centre Retrospective Analysis of 750 Duchenne and Becker Patients from Southern Italy. *Genes.* 2023 m. sausio 14 d.;14(1):214.
  29. Taylor PJ, Betts GA, Maroulis S, Gilissen C, Pedersen RL, Mowat DR, Johnston HM, Buckley MF. Dystrophin gene mutation location and the risk of cognitive impairment in Duchenne muscular dystrophy. *PloS One.* 2010 m. sausio 20 d.;5(1):e8803.
  30. Ruggieri S, Viggiano L, Annese T, Rubolino C, Gerbino A, De Zio R, Corsi P, Tamma R, Ribatti D, Errede M, Operto F, Margari L, Resta N, Di Tommaso S, Rosati J, Trojano M, Nico B. DP71 and SERCA2 alteration in human neurons of a Duchenne muscular dystrophy patient. *Stem Cell Res Ther.* 2019 m. sausio 15 d.;10(1):29.
  31. Koo J, Park S, Sung SE, Lee J, Kim DS, Lee J, Lee JR, Kim NS, Lee DY. Altered Gene Expression Profiles in Neural Stem Cells Derived from Duchenne Muscular Dystrophy Patients with Intellectual Disability. *Exp Neurobiol.* 2021 m. rugpjūčio 31 d.;30(4):263–74.
  32. Mohamadian M, Rastegar M, Pasamanesh N, Ghadiri A, Ghandil P, Naseri M. Clinical and Molecular Spectrum of Muscular Dystrophies (MDs) with Intellectual Disability (ID): a Comprehensive Overview. *J Mol Neurosci.* 2022 m. sausio 1 d.;72(1):9–23.
  33. Hiebeler M, Thiele S, Reilich P, Bernert G, Walter MC. Time to diagnosis of Duchenne muscular dystrophy in Austria and Germany. *Sci Rep.* 2023 m. sausio 5 d.;13(1):179.
  34. Battini R, Lenzi S, Lucibello S, Chieffo D, Moriconi F, Cristofani P, Bulgheroni S, Cumbo F, Pane M, Baranello G, Alfieri P, Astrea G, Cioni G, Vicari S, Mercuri E. Longitudinal data of neuropsychological profile in a cohort of Duchenne muscular dystrophy boys without cognitive impairment. *Neuromuscul Disord.* 2021 m. balandžio;31(4):319–27.
  35. D'Alessandro R, Ragusa N, Vacchetti M, Rolle E, Rossi F, Brusa C, Davico C, Vitiello B, Mongini T, Ricci FS. Assessing Cognitive Function in Neuromuscular Diseases: A Pilot Study in a Sample of Children and Adolescents. *J Clin Med.* 2021 m. spalio 18 d.;10(20):4777.
  36. Leaffer EB, Fee RJ, Hinton VJ. Digit Span Performance in Children with Dystrophinopathy: A Verbal Span or Working Memory Contribution? *J Int Neuropsychol Soc.* 2016 m. rugpjūčio;22(7):777–84.
  37. Hellebrekers DMJ, Doorenweerd N, Sweere DJJ, van Kuijk SMJ, Aartsma-Rus AM, Klinkenberg S, Vles JSH, Hendriksen JGM. Longitudinal follow-up of verbal span and processing speed in Duchenne muscular dystrophy. *Eur J Paediatr Neurol.* 2020 m. kovo;25:120–6.
  38. de Moura MCDS, Do Valle LER, Resende MBD, Pinto KO. Visuospatial attention disturbance in Duchenne muscular dystrophy. *Dev Med Child Neurol.* 2010 m. vasario;52(2):e10-15.
  39. Connolly AM, Florence JM, Cradock MM, Eagle M, Flanigan KM, McDonald CM, Karachunski PI, Darras BT, Bushby K, Malkus EC, Golumbek PT, Zaidman CM, Miller JP,

- Mendell JR. One Year Outcome of Boys With Duchenne Muscular Dystrophy Using the Bayley-III Scales of Infant and Toddler Development. *Pediatr Neurol*. 2014 m. birželio;50(6):557–63.
40. Thangarajh M, Hendriksen J, McDermott MP, Martens W, Hart KA, Griggs RC, for The Muscle Study Group and TREAT-NMD. Relationships between DMD mutations and neurodevelopment in dystrophinopathy. *Neurology*. 2019 m. spalio 22 d.;93(17):e1597–604.
  41. Thangarajh M, Spurney CF, Gordish-Dressman H, Clemens PR, Hoffman EP, McDonald CM, Henricson EK, CINRG Investigators. Neurodevelopmental Needs in Young Boys with Duchenne Muscular Dystrophy (DMD): Observations from the Cooperative International Neuromuscular Research Group (CINRG) DMD Natural History Study (DNHS). *PLoS Curr*. 2018 m. spalio 17 d.;10:ecurrents.md.4cdeb6970e54034db2bc3dfa54b4d987.
  42. Vicari S, Piccini G, Mercuri E, Battini R, Chieffo D, Bulgheroni S, Pecini C, Lucibello S, Lenzi S, Moriconi F, Pane M, D'Amico A, Astrea G, Baranello G, Riva D, Cioni G, Alfieri P. Implicit learning deficit in children with Duchenne muscular dystrophy: Evidence for a cerebellar cognitive impairment? *PLoS ONE*. 2018 m. sausio 16 d.;13(1):e0191164.
  43. Sarrazin E, Hagen M von der, Schara U, von Au K, Kaindl AM. Growth and psychomotor development of patients with Duchenne muscular dystrophy. *Eur J Paediatr Neurol*. 2014 m. sausio;18(1):38–44.
  44. Ricotti V, Mandy WPL, Scoto M, Pane M, Deconinck N, Messina S, Mercuri E, Skuse DH, Muntoni F. Neurodevelopmental, emotional, and behavioural problems in Duchenne muscular dystrophy in relation to underlying dystrophin gene mutations. *Dev Med Child Neurol*. 2016 m. sausio;58(1):77–84.
  45. Maenner MJ, Warren Z, Williams AR, Amoakohene E, Bakian AV, Bilder DA, Durkin MS, Fitzgerald RT, Furnier SM, Hughes MM, Ladd-Acosta CM, McArthur D, Pas ET, Salinas A, Vehorn A, Williams S, Esler A, Grzybowski A, Hall-Lande J, Nguyen RHN, Pierce K, Zahorodny W, Hudson A, Hallas L, Mancilla KC, Patrick M, Shenouda J, Sidwell K, DiRienzo M, Gutierrez J, Spivey MH, Lopez M, Pettygrove S, Schwenk YD, Washington A, Shaw KA. Prevalence and Characteristics of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years — Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2020. *MMWR Surveill Summ*. 2023 m. kovo 24 d.;72(2):1–14.
  46. Simone M, Margari L, Pompamea F, De Giacomo A, Gabellone A, Marzulli L, Palumbi R. Autism Spectrum Disorder and Duchenne Muscular Dystrophy: A Clinical Case on the Potential Role of the Dystrophin in Autism Neurobiology. *J Clin Med*. 2021 m. rugsėjo 24 d.;10(19):4370.
  47. Colombo P, Nobile M, Tesei A, Civati F, Gandossini S, Mani E, Molteni M, Bresolin N, D'Angelo G. Assessing mental health in boys with Duchenne muscular dystrophy: Emotional, behavioural and neurodevelopmental profile in an Italian clinical sample. *Eur J Paediatr Neurol*. 2017 m. liepos;21(4):639–47.
  48. Vry J, Gramsch K, Rodger S, Thompson R, Steffensen BF, Rahbek J, Doerken S, Tassoni A, Beytía M de LA, Guergueltcheva V, Chamova T, Tournev I, Kostera-Pruszczyk A, Kaminska A, Lusakowska A, Mrazova L, Pavlovska L, Strenkova J, Vondráček P, Garami M, Karcagi V, Herczegfalvi Á, Bushby K, Lochmüller H, Kirschner J. European Cross-Sectional Survey of Current Care Practices for Duchenne Muscular Dystrophy Reveals Regional and Age-Dependent Differences. *J Neuromuscul Dis*. 2016 m. lapkričio 29 d.;3(4):517–27.

49. Weerkamp PMM, Mol EM, Sweere DJJ, Schrans DGM, Vermeulen RJ, Klinkenberg S, Hurks PPM, Hendriksen JGM. Wechsler Scale Intelligence Testing in Males with Dystrophinopathies: A Review and Meta-Analysis. *Brain Sci.* 2022 m. lapkričio 14 d.;12(11):1544.
50. Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM, Apkon SD, Blackwell A, Brumbaugh D, Case LE, Clemens PR, Hadjiyannakis S, Pandya S, Street N, Tomezsko J, Wagner KR, Ward LM, Weber DR. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and neuromuscular, rehabilitation, endocrine, and gastrointestinal and nutritional management. *Lancet Neurol.* 2018 m. kovo;17(3):251–67.
51. Thangarajh M, Kaat AJ, Bibat G, Mansour J, Summerton K, Gioia A, Berger C, Hardy KK, Wagner KR. The NIH Toolbox for cognitive surveillance in Duchenne muscular dystrophy. *Ann Clin Transl Neurol.* 2019 m. rugpjūčio 31 d.;6(9):1696–706.
52. Mercuri E, Pane M, Cicala G, Brogna C, Ciafaloni E. Detecting early signs in Duchenne muscular dystrophy: comprehensive review and diagnostic implications. *Front Pediatr.* 2023 m. lapkričio 10 d.;11:1276144.
53. van Dommelen P, van Dijk O, de Wilde JA, Verkerk PH. Early developmental milestones in Duchenne muscular dystrophy. *Dev Med Child Neurol.* 2020 m. spalio;62(10):1198–204.
54. Norcia G, Lucibello S, Coratti G, Onesimo R, Pede E, Ferrantini G, Brogna C, Cicala G, Carnicella S, Forcina N, Fanelli L, Pane M, Mercuri E. Early Gross Motor Milestones in Duchenne Muscular Dystrophy. *J Neuromuscul Dis.* 2021 m. liepos 30 d.;8(4):453–6.
55. Lowes LP, Reash NF, Iammarino MA, Connolly AM, Pietruszewski L, Smith MA, Peng J, Steiner CL, Tsao CY, Waldrop MA, Flanigan KM, Chagat S, Meyer AP, Mendell JR, Alfano LN. Gross motor delays in infants and young boys with Duchenne muscular dystrophy. *J Neuromuscul Dis.* 2024 m. lapkričio;11(6):1260–7.
56. Cyrulnik SE, Fee RJ, Batchelder A, Kiefel J, Goldstein E, Hinton VJ. Cognitive and adaptive deficits in young children with Duchenne muscular dystrophy (DMD). *J Int Neuropsychol Soc.* 2008 m. rugsėjo;14(5):853–61.



VIEŠOJI ĮSTAIGA  
VILNIAUS UNIVERSITETO LIGONINĖ  
SANTAROS KLINIKOS

Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto  
Dekanui prof. D. Jatužiui  
[mf@mf.vu.lt](mailto:mf@mf.vu.lt)

2025-04-08 Nr. SR-1304  
Į 2025-03-04 Nr. GR-2161

[viktorija.urbanovic@mf.stud.vu.lt](mailto:viktorija.urbanovic@mf.stud.vu.lt)

*DĖL MOKSLINIO TYRIMO*

VšĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikos sutinka, kad Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto VI kurso studentė **Viktorija Urbanovič** rengdama mokslinį darbą „Diušeno raumenų distrofija sergančiųjų kognityvinės funkcijos“ atliktų nuasmenintą medicinos duomenų rinkinio analizę. Už studentei teikiamų duomenų apimtį ir konfidencialumo užtikrinimą atsakinga darbo vadovė J. Grikinienė.

Konfidencialios informacijos naudojimas turi būti užtikrintas. Tyrimo rezultatai skelbiami tik apibendrinti.

Direktorė valdymui

Jolita Jakutienė

Mingailė Skardžiūtė [mingaile.skardziute@santa.lt](mailto:mingaile.skardziute@santa.lt)