https://doi.org/10.15388/vu.thesis.990
https://orcid.org/0009-0006-2313-4599

VILNIAUS UNIVERSITETAS

Vera Taluntienė

Sergančiųjų išsėtine skleroze kognityvinių funkcijų sąsajos su neurofilamentų lengvosios grandinės koncentracija ir negalia

DAKTARO DISERTACIJA

Medicinos ir sveikatos mokslai,
medicina (M 001)

VILNIUS 2026

Disertacija rengta 2020–2025 metais Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Klinikinės medicinos instituto Neurologijos ir neurochirurgijos klinikoje. Mokslinį tyrimą rėmė Lietuvos neurologų asociacija.

Mokslinis vadovas – prof. dr. Gintaras Ferdinandas Kaubrys (Vilniaus universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina, M 001).

Gynimo taryba:
Pirmininkė – prof. dr. Janina Tutkuvienė (Vilniaus universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina, M 001).
Nariai:
prof. dr. Katrin Gross-Paju (Talino technikos universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina, M 001),
prof. dr. Dalius Jatužis (Vilniaus universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina, M 001),
doc. dr. Rytis Masiliūnas (Vilniaus universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina, M 001),
prof. dr. Antanas Vaitkus (Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina, M 001).

Disertacija ginama viešame Gynimo tarybos posėdyje 2026 m. spalio 1 d. 12.00 val. Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų konferencijų salėje. Adresas: Santariškių g. 2, LT-08661 Vilnius, Lietuva

https://doi.org/10.15388/vu.thesis.990
https://orcid.org/0009-0006-2313-4599

VILNIUS UNIVERSITY

Vera Taluntienė

Associations Between Cognitive Function, Neurofilament Light Chain Concentrations, and Disability in Patients with Multiple Sclerosis

DOCTORAL DISSERTATION

Medical and Health Sciences,
Medicine (M 001)

VILNIUS 2026

The dissertation was prepared between 2020 and 2026 at the Clinic of Neurology and Neurosurgery, Institute of Clinical Medicine, Faculty of Medicine, Vilnius University.
The research was supported by the Lithuanian Neurologists' Association.

Academic Supervisor –
Prof. Dr. Gintaras Ferdinandas Kaubrys (Vilnius University, Medical and Health Sciences, Medicine, M 001).

This Doctoral Dissertation will be Defended in a Public Meeting of the Dissertation Defence Panel:

Chairman – Prof. Dr. Janina Tutkuvienė (Vilnius University, Medical and Health Sciences, Medicine, M 001).
Members:
Prof. Dr. Katrin Gross-Paju (Tallinn University of Technology, Medical and Health Sciences, Medicine, M 001),
Prof. Dr. Dalius Jatužis (Vilnius University, Medical and Health Sciences, Medicine, M 001),
Assoc. Prof. Dr. Rytis Masiliūnas (Vilnius University, Medical and Health Sciences, Medicine, M 001),
Prof. Dr. Antanas Vaitkus (Lithuanian University of Health Sciences, Medical and Health Sciences, Medicine, M 001).

The dissertation shall be defended at a public meeting of the Dissertation Defence Panel at 12:00 on 1st October 2026 in the Conference Hall of Vilnius University Hospital Santaros Klinikos, Vilnius, Lithuania.
Address: Santariškių str. 2, LT-08661 Vilnius, Lithuania

TURINYS

SANTRUMPOS 8

1. ĮVADAS 12

1.1. Temos aktualumas ir naujumas 12
1.2. Darbo tikslas 13
1.3. Darbo uždaviniai 13
1.4. Ginamieji teiginiai 14

2. LITERATŪROS APŽVALGA 15

2.1. IS epidemiologija ir rizikos veiksniai 15
2.2. IS simptomai 15
2.3. IS klasifikacija 16
2.4. IS diagnostikos kriterijai 18
2.5. Diagnostiniai tyrimai 20
2.5.1. MRT 20
2.5.2. Optinė koherentinė tomografija 21
2.5.3. Sukeltieji potencialai 21
2.5.4. Smegenų skysčio tyrimai 22
2.6. IS gydymas 22
2.7. Kognityvinių funkcijų sutrikimai sergant IS 24
2.7.1. KF sutrikimų epidemiologija sergant IS 24
2.7.2. KF poveikis darbingumui ir gyvenimo kokybei 25
2.7.3. KF sutrikimo profilis sergant IS 26
2.7.3.1. Informacijos apdorojimo greitis 26
2.7.3.2. Atmintis 27
2.7.3.3. Dėmesys 28
2.7.3.4. Regos ir erdviniai gebėjimai 29
2.7.3.5. Vykdomosios funkcijos 29
2.7.3.6. Kalba 30
2.7.4. KF sutrikimų priežastys 31
2.7.4.1. KF sutrikimų neuroanatominis pagrindas ir sąsajos su vaizdinimo tyrimų duomenimis 31
2.7.4.2. Gretutinių susirgimų ir kitų antrinių veiksnių įtaka KF sutrikimams 32
2.7.4.3. KF sutrikimai ir kognityvinis rezervas 33
2.7.5. KF vertinimas 34
2.7.6. Negalios vertinimas 37

2.7.6.1. Ėjimas ... 37
2.7.6.2. Smulkioji rankų motorika ... 38
2.8. Neurofilamentai ... 38
2.8.1. Neurofilamentų sandara ir funkcijos ... 38
2.8.2. NF neurologinių ligų kontekste ... 40
2.8.2.1. NF ir ūminiai CNS pažeidimai ... 40
2.8.2.2. NFL ir ŽIV ... 42
2.8.2.3. NFL ir neurodegeneraciniai susirgimai ... 43
2.8.2.4. NFL ir neurodegeneracinės demencijos ... 45
2.8.2.5. NFL ir IS ... 46
2.8.3. NF laboratorinė diagnostika ir ypatumai ... 48

3. TYRIMO METODIKA IR TIRIAMIEJI ... 52

3.1. Mokslinio tyrimo dizainas ir apimtis ... 52
3.2. Tiriamieji ... 52
3.3. Bioetikos leidimas ... 54
3.4. Pažintinių funkcijų vertinimas ... 55
3.4.1. SDMT ... 55
3.4.2. CVLT ... 57
3.4.3. BVMT ... 58
3.5. Negalios ir kiekybinių motorinių rodiklių vertinimas ... 60
3.6. NFL laboratoriniai tyrimai ... 60
3.7. Statistinė analizė ... 60

4. REZULTATAI ... 62

4.1. Pirmoji tyrimo dalis: skerspjūvio tyrimas ... 62
4.1.1. Tiriamosios imties charakteristikos ... 62
4.1.3. Kognityvinių sutrikimų dažnis ... 67
4.1.4. Skerspjūvio tyrimo regresinė analizė ... 69
4.1.4.1. Veiksniai, turintys įtakos BICAMS testų rezultatams ... 69
4.1.4.2. Veiksniai, prognozuojantys tiriamojo patekimą į kognityviškai sutrikusią grupę ... 73
4.2. Antroji tyrimo dalis: perspektyvusis tyrimas ... 77
4.2.1. Perspektyviojo tyrimo imties charakteristikos ... 77
4.2.2. Kognityvinių sutrikimų dažnis stebėjimo kohortoje ... 80
4.2.3. Pakartotiniai matavimai ir jų ryšiai su demografiniais, motoriniais rodikliais ir NFL koncentracija ... 81
4.2.4. BICAMS testų dinamika ir grupių palyginimas ... 83
4.2.5. Veiksniai, prognozuojantys BICAMS testų rezultatų blogėjimą 88

5. REZULTATŲ APTARIMAS ... 93

IŠVADOS 104
PRAKTINĖS REKOMENDACIJOS IR PASIŪLYMAI 105
LITERATŪROS SĄRAŠAS 106
PRIEDAI 133
DISERTACIJOS SANTRAUKA ANGLŲ KALBA 147
TRUMPOS ŽINIOS APIE DISERTANTĘ 189
PADĖKA 191
PUBLIKACIJŲ SĄRAŠAS 192

SANTRUMPOS

Aβ	–	beta amiloidas
ADC	–	tariamasis difuzijos koeficientas (angl. *Apparent Diffusion Coefficient*)
AEV	–	aukšto efektyvumo vaistai
AL	–	Alzheimerio liga
ALSFRS-R	–	peržiūrėta šoninės amiotrofinės sklerozės funkcinio vertinimo skalė (angl. *the Revised Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale*)
APIS	–	antrinė progresuojanti išsėtinė sklerozė
APS	–	atipiniai parkinsoniniai sindromai
BICAMS	–	Tarptautinis trumpasis kognityvinis išsėtinės sklerozės vertinimas (angl. *Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis*)
BKS	–	bendrasis kognityvinis sutrikimas
BRBNT	–	Trumpasis atkartojamas neuropsichologinių testų rinkinys (angl. *Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests*)
BVMT-R	–	Peržiūrėtas trumpasis regimosios erdvinės atminties testas (angl. *Brief Visuospatial Memory Test-Revised*)
CADASIL	–	cerebrinė autosominė dominantinė arteriopatija su poūmiais infarktais ir leukoencefalopatija (angl. *Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subacute Infarcts and Leukoencephalopathy*)
CJD	–	Kroicfeldo ir Jakobo liga (angl. *Creutzfeldt-Jakob disease*)
CNS	–	centrinė nervų sistema
COWAT	–	Kontroliuojamas žodinių asociacijų testas (angl. *Controlled Oral Word Association Test*)
CSCT	–	Kompiuterizuotas kognityvinio greičio testas (angl. *Computerized Speed Cognitive Test*)
C-SDMT	–	Kompiuterizuotas simbolių ir skaičių modalumo testas
CVLT-II	–	Kalifornijos žodžių išmokimo testo II leidimas (angl. *California Verbal Learning Test II ed.*)

D-KEFS	–	Deliso ir Kaplan vykdomosios funkcinės sistemos rūšiavimo testas (angl. *Delis-Kaplan Executive Function System Sorting Test*)
DLB	–	Lewy kūnelių demencija (angl. *Dementia with Lewy bodies*)
DWI	–	difuzijos svertinis vaizdinimas (angl. *Diffusion-Weighted Imaging*)
EBV	–	Epsteino ir Barro virusas (angl. *Epstein-Barr virus*)
ECL/ECLIA	–	elektrochemiliuminescencijos technologija (angl. *electrochemiluminescence immunoassay*)
EDSS	–	Išplėstinė negalios vertinimo skalė (angl. *Expanded Disability Status Scale*)
ELISA	–	enziminė imunoadsorbcija (angl. *Enzyme-linked Immunosorbent Assay*)
FLAIR	–	skysčių slopinimo inversijos atkūrimas (angl. *Fluid-Attenuated Inversion Recovery*)
FTD	–	frontotemporalinė demencija
Gd+	–	gadolinio kontrasto kaupimas
GFAP	–	glialinis fibrilinis rūgštinis baltymas (angl. *Glial Fibrillary Acidic Protein*)
GSI	–	galvos smegenų infarktas
HAD	–	demencija, asocijuota su žmogaus imunodeficito virusu (angl. *Human immunodeficiency virus-associated dementia*)
HL	–	Hantingtono liga
IAG	–	informacijos apdorojimo greitis
IASF	–	informuoto asmens sutikimo forma
IgG	–	imunoglobulinas G
IKP	–	interkvartilinis plotis
IS	–	išsėtinė sklerozė
JLO	–	Teisingos linijos orientacijos testas (angl. *Judgment of Line Orientation Test*)
kDa	–	kilodaltonai
KF	–	kognityvinės funkcijos
KG	–	kontrolinė grupė
KIS	–	kliniškai izoliuotas sindromas

KMI	–	kūno masės indeksas
LEM gydymas	–	ligos eigą modifikuojantis gydymas
LKS	–	lengvas kognityvinis sindromas
MACFIMS	–	Minimalus IS kognityvinių funkcijų vertinimas (angl. *Minimal Assessment of Cognitive Function in MS*)
MMSE	–	Mini protinės būklės vertinimas (angl. *Mini-Mental State Examination*)
MOCA	–	Monrealio kognityvinis vertinimas (angl. *Montreal Cognitive Assessment*)
MRC skalė	–	Medicinos tyrimų tarybos (angl. *Medical Research Council*) skalė
MRT	–	magnetinio rezonanso tomografija
MSA	–	multisisteminė atrofija
MSFC	–	IS funkcinis sudėtinis vertinimas (angl. *The Multiple Sclerosis Functional Composite Measure*)
MSOAC	–	išsėtinės sklerozės išeičių vertinimo konsorciumas (angl. *Multiple Sclerosis Outcomes Assessment Consortium)*
NEDA	–	ligos aktyvumo požymių nebuvimas (angl. *No Evidence of Disease Activity*)
		ng/ml – nanogramai mililitre
NF	–	neurofilamentai
NFL	–	neurofilamentų lengvoji grandinė
NHPT	–	Devynių skylučių testas (angl. *9-Hole Peg Test*)
NIHSS	–	Nacionalinių sveikatos institutų insulto skalė (angl. *National Institutes of Health Stroke Scale*)
NMDAR	–	N-metil-D-aspartato receptorius
Nrf2	–	branduolio veiksnys (eritroidinės kilmės 2) (angl. *nuclear factor (erythroid-derived 2)-like*)
OKT	–	optinė koherentinė tomografija
PASAT	–	Diktuojamasis žodinis skaičių sudėties testas (angl. *Paced Auditory Serial Addition Test*)
pg/ml	–	pikogramai mililitre
PI	–	pasikliautinieji intervalai
PIRA	–	nuo paūmėjimų nepriklausantis progresavimas (angl. *progression independent of relapse activity*)

PL	–	Parkinsono liga
PNS	–	periferinė nervų sistema
PPIS	–	pirminė progresuojanti išsėtinė sklerozė
PSIP	–	praeinantis smegenų išemijos priepuolis
PST	–	Informacijos apdorojimo greičio testas (angl. *Processing Speed Test*)
PT	–	platforminės terapijos
RIS	–	radiologiškai izoliuotas sindromas
RPIS	–	recidyvuojanti progresuojanti išsėtinė sklerozė
RRIS	–	recidyvuojanti remituojanti išsėtinė sklerozė
SDMT	–	simbolių ir skaičių modalumo testas (angl. *Symbol Digit Modalities Test*)
SDS	–	natrio dodecilsulfatas (angl. *sodium dodecyl sulfate*)
Simoa	–	vienos molekulės analizės metodas (angl. *Single Molecule Assay*)
SN	–	standartinis nuokrypis
SOD1	–	superoksido dismutazė 1
SRT	–	Selektyvaus priminimo testas (angl. *Selective Reminding Test*)
SS	–	smegenų skystis
SWI	–	jautrumo svertinis vaizdinimas (angl. *Susceptibility-Weighted Imaging*)
ŠAS	–	šoninė amiotrofinė sklerozė
T25FWT	–	25 pėdų ėjimo testas (angl. *Timed 25-Foot Walking Test*)
UHDRS-TMS	–	unifikuotos Hantingtono ligos vertinimo skalės bendras motorinis įvertis (angl. *Unified Huntington's Disease Rating Scale Total Motor Score*)
UV spinduliai	–	ultravioletiniai spinduliai
ŽIV	–	žmogaus imunodeficito virusas

1. ĮVADAS

1.1. Temos aktualumas ir naujumas

Išsėtinė sklerozė (IS) – tai lėtinė demielinizuojanti centrinės nervų sistemos (CNS) liga, dažniausiai pasireiškianti jauname amžiuje. Viena iš dažniausių ligos eigų yra recidyvuojanti remituojanti išsėtinė sklerozė (RRIS), kai simptomai pasireiškia paūmėjimų metu ir atsistato arba sumažėja esant remisijai. Mažesnei daliai pacientų liga pasireiškia vėlesniame amžiuje ir sukelia progresuojančių simptomų, nesant aiškių paūmėjimų ir atsistatymų. IS simptomai gali būti labai skirtingi, nes ši liga pažeidžia įvairias CNS dalis. Daugelis pacientų, sergančių IS, šiais laikais gydomi ligos eigą modifikuojančiais (LEM) vaistais.

Klasikiniais IS simptomais laikomi regos, motorikos, jutimų, koordinacijos ir dubens organų funkcijos sutrikimai, tačiau labai dažnai pažeidžiamos ir kognityvinės (pažintinės) funkcijos (KF). Mokslinėje literatūroje KF sutrikimų dažnis nurodomas net iki 75 proc. visų pacientų [1], tačiau klinikinėje praktikoje šios funkcijos iki šiol ne visada įvertinamos. Viena iš priežasčių – laiko ir kognityvinio testavimo patirties stoka klinikiniame darbe.

Pacientų, sergančių IS, fizinei negaliai vertinti visuotinai naudojama Išplėstinė negalios vertinimo skalė (angl. *Expanded Disability Status Scale*, EDSS). Paciento judėjimas joje vertinamas pagal nueinamą atstumą ir naudojamas pagalbines priemones, o rankų funkcija – pagal neurologinės apžiūros metu nustatomą jėgą, koordinaciją ir jutimo sutrikimus. Standartinė neurologinė apžiūra vertinant pacientų motorines funkcijas apima galūnių jėgos pagal MRC (angl. *Medical Research Council*) skalę, sausgyslinių refleksų ir tonuso, lternuojančių judesių ir koordinacijos kokybinį įvertinimą. Vis dėlto toks vertinimas priklauso nuo vertintojo patirties ir stokoja atkartojamumo. Objektyvūs ir lengvai atkartojami kiekybiniai motorinės būklės vertinimo testai, tokie kaip 25 pėdų ėjimo testas (angl. *the Timed 25-Foot Walk Test*, T25FWT) ar Devynių skylučių testas (angl. *the Nine-Hole Peg Test*, NHPT), klinikinėje praktikoje naudojami nepakankamai.

Pažintines funkcijas EDSS tik suskirsto į lengvą, vidutinį ar ryškų mąstymo pablogėjimą arba demenciją ir nediferencijuoja skirtingų kognityvinių funkcijų sričių. Šiuo metu IS pažintinėms funkcijoms vertinti dažniausiai naudojamas Tarptautinis trumpasis kognityvinis išsėtinės sklerozės vertinimas (angl. *Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis,* BICAMS) [2], kurį sudaro informacijos apdorojimo greičio (IAG), regimosios bei kalbinės atminties ir išmokimo testai. Galiausiai, net ir įvertinus KF, kol

kas trūksta aiškių gairių, kaip galima šias funkcijas pagerinti ir kokią įtaką jos turės tolesnei gydymo taktikai.

Neurofilamentai (NF) yra neuronų aksonų struktūriniai baltymai, kurių randama likvore ir kraujyje, vykstant aksonų degeneracijai. Pagal molekulinį svorį NF skirstomi į subvienetus, iš kurių gausiausiai randama NF lengvųjų grandinių (NFL). Būtent šis subvienetas tiriamas daugiausia, iš dalies todėl, kad jis mažiausias ir tirpiausias [3]. NFL randama sveikų žmonių likvore ir kraujyje, o dėl smegenų atrofijos, susijusios su amžiumi, išmatuojami kiekiai su amžiumi didėja. Vis dėlto daug didesnės NFL koncentracijos aptinkamos pacientų, sergančių įvairiomis neurologinėmis ligomis, organizmo skysčiuose. NFL koncentracijos padidėjimas koreliuoja su aksonų irimo mastu, todėl didžiausias padidėjimas būdingas tokioms ligoms kaip šoninė amiotrofinė sklerozė (ŠAS), frontotemporalinė demencija (FTD), žmogaus imunodeficito viruso (ŽIV) encefalopatija ir kt. [4].

Žinoma, kad pacientų, sergančių IS, NFL koncentracija reikšmingai didesnė negu sveikų asmenų [5], o sergančiųjų pirmine progresuojančia IS (PPIS) – didesnė negu sergančiųjų RRIS. NFL koncentracija padidėja paūmėjimo metu [6] ir ligai progresuojant, bet gali sumažėti paskyrus LEM gydymą [7]. Manoma, kad ateityje NFL gali būti naudojama kaip IS progresavimo ir gydymo efektyvumo biožymuo.

NFL sąsajos su KF pastaruoju metu intensyviai tiriamos, tačiau vienareikšmių atsakymų mokslinėje literatūroje nepateikiama. Vienose studijose nerandama ryšio tarp NFL koncentracijos ir kognityvinio pacientų profilio, kitos nurodo galimą vertę prognozuojant KF pablogėjimą ateityje [8, 9]. Lietuvoje NFL matavimas dar neįdiegtas į klinikinę praktiką, todėl nėra publikuotų duomenų apie sergančiųjų IS NFL koncentraciją ir jos galimą sąryšį su KF būkle.

1.2. Darbo tikslas

Įvertinti pacientų, kuriems naujai diagnozuota IS, kognityvines funkcijas ir jų sąsajas su NFL koncentracija smegenų skystyje (SS) ir serume bei kiekybiniais motoriniais rodikliais.

1.3. Darbo uždaviniai

1. Ištirti NFL koncentraciją pacientų, kuriems naujai diagnozuota IS, SS ir kraujo serume ir palyginti jų serumo NFL koncentraciją su sveikų tiriamųjų serumo NFL koncentracija.

2. Palyginti pacientų, kuriems naujai diagnozuota IS, ir sveikų tiriamųjų KF bei kiekybinius motorinius rodiklius.
3. Išanalizuoti asmenų, sergančių IS, NFL koncentracijos ir kiekybinių motorinių rodiklių ryšį su KF diagnozės nustatymo metu.
4. Įvertinti, kaip asmenų, sergančių IS, NFL koncentracija ir kiekybiniai motoriniai rodikliai diagnozės nustatymo metu prognozuoja KF pokyčius per 12 mėn.
5. Nustatyti asmenų, sergančių IS, KF dinamiką ir išanalizuoti ryšį su NFL koncentracijos dinamika kraujo serume per 12 mėn. bei kiekybinių motorinių rodiklių kitimu per tą patį laikotarpį.
6. Nustatyti asmenų, sergančių IS, demografinius ir klinikinius veiksnius, turinčius įtakos pažintinių funkcijų kitimui.

1.4. Ginamieji teiginiai

1. Pacientų, kuriems naujai diagnozuota IS, serumo NFL koncentracija yra didesnė negu sveikų tiriamųjų.
2. Pacientų, kuriems naujai diagnozuota IS, KF ir kiekybiniai motoriniai rodikliai yra blogesni negu sveikų tiriamųjų.
3. Didesnė pradinė NFL koncentracija kartu su blogesniais kiekybiniais motoriniais rodikliais yra susijusi su KF sutrikimu diagnozės nustatymo metu.
4. Didesnė pradinė NFL koncentracija kartu su prastesniais kiekybiniais motoriniais rodikliais diagnozės nustatymo metu yra susijusi su KF sutrikimu po 12 mėn.
5. NFL koncentracija po 12 mėn. yra susijusi su KF sutrikimu po 12 mėn. ir KF blogėjimu per 12 mėn.
6. KF sutrikimui diagnozės nustatymo metu įtaką daro asmenų, sergančių IS, amžius, lytis ir išsilavinimas, o KF sutrikimui po 12 mėn. – ir LEM gydymas.

2. LITERATŪROS APŽVALGA

2.1. IS epidemiologija ir rizikos veiksniai

Išsėtinė sklerozė (IS) yra lėtinė demielinizuojanti liga, dažniausiai pasireiškianti 20–40 m. asmenims. Jos patogenezės pagrindu laikoma imuninė CNS ataka. Ūminio imuninio uždegimo metu vyksta mielino ir jį gaminančių oligodendrocitų pažeidimas. Jame dalyvauja autoreaktyvūs T limfocitai, B limfocitai, gaminantys antikūnus prieš mieliną, makrofagai, vyksta mikroglijos ir komplemento kaskados aktyvacija, išskiriami uždegiminiai citokinai. Pažeidžiama pilkoji ir baltoji medžiaga. Pažeidimo vietose dėl astroglijos reakcijos susiformuoja glialinis randas, dar vadinamas *IS demielinizuojančia plokštele* arba *židiniu*. Procesui tęsiantis ilgą laiką, uždegiminis aktyvumas CNS mažėja, tačiau dėl mielino pažeidimo vyksta spartesnė aksonų degeneracija. Ilgalaikė to pasekmė yra greitesnė galvos ir nugaros smegenų atrofija ir progresuojanti negalia [10].

RRIS dažniausiai susergama sulaukus 20–40 m., PPIS – daugiau negu 40 m. IS paplitimas skiriasi priklausomai nuo geografinės platumos: Europoje siekia 142,8 sergančiųjų 100 000 gyventojų, o Rytų Azijoje – 4,8 atvejų 100 000 gyventojų. Pasaulio mastu ligos paplitimas – 43,59 atvejo 100 000 gyventojų. Vertinama, kad pasaulyje IS serga apie 2,8 mln. žmonių ir šios ligos dažnis auga. Sergamumas IS yra apie 2,1 atvejo 100 000 gyventojų per metus. IS daugiau negu du kartus dažniau serga moterys [11, 12].

Manoma, kad IS pasireiškia tam tikriems aplinkos veiksniams veikiant asmenis, turinčius genetinį polinkį. Žinoma daugiau negu 200 genetinių variantų, galinčių didinti tikimybę susirgti IS. Vienas iš geriausiai žinomų – HLA-DRB1 geno alelinis variantas *HLA-DRB1*15:01*, kuris riziką susirgti šia liga europiečių kilmės gyventojams didina daugiau negu tris kartus [13].

Žinomiausi aplinkos veiksniai, galintys didinti riziką susirgti IS, yra Epsteino ir Barro viruso (EBV) infekcija, ypač paauglystėje, vitamino D ir (arba) ultravioletinių (UV) saulės spindulių stoka, aktyvus ir pasyvus rūkymas bei nutukimas jauname amžiuje [14]. Vitamino D arba UV spindulių stoka siejama su didesniu IS paplitimu aukštesnėse geografinėse platumose.

2.2. IS simptomai

Demielinizuojančių plokštelių dažniausiai randama specifinėse IS būdingose vietose: periventrikuliariai (palei galvos smegenų skilvelius), jukstakortikaliai (prie žievės) arba žievėje, po smegenėlių padangte esančiame kamiene ir

smegenėlėse, nugaros smegenyse ir regos nervuose. Atitinkamai klasikinių IS simptomų kyla iš tipinėse vietose esančių plokštelių.

Viena iš būdingiausių IS išraiškų yra retrobulbarinis neuritas, pasireiškiantis akies skausmu, sumažėjusiu regos aštrumu iki aklumo, pablogėjusiu spalviniu matymu ir reliatyviu aferentiniu vyzdžio defektu. Spinaliniai židiniai, priklausomai nuo lygio, gali sukelti abiejų kojų arba kojų ir rankų dalinį ar visišką centrinį paralyžių kartu su tonuso padidėjimu, paviršinių bei giliųjų jutimų ir dubens organų funkcijos sutrikimus. Plokštelės smegenėlėse sukelia ipsilateralinę hemiataksiją, nistagmą, adiadochokinezę. Kamieniniai židiniai dažnai sukelia daugialypę simptomatiką dėl tankiai išsidėsčiusių nervinių struktūrų. Tai įvairūs akių judesių sutrikimai (dvejinimasis, internuklearinė oftalmoplegija), galvinių nervų pažeidimai (antrinė trišakio nervo neuralgija ar neuropatija, veidinio nervo paralyžius), bulbarinė simptomatika, kryžminiai sindromai. Supratentoriniai židiniai dažniausiai sukelia priešingos kūno pusės nusilpimą, jutimo sutrikimų, akipločio defektų.

Nežidininiai IS būdingi simptomai: nuovargis, kognityviniai sutrikimai. Pacientai, sergantys IS, dėl savo ligos dažnai patiria miego sutrikimų, gretutinių psichikos sutrikimų – depresiją, padidėjusį nerimą.

2.3. IS klasifikacija

1996 m. paskelbta pirmoji IS eigų klasifikacija, skirta klinikinėje praktikoje ir klinikiniuose tyrimuose vartojamiems terminams suvienodinti. Klasifikacija paremta klinikine simptomatika. Ligos eiga skirstoma į keturis variantus: RRIS, PPIS (pirminę progresuojančią eigą), APIS (antrinę progresuojančią IS) ir RPIS (recidyvuojančią progresuojančią IS) [15]. Šioms eigoms apibūdinti vartojami svarbūs terminai – *paūmėjimas* ir *remisija*.

Paūmėjimu laikomi nauji arba paūmėję seni neurologiniai simptomai, užtrukę daugiau negu 24 val., nesukelti infekcijos ar kito sutrikimo. Kliniškai paūmėjimas patvirtinamas, jei paciento simptomus ir nusiskundimus lydi objektyvus neurologinės būklės pablogėjimas, palyginti su prieš tai buvusia stabilia neurologine būkle, vertinant EDSS balais [16]. Paūmėjimai ligos pradžioje dažniausiai praeina be liekamųjų reiškinių, tačiau ilgainiui po daugumos atakų lieka neurologinis deficitas, kuris palaipsniui kaupiasi, sukeldamas neurologinę negalią [17]. Patologinis paūmėjimų substratas yra uždegimo apimtos sritys CNS, kuriose vyrauja perivaskuliniai limfocitiniai infiltratai, sukeliantys mielino, o vėliau – aksonų pažeidimą [18]. Dažnai, bet ne visada, paūmėjimus lydi nauji demielinizuojantys židiniai, matomi magnetinio rezonanso tomografijoje (MRT). Jeigu naujas židinys atsiranda nesant klinikinių simptomų, kartais tai vadinama *subklinikiniu paūmėjimu* [19]. Vieni iš

paūmėjimus galimai provokuojančių veiksnių yra infekcijos, stresas ir nėštumo sukelti hormoniniai pokyčiai [20]. Nėštumo metu paūmėjimų rizika šiek tiek sumažėja dėl didesnio imunotolerantiškumo, tačiau didėja iš karto po gimdymo ir lieka aukštesnė apie metus [21].

Remisija yra ne trumpesnis kaip 1 mėn. laikotarpis, kai paūmėjimo metu atsiradę neurologiniai simptomai išnyksta arba grįžta į ankstesnį lygį. Patologiniu lygmeniu remisija siejama su daline remielinizacija, kuri aktyviausia ankstyvosiose IS stadijose, vyraujant uždegiminiam aktyvumui [18].

Apie 85 proc. pacientų suserga RRIS, kuri pasireiškia paūmėjimais (dar vadinamais *recidyvais* ar *atakomis*) ir remisijų laikotarpiais [20]. Dauguma negydomų pacientų, sergančių RRIS, ilgainiui pereina į APIS eigą, kai aiškius paūmėjimus pakeičia vyraujantis ligos progresavimas. Dažniausiai ši eiga nustatoma retrospektyviai ir neretai pavėluotai, nes tarp RRIS pabaigos ir APIS pradžios nėra aiškios ribos, o pereinama palaipsniui. Vidutiniškai APIS nustatoma praėjus 19 m. nuo RRIS diagnozės [22]. Patofiziologiškai APIS metu nustatomas mažesnis, „rusenantis“ (angl. *smouldering*) uždegimas, apribotas CNS, esant nepažeistam hematoencefaliniam barjerui; vyrauja aksonų degeneracija ir atrofijos progresavimas. Manoma, kad „rusenantis“ uždegimas skatina buvusių židinių didėjimą ir difuzinį normaliai atrodančios baltosios medžiagos pažeidimą, o šie procesai sukelia nuo paūmėjimų nepriklausantį ligos progresavimą (angl. *progression independent of relapse activity*, PIRA) [23]. Taip pat smegenų dangaluose randama uždegiminių limfoidinių, į folikulus panašių struktūrų, kuriose gausu B limfocitų ir plazminių ląstelių, galimai sukeliančių didesnį žievinį pažeidimą [24]. Kliniškai APIS eiga nevienalytė, nes gali pasireikšti tiek nedideliu būklės pablogėjimu, tiek santykinio stabilumo laikotarpiu, tačiau ilgalaikėje perspektyvoje vyrauja palaipsnis būklės blogėjimas [20] ir dažniau nustatomas KF sutrikimas.

PPIS eiga pasireiškia maždaug 15 proc. sergančiųjų ir dažniausiai prasideda vyresniame amžiuje negu RRIS eiga. PPIS apibrėžiama kaip nuolatinis negalios progresavimas, nesant pradinės recidyvuojančios remituojančios fazės. Kliniškai eiga primena APIS ir taip pat gali būti nevienalytė, su nedideliais pablogėjimais ir sąlyginio stabilumo epizodais. Manoma, kad PPIS recidyvuojančią remituojančią fazę atstoja kliniškai „nebylūs“ demielinizuojantys židiniai CNS [20, 25].

Gerėjant vaizdinimo galimybėms, daugėjant žinių apie IS patologiją ir galimus biožymenis, 2012 m. IS klasifikacija buvo peržiūrėta. Į klasifikaciją įtrauktos dvi naujos charakteristikos: ligos aktyvumas ir progresavimas. Taip pat atsirado du nauji nozologiniai vienetai: radiologiškai izoliuotas sindromas (RIS) ir kliniškai izoliuotas sindromas (KIS) [26]. Pirmojoje klasifikacijoje aprašyta recidyvuojanti progresuojanti eiga dabar priskiriama PPIS.

Ligos aktyvumą įrodo nauji klinikiniai paūmėjimai, atsirandantys nauji ar didėjantys MRT T2 režime matomi hiperintensiniai židiniai arba kontrastą kaupiantys židiniai T1 režime. Ligos progresavimą nusako per tam tikrą laiką vykstantis negalios didėjimas, nesant paūmėjimų [26]. Šios dvi charakteristikos naudojamos individualaus paciento ligos eigai tiksliau apibūdinti: aktyvi ar neaktyvi, stabili ar progresuojanti RRIS, APIS ar PPIS [20].

RIS pirmą kartą aprašytas 2009 m. ir apibūdina atvejus, kai MRT tyrime matyti vaizdas, būdingas demielinizacijai, tačiau nėra jokių klinikinių IS simptomų [27]. Žinoma, kad RIS turintiems asmenims IS būdingų simptomų pasireiškimo tikimybė yra apie 30 proc. per 5 m. [20]. Rizika didesnė jaunesniems žmonėms, vyrams ir asmenims, kuriems pirmajame MRT tyrime randama kaupiančių kontrastą [27] arba nugaros smegenų židinių [25].

KIS yra pirmasis simptominis demielinizacijos epizodas, atitinkantis IS paūmėjimą, tačiau ne visiškai atitinkantis IS kriterijus. Dauguma pacientų, kuriems nustatytas KIS, turi būdingų pokyčių MRT ir net iki 80 proc. tokių atvejų per 20 m. išsivysto IS [20].

2.4. IS diagnostikos kriterijai

IS neturi patognominių simptomų ir nėra vieno specifinio diagnostinio tyrimo, leidžiančio užtikrintai nustatyti šią ligą, todėl diagnozė nustatoma remiantis diagnostiniais kriterijais. Pirmieji kriterijai publikuoti dar 1965 m. Remtasi simptomatika ir neurologine paciento apžiūra [28]. 1983 m. pateikti Poserio kriterijai įtraukė ir papildomus tyrimus, tokius kaip regos sukeltieji potencialai ir smegenų skysčio analizė.

Šiuolaikinė diagnostika prasidėjo 2001 m., kai publikuoti originalūs McDonaldo kriterijai, į kuriuos įtraukti MRT tyrimų radiniai [29]. Šie kriterijai atnaujinti keturis kartus: 2005, 2010, 2017 ir 2024 m. [30–33]. Lietuvoje, remiantis galiojančiu Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro įsakymu, reglamentuojančiu IS gydymo tvarką, kol kas taikytini 2017 m. atnaujinti kriterijai [34].

2017 m. McDonaldo kriterijų atnaujinimo, kaip ir senesnių jų variantų, esmė yra įrodyti ligos „išplitimą laike ir erdvėje“, t. y. akcentuoti, kad liga yra ne monofazinė, o lėtinė, turinti aktyvumo ar progresavimo požymių, ir kad simptomų kyla ne iš vienos CNS vietos. Pabrėžiama, jog kriterijai taikomi būdingo amžiaus pacientams, kuriems pasireiškė tipinis KIS, ir nenaudojami kaip diferencinės diagnostikos priemonė. Jei pacientui pasireiškia netipiniai IS simptomai ar yra kitų nebūdingų požymių, McDonaldo kriterijai neturėtų būti taikomi.

Kriterijai paremti paciento išsakomų simptomų objektyviu pagrindimu klinikiniais ar paraklinikiniais tyrimais – neurologinės apžiūros metu nustatoma židinine simptomatika, MRT, optinės koherentinės tomografijos ir neurofiziologinių tyrimų (regos, somatosensorinių ar vestibulinių sukeltųjų potencialų) metu nustatomais pokyčiais.

Jeigu pacientas yra patyręs du ar daugiau tipinių paūmėjimų (arba yra aiškiai dokumentuoti įrodymai apie anamnezėje buvusį paūmėjimą) ir klinikiniai ar paraklinikiniai tyrimai pagrindžia abu epizodus, nustatoma išsėtinės sklerozės diagnozė. Teoriškai šis punktas leidžia nustatyti IS net nesant galimybės atlikti MRT, tačiau kriterijuose aktyviai skatinama galvos smegenų MRT atlikti visiems, kuriems įtariama IS.

Jeigu pacientas yra patyręs du ar daugiau paūmėjimų, bet objektyvūs duomenys pagrindžia tik vieną iš jų, pacientui reikalingi papildomi „išplitimo erdvėje“ įrodymai (papildoma ataka, kurios simptomai rodo kitos CNS srities pažeidimą, arba MRT nustatyti demielinizuojantys židiniai kitose tipinėse srityse).

Jeigu pacientui įvyksta vienas paūmėjimas, t. y. KIS, tačiau objektyviais būdais įrodomi dviejų ar daugiau sričių pažeidimai, reikalingas papildomas „išplitimo laike“ kriterijus (papildoma ataka, MRT požymiai arba oligoklonių juostų radimas smegenų skystyje (intratekalinė IgG sintezė)).

Jeigu pacientui pasireiškė KIS ir turima objektyvių duomenų tik šiam paūmėjimui pagrįsti, papildomai reikia įrodyti tiek „išplitimą laike“, tiek „erdvėje“.

MRT tyrimas gali patvirtinti išplitimą erdvėje, jei randami tipiniai IS demielinizuojantys židiniai bent dviejose iš keturių tipinių CNS sričių: periventrikuliariai (palei smegenų skilvelius), infratentorialiai (smegenėlėse ar kamiene), jukstakortikaliai ar kortikaliai (prie žievės ar žievėje) ir nugaros smegenyse. 2017 m. atnaujintuose kriterijuose regos nervų židiniai neskaičiuoti dėl galimo diagnostinių kriterijų specifiškumo sumažėjimo.

MRT tyrimas gali patvirtinti išplitimą laike, jei vienu metu randama aktyvių (kaupiančių gadolinio kontrastą, Gd+) ir neaktyvių židinių arba jeigu vėlesni tyrimai parodo didėjančius arba daugėjančius T2 hiperintensinius židinius [32].

PPIS nustatoma pacientams, kuriems retrospektyviai ar perspektyviai per vienus metus nustatomas negalios progresavimas, nepriklausantis nuo klinikinių paūmėjimų. Taip pat turi būti tenkinami du iš trijų papildomų kriterijų: vienas ar daugiau židinių vienoje ar daugiau tipinių CNS sričių, du ar daugiau židinių nugaros smegenyse arba smegenų skystyje randama OJ [32].

2024 m. atnaujinant kriterijus atlikti keli esminiai ankstesnių kriterijų pakeitimai [35]. Pirmiausia, regos nervo demielinizacija pripažinta kaip viena

iš CNS sričių išplitimui erdvėje patvirtinti. Antra, įtraukti nauji MRT žymenys, tokie kaip centrinės venos požymis ar paramagnetinio krašto pažeidimai, ir laisvųjų kapa lengvųjų grandinių indeksas kaip alternatyva OJ. Atnaujinti kriterijai sudaro prielaidas ankstyvesnei IS diagnostikai, nes tam tikros SS biožymenų ir MRT duomenų kombinacijos leidžia nustatyti IS net nesant išplitimo laike, o kai kuriais atvejais ir esant RIS.

2.5. Diagnostiniai tyrimai

2.5.1. MRT

IS diagnozei nustatyti naudingi įvairūs instrumentiniai tyrimai. Jau minėtas MRT vaizdinimas yra vienas iš svarbiausių paraklinikinių tyrimų, įtrauktas ir į galiojančius McDonaldo kriterijus. MRT rekomenduojama atlikti ne silpnesnio kaip 1,5 teslos magnetinio lauko stiprio aparatu. Svarbiausi režimai yra T2 ir skysčių slopinimo inversijos atkūrimo režimas (angl. *Fluid-Attenuated Inversion Recovery*, FLAIR). Šiuose režimuose demielinizuojantys židiniai matyti kaip hiperintensiniai. Aplink naujus židinius dažnai susidaro nedidelė edema. T1 sekoje, nesant gadolinio kontrasto, židiniai dažniausiai atrodo izo- arba hipointensiniai („T1 juodosios skylės“). Suleidus kontrastą, T1 režime aktyvūs židiniai jį dažniausiai kaupia kraštuose, atviro žiedo pavidalu. Difuzijos restrikcijos (angl. *Diffusion-Weighted Imaging*, DWI) ir tariamojo difuzijos koeficiento (angl. *Apparent Diffusion Coefficient*, ADC) sekose aktyvūs židiniai taip pat gali atrodyti hiperintensiniai, tačiau labai ankstyvo pažeidimo atveju ADC sekoje difuzijos restrikcija gali būti sumažėjusi.

Stipresniais MRT aparatais (3 ar 7 teslų) galima atlikti jautrumo svertinio vaizdinimo seką (angl. *Susceptibility-weighted Imaging*, SWI), kurioje galima pamatyti, kad dauguma IS plokštelių išsidėsčiusios aplink venules (centrinės venos požymis) [36]. Šioje sekoje taip pat galima aptikti 2024 m. atnaujintuose McDonaldo kriterijuose minimų židinių, turinčių paramagnetinį kraštelį [37].

IS centrų konsorciumo publikuotose gairėse nurodomas rekomenduojamas MRT tyrimų dažnumas ir tikslingumas. Galvos smegenų ir nugaros smegenų MRT (idealiu atveju – visų nugaros smegenų, esant laiko ar išteklių stokai – kaklinės stuburo dalies), naudojant kontrastą, rekomenduojama atlikti nustatant diagnozę išplitimo laike ir erdvėje kriterijams patvirtinti. Pacientams, kuriems jau nustatyta IS, rekomenduojama galvos smegenų tyrimą kartoti po gimdymo, prieš pradedant LEM gydymą ar jį keičiant, praėjus 3–6 mėn. po pakeisto LEM gydymo, netikėtai pablogėjus būklei arba kylant

abejonių dėl diagnozės teisingumo. Gydant galvos smegenų MRT rekomenduojama kartoti kas 6 mėn.–2 m. ligos pradžioje, siekiant aptikti subklinikinį ligos aktyvumą, o vėliau, esant stabiliai būklei, – kas 2–3 m. Reguliariai atliekant MRT, idealiu atveju tuo pačiu aparatu, kontrastas neprivalomas, nes naujų židinių aptinkama T2/FLAIR sekose.

Nugaros smegenų vaizdinimą rekomenduojama kartoti, jei kliniškai pasireiškia mielitinė simptomatika. Akiduobių MRT rekomenduojama atlikti, jei pacientui pasireiškia atipinis optinis neuritas, kai rega prastai atsistato [38].

2.5.2. Optinė koherentinė tomografija

Optinė koherentinė tomografija (OKT) padeda neinvazyviai vizualizuoti atskirus tinklainės sluoksnius. Pacientams, sergantiems IS, dažnai nustatomas suplonėjęs peripapiliarinis tinklainės nervinių skaidulų sluoksnis, ypač temporaliniame kvadrante. Šis radinys pastebimas ne tik pacientams, persirgusiems optiniu neuritu, bet ir jo neturėjusiems. Tai yra subklinikinis aksonų degeneracijos žymuo.

Kasmet regos nervo neuritu nesirgusių pacientų, sergančių IS, akyse tinklainės nervinių skaidulų sluoksnis suplonėja maždaug 2 mikronais. Šis pokytis pastebimas labai ankstyvose stadijose ir pacientams, kurių negalia minimali. Manoma, kad sluoksnio suplonėjimas koreliuoja su galvos smegenų atrofijos lygiu [39]. Rekomenduojama OKT atlikti praėjus 6 mėn. nuo persirgto optinio neurito, kai tinklainės nervinių skaidulų sluoksnio plonėjimas stabilizuojasi [40].

OKT taip pat galima išmatuoti geltonosios dėmės tūrio sumažėjimą, įvertinti pokyčius tinklainės ganglinių ląstelių ir vidiniame branduolių sluoksnyje. Šį tyrimą galima naudoti ir optinio neuromielito spektro sukeliamiems optiniams neuritams diferencijuoti, tam tikrų LEM vaistų sukeliamai geltonosios dėmės edemai aptikti ir kaip galimą IS biožymenį klinikiniuose tyrimuose [40].

2.5.3. Sukeltieji potencialai

Sukeltieji potencialai (SP) yra elektriniai signalai, kuriuos nervų sistema sugeneruoja kaip atsaką į dirgiklius. SP tyrimas leidžia neinvaziniu būdu įvertinti juntamuosius ir motorinius laidus [41]. Priklausomai nuo SP tipo (somatosensorinių, regos, kamieninių klausos, vestibulinių ar motorinių), pacientui pateikiamas dirgiklis ir registruojamas laikas, per kurį elektrinis impulsas nukeliauja iki centrinių struktūrų (centrinio laidumo laikas). Laiko pailgėjimas laikomas elektrofiziologiniu demielinizacijos tirtame laide įrodymu. Regos

SP paminėti McDonaldo kriterijuose kaip vienas iš paraklinikinių tyrimų, leidžiančių objektyviai įvertinti regos simptomus arba aptikti subklinikinį regos takų pažeidimą [32].

2.5.4. Smegenų skysčio tyrimai

IS diagnostikos kriterijuose SS ištyrimas nėra privalomas, tačiau gali padėti patvirtinti diagnozę, kai trūksta išplitimo laike kriterijaus. Lietuvoje juosmeninė punkcija ir SS ištyrimas įtraukti į privalomų tyrimų sąrašą, norint skirti kompensuojamąjį LEM gydymą [42]. Šis tyrimas naudingas diferencinei diagnostikai. Netipiniai radiniai IS atveju: citozė, nustatoma daugiau negu 50 ląstelių mililitre, baltymo koncentracijos padidėjimas daugiau kaip 1 g/l ar neutrofilai, eozinofilai ar atipinės ląstelės smegenų skystyje [43].

IS atveju svarbūs rodikliai yra padidėjęs imunoglobulino G (IgG) ir albumino santykis SS ir serume bei OJ. OJ nustatomos baltymų elektroforezės metodu, kuriuo įvertinama, ar SS yra IgG. Kai IgG randama daugiau negu serume, vertinama, kad vyksta intratekalinė IgG sintezė. IgG ir albumino indekso SS bei serume padidėjimas daugiau kaip 0,77 taip pat rodo, kad IgG gaminamas intratekaliai, o ne patenka iš serumo per pralaidų kraujo ir smegenų barjerą. Abu šie rodikliai iš esmės atspindi autoimuninę reakciją, vykstančią CNS, ir, nors nėra visiškai specifiški tik IS, labai reikšmingai prisideda siekiant tiksliai nustatyti IS diagnozę [32, 44].

2.6. IS gydymas

IS gydymą sudaro LEM ir simptominis gydymas. Simptominiam gydymui skiriami įvairūs vaistai, priklausomai nuo paciento skundų. Spastikai mažinti skiriami miorelaksantai, tokie kaip baklofenas arba tizanidinas, parestezijoms ar neuropatiniams skausmams – gabapentinoidai, šlapinimosi sutrikimams, priklausomai nuo jų pobūdžio, – solifenacinas, tolterodinas, oksibutininas ir kt.

LEM gydymo tikslas – paveikti IS eigą, t. y. sumažinti ligos uždegiminį aktyvumą (recidyvų dažnį ir intensyvumą, naujų T2 židinių atsiradimą ar senų didėjimą), sustabdyti arba sulėtinti ligos progresavimą bei galvos ir nugaros smegenų atrofiją [45]. Klinikinis gydymo efektyvumo tikslas apibūdinamas santrumpomis NEDA-3 arba NEDA-4 (ligos aktyvumo požymių nebuvimas; angl. *No Evidence of Disease Activity*). NEDA-3 reiškia, kad pacientas nepatiria paūmėjimų, liga neprogresuoja ir MRT nenustatoma naujų T2 židinių, o NEDA-4 papildomai vertinama smegenų atrofija. Šiuo metu dauguma vaistų skiriami RRIS gydyti.

LEM vaistų veikimo mechanizmai įvairūs [46, 47]. Iš pradžių daugiausia dėmesio buvo skiriama T limfocitams ir periferiniam uždegimui valdyti, todėl kurti imunomoduliuojantys vaistai, keičiantys T limfocitų veikimą – mažinantys prouždegiminių citokinų išsiskyrimą ir gerinantys reguliacinę T limfocitų funkciją. Pirmasis toks vaistas – 1993 m. sukurtas interferonas beta-1b, mažinantis T limfocitų proliferaciją ir antigenų pateikimą. Per kelerius metus rinkoje atsirado interferonas beta-1a ir pegiliuotas interferonas. Pagrindinis šalutinis interferonų reiškinys – gripoidiniai simptomai, pasireiškiantys po injekcijos. Panašiu metu sukurtas kitas injekcinis preparatas – glatiramero acetatas, keičiantis T pagalbinių limfocitų profilį iš prouždegiminio į priešuždegiminį.

Ilgainiui atsirado ir B arba abiejų tipų limfocitus veikiančių preparatų. Peroraliniai vaistai dimetilo ir diroksimelio fumaratai Nrf2 (branduolio veiksnys (eritroidinės kilmės 2), angl. *nuclear factor (erythroid-derived 2)-like*) priklausomais ir nepriklausomais keliais mažina uždegiminį imuninį atsaką, didina Th2 diferenciaciją. Teriflunomidas, geriamas vieną kartą per dieną, selektyviai ir grįžtamai slopina dihidro-orotato dehidrogenazę – svarbų fermentą, dalyvaujantį *de novo* pirimidinų sintezėje. Taip mažėja aktyvuotų T ir B limfocitų proliferacija. Sfingozino-1 fosfato receptorius moduliuojančių geriamųjų vaistų grupę sudaro fingolimodas, ponezimodas, ozanimodas ir siponimodas. Dėl šių receptorių aktyvumo sumažėjimo mažiau limfocitų išeina iš limfmazgių, todėl mažėja autoagresyvių imuninių lastelių skaičius. Siponimodas yra specifiškai skirtas aktyvios eigos APIS gydyti.

Kas 28 dienas leidžiamas monokloninis antikūnas natalizumabas mažina limfocitų, patenkančių į CNS per kraujo ir smegenų barjerą, skaičių. Injekciniai anti-CD20 molekulių antikūnai okrelizumabas, ofatumumabas ir ublituksimabas mažina cirkuliuojančių subrendusių B limfocitų skaičių. Okrelizumabas – vienintelis patvirtintas ir PPIS gydyti. Alemtuzumabas, skiriamas kursais, mažina T ir B limfocitų, turinčių CD52 molekulių, skaičių. Peroralinis, kursais skiriamas kladribinas sukelia selektyvią ilgalaikę B limfocitų depleciją. Alemtuzumabas kartu su kladribinu kartais vadinamas *imunorekonstitucine terapija*. Itin agresyvios eigos IS kartais gydoma ir autologine kamieninių ląstelių transplantacija. Ateityje LEM medikamentų poveikis turėtų būti orientuotas į pažeistų oligodendrocitų, neuronų ir aktyvuotos mikroglijos atkūrimą bei remielinizaciją [46].

Gydymo parinkimo strategijos skiriasi priklausomai nuo vaistų prieinamumo, kompensavimo galimybių ir individualių veiksnių. Anksčiau vyravo gydymo „eskalacijos“ strategija, kai ligos pradžioje skiriami mažesnio ar vidutinio efektyvumo platforminiai medikamentai (PM), o aukštesnio efektyvumo vaistai (AEV) skiriami esant nesukontroliuotam ligos aktyvumui,

taikant pradinį gydymą. Vis dėlto daugėja duomenų, kad ankstyvo AEV gydymo strategija mažina ilgalaikės negalios riziką [48, 49]. Lietuvoje vyrauja gydymo eskalacijos strategija, tačiau, esant sparčiai progresuojančiai sunkiai RRIS, galimas ir *de novo* AEV gydymas [50].

Mokslinėje literatūroje LEM gydymo poveikis KF kol kas nėra aiškiai nustatytas. 2020 m. atlikta metaanalizė [51] patvirtino silpną ir vidutinį teigiamą LEM gydymo poveikį pažintinėms funkcijoms, daugiausia informacijos apdorojimo greičiui (IAG), tačiau reikšmingų skirtumų tarp PM ir AEV nenustatyta. Šiuo metu nepakanka įrodymų, kad keičiamas gydymas sulėtintų KF blogėjimą [52].

2.7. Kognityvinių funkcijų sutrikimai sergant IS

2.7.1. KF sutrikimų epidemiologija sergant IS

Mokslinėje literatūroje nurodomas KF sutrikimų dažnis sergant IS svyruoja nuo 20–30 iki 75 proc. sergančiųjų [1, 53]. Tokia plati KF sutrikimų dažnio amplitudė susidaro dėl skirtingų tiriamųjų imčių (stacionare ar ambulatoriškai gydomi pacientai, konkreti ligos eiga, ligos trukmė), skirtingų tyrimo metodikų ir vertinimo kriterijų. Wu ir kt. [54] metaanalizės duomenimis, bendrasis KF sutrikimų dažnis sergant RRIS yra apie 32,5 proc.

KF sutrikimai pastebimi sergantiesiems visomis IS eigomis [55, 56], dažnai – nuo pat diagnozės nustatymo [57, 58], KIS metu [59, 60] ir net pacientams, kuriems nustatytas RIS [61]. KF sutrikimas įprastai stiprėja ilgėjant ligos trukmei ir didėjant sergančiųjų amžiui. Dažniausiai ir stipriausiai pažeidžiamos pacientų, sergančių progresuojančiomis ligos eigomis, KF [55, 62]. Nurodoma, kad pacientų, kuriems nustatytas RIS ar KIS, KF sutrikimo dažnis yra apie 20–30 proc., sergančiųjų RRIS – 30–50 proc., APIS – net 50–75 proc. [1, 63, 64]. Sergant PPIS, KF sutrikimų dažnis nėra aiškiai nustatytas.

KF sutrikimo profilis, sergant įvairiomis IS eigomis, reikšmingai nesiskiria. Pacientams, kuriems diagnozuota KIS ir RRIS, dažnai nustatoma ir IAG, vykdomųjų funkcijų, žodinės ir regimosios atminties pažeidimų. Sergantiesiems progresuojančiomis eigomis dažnai nustatoma vykdomųjų funkcijų ir atminties pažeidimų [65]. Pagrindiniai KF sutrikimo rizikos veiksniai: vyresnis amžius ir didesnė fizinė negalia, bet ne ilgesnė pačios ligos trukmė ar eigos tipas *per se* [62, 66]. KF sutrikimas siejamas su blogesne prognoze – didėja KIS progresavimo į IS, negalios progresavimo ir net mirties rizika [64, 67].

Tikėtina, kad kognityvinių sutrikimų atsiranda anksčiau negu radiologiniuose vaizduose pastebimi atrofiniai pokyčiai [59, 60]. Minėtina Norvegijoje atliktas tyrimas [68], kuriuo 1950–1995 m. gimusių asmenų pažintinių funkcijų vertinimo duomenys, užfiksuoti 18–19 m. amžiaus šauktinių registre, susieti su Norvegijos IS registru. Atrinkti tiriamieji, kuriems vėliau gyvenime diagnozuota IS, ir jų kognityvinis profilis palygintas su nesergančiųjų. Tiriamųjų, kuriems RRIS diagnozuota per 2 m. nuo testavimo, KF buvo blogesnės negu sveikų asmenų. Tiriamiesiems, kuriems vėliau diagnozuota PPIS, KF sutrikimai nustatyti net iki 20 m. anksčiau, negu pasireiškė pirmieji ligos simptomai.

Taip pat žinoma, kad KF gali šiek tiek pablogėti paūmėjimo metu ir pagerėti (arba grįžti į ankstesnį lygį) esant remisijai [69–71]. Aprašomas ir izoliuotų KF sutrikimo atvejų, nesant fizinės negalios, pablogėjimas – minėtinas klinikinis atvejis [72], kuriame aprašoma dezorientacija ir atminties sutrikimas, atsiradę dėl kontrastą kaupiančio didelio demielinizuojančio židinio kairėje medialinėje smilkininėje skiltyje. Pasiūlytas izoliuoto kognityvinio paūmėjimo apibrėžimas – praeinantis KF pablogėjimas, nesusijęs su kitais subjektyviais ar objektyviais neurologiniais simptomais [73].

Demencija yra KF sutrikimo sindromas, dažniausiai apimantis kelias KF sritis ir reikšmingai sutrikdantis asmens kasdienį funkcionavimą. IS yra neurodegeneracinė liga, todėl yra tikimybė, kad ilgainiui KF sutrikimas gali pasiekti demencijos lygį. Metaanalizės duomenimis [74], demencijos paplitimas tarp sergančiųjų IS yra apie 5 proc. Ilgėjant gyvenimo trukmei, tikėtina, kad IS patologija gali koegzistuoti su kitomis demencijos formomis.

2.7.2. KF poveikis darbingumui ir gyvenimo kokybei

KF sutrikimas sergant IS stipriai veikia visas gyvenimo sritis – pacientai gali nedirbti arba uždirbti mažiau. KF sutrikimo poveikis darbingumui nepriklauso nuo fizinės negalios [75, 76]. Pacientai, turintys KF sutrikimų, nurodo blogesnę gyvenimo kokybę [75] ir menkesnį dalyvumą įvairiose kasdienėse veiklose [77, 78]. KF sutrikimas gali apsunkinti sprendimų priėmimą vairuojant [79] ir gydymosi rekomendacijų laikymąsi [80].

KF sutrikimas paveikia ne tik pacientus, bet ir jų artimuosius, kuriems dažnai tenka didesnė priežiūros našta. Nurodoma, kad vien tik KF sutrikimas sergant IS padidina artimųjų patiriamą stresą ir pablogina gyvenimo kokybę [81]. Blogesnis IAG susijęs su ryškesne artimųjų depresine simptomatika [82]. KF sutrikimas taip pat yra vienas iš pacientų patekimo į slaugos įstaigas rizikos veiksnių, nesant dubens organų funkcijos sutrikimo ir sumažėjusio mobilumo [83].

2.7.3. KF sutrikimo profilis sergant IS

2.7.3.1. Informacijos apdorojimo greitis

Informacijos apdorojimo greitis (IAG) gali būti apibrėžtas įvairiai: kaip visų kognityvinių procesų, reikalingų informacijai trumpą laiką išlaikyti ir apdoroti, greitis [84]; kaip laikas, reikalingas kognityvinei užduočiai atlikti ir pan. [85]. IAG glaudžiai susijęs su darbine atmintimi, nors gali būti pažeistas izoliuotai, ir yra svarbus vykdomosioms funkcijoms. Manoma, kad IAG sutrikimas yra dažniausias KF sutrikimas, būdingas 40–70 proc. pacientų, sergančių IS [84, 86], ir neretai pasireiškia anksčiau už kitus KF sutrikimus, dar nesant darbinės atminties sutrikimo [87]. IAG sutrikimas ligos pradžioje gali prognozuoti tolesnį KF blogėjimą [88].

IAG deficitas susijęs su demielinizacijos sukeltu nervinių impulsų sklidimo neuronais sulėtėjimu [86]. Jis taip pat susijęs su mažiau efektyviais informacijos apdorojimo automatizavimo ir optimizavimo procesais dėl sutrikusių žievės ir smegenėlių ryšių [89]. IAG deficito kilmei ir mechanizmui paaiškinti siūlyta daug teorijų, iš kurių populiariausios yra šios: 1) „reliatyvaus nuoseklumo“ modelis teigia, kad IAG yra pirminis KF sutrikimas, kuriam pasiekus tam tikrą lygį pradeda blogėti ir kitos kognityvinės sritys, tokios kaip atmintis ir vykdomosios funkcijos [90]; 2) „riboto laiko“ ir „vienalaikiškumo“ teorija teigia, kad, sulėtėjus IAG, KF blogėja, nes neužtenka laiko visoms aktualioms užduotims atlikti (ribotas laikas), ir kad ankstyvojo apdorojimo rezultatai neišlaikomi, kol baigiamos apdoroti vėlesnės užduotys (vienalaikiškumas) [91]; 3) „trijų pakopų“ modelis teigia, kad IAG pablogėjimą galimai lemia trys veiksniai: sensorinio greičio deficitas, susijęs su regos ir klausos funkcijomis, kognityvinis greitis, apibūdinantis, kaip greitai asmuo manipuliuoja informacija ir sugalvoja atsakymą, ir motorinio greičio deficitas, susijęs su asmens galimybėmis išreikšti sugalvotą atsakymą žodžiu ar raštu [85]. Praktikoje IAG sutrikimas gali pasireikšti negebėjimu sekti pokalbį arba greitai atlikti sudėtingesnę užduotį.

Dažniausi testai IAG vertinti yra simbolių ir skaičių modalumo testas [92] (angl. *Symbol Digit Modalities Test*, SDMT) ir diktuojamasis žodinis skaičių sudėties testas [93] (angl. *Paced Auditory Serial Addition Test*, PASAT). PASAT vertina garsinės informacijos apdorojimo greitį ir skaičiavimą [93]. Tyrimo metu garsiai diktuojami skaičiai. Tiriamieji turi pridėti skaičių prie ankstesnio ir pasakyti sumą. Testo rezultatas – teisingų sumų skaičius. Šis testas plačiai naudotas moksliniuose ir klinikiniuose tyrimuose. Jo trūkumai – ribotas patikimumas dėl išmokimo efekto, „lubų“ efektas,

prastas toleravimas, susijęs su tiriamojo matematiniais gebėjimais ir testo keliamu nerimu [94].

SDMT testas paremtas tinkamų skaitinių porų priskyrimu simboliams. Testo jautrumas – 82 proc., specifiškumas – 60 proc., jis patikimas ir gerai toleruojamas pacientų, tinkamas vertinti skirtingomis kalbomis, neturi „grindų“ ir „lubų“ efekto. Preliminariai kliniškai reikšmingas pokytis yra 3–4 testo taškai [95]. Svarbu pažymėti, kad testas turi ir trūkumų. Juo vertinamas ne grynasis IAG, nes testo rezultatams įtakos gali turėti regos aštrumas ir okulomotorinė funkcija. Be to, kartodami testą tiriamieji gali atsiminti dalį simbolių ir skaičių porų, todėl sukurtos alternatyvios testo versijos išmokimo efektui sumažinti [96, 97]. Testą galima atlikti raštu ir žodžiu, jam atlikti nereikia specialios tyrėjo kvalifikacijos [2]. Bendra testo trukmė – ne daugiau kaip 5 min. SDMT laikomas jautresniu ir tikslesniu testu, tinkamu pacientams, kuriems nustatytas nedidelis darbinės atminties pažeidimas, ir dėl savo validumo bei patikimumo rekomenduojamas naudoti klinikiniuose tyrimuose [98]. Dabar tai dažniausiai naudojamas testas IAG vertinti sergant IS [85].

2.7.3.2. Atmintis

Atminties sutrikimu skundžiasi 22–65 proc. IS sergančiųjų [84, 86], tačiau dėl atminties, kaip kognityvinės srities, kompleksiškumo jos pažeidimas nėra visuotinis. Atmintis skirstoma į sensorinę (trukmė trumpesnė negu 1 sek.), darbinę (trumpesnė negu 1 min.) ir ilgalaikę. Pastaroji dar skirstoma į eksplicitinę (deklaratyviąją arba sąmoningą) ir implicitinę (nesąmoningą). Implicitinę atmintį sudaro procedūriniai įgūdžiai, emociniai ir sąlyginiai refleksai. Deklaratyviąją atmintį sudaro epizodinė (asmeninė) ir semantinė (bendrosios žinios) atmintis [99].

Sergant IS, įprastai pažeidžiama ilgalaikė ir darbinė atmintis [86, 100]. Konkrečiau – sutrinka epizodinė ilgalaikė atmintis [101], o semantinės žinios arba įgūdžiai lieka nepažeisti. Kliniškai pacientai skundžiasi užmaršumu – sunku atsiminti pokalbius, susitikimus, darbo ar buitinių užduočių detales [102].

Mokslinėje literatūroje randama daug bandymų patikslinti epizodinės atminties sutrikimo pobūdį. Žinoma, kad ilgalaikę atmintį formuoja trys procesai: įsiminimas (užkodavimas), išlaikymas (konsolidavimas) ir atgaminimas [99]. Manyta, kad ilgalaikės atminties sutrikimas daugiausia susijęs su informacijos atgaminimo pablogėjimu [100], tačiau yra duomenų, kad gali sutrikti ir informacijos užkodavimo procesai [103]. Pasiūlyta palaipsnio pažeidimo teorija, teigianti, kad pacientai, kuriems nustatytas RIS ar KIS, dar neturi epizodinės atminties problemų (KF sutrikimas jų atveju dažniausiai

pasireiškia IAG sumažėjimu), vėliau pacientai, sergantys RRIS, ilgalaikėje uždegiminėje ligos fazėje pradeda patirti informacijos atgaminimo sunkumų, kuriems palaipsniui stiprėjant ir ligai pereinant į progresuojančią eigą jau atsiranda informacijos užkodavimo ir įsiminimo problemų [104].

Darbinę atmintį galima priskirti tiek atminties, tiek vykdomųjų funkcijų kognityvinei sričiai; ji taip pat yra ir IAG komponentas. Darbinei atminčiai paaiškinti pasiūlytas keturių komponentų modelis. Pirmasis komponentas – centrinė vykdomoji dalis, organizuojanti dėmesio valdymą, informacijos apdorojimą ir išteklių nukreipimą. Tikėtina, kad ši dalis susijusi su frontalinių skilčių veikla. Regimajai ir erdvinei informacijai išlaikyti trumpą laiką skirtas antrasis komponentas – „eskizų bloknotas“, galbūt išsidėstęs dešiniojo pusrutulio 6, 19, 40 ir 47 Brodmano srityse. Trečiasis komponentas – „fonologinė kilpa“, siejama su 40 ir 44 Brodmano sritimis, padeda trumpai išlaikyti verbalinę ir akustinę informaciją, naudojant artikuliacinę kartojimo sistemą [105]. Vėliausiai įtrauktas ketvirtasis komponentas – epizodinis buferis, integruojantis informaciją iš sensorinių komponentų į koordinuotas įvykių (epizodų) sekas, naudodamas multidimensinį kodą ir sąveikaujantis su centrine vykdomąja dalimi bei ilgalaike atmintimi [106, 107].

Nagrinėjant sergančiųjų IS darbinę atmintį, dalyje mokslinės literatūros teigiama, kad visi jos komponentai, išskyrus „eskizų bloknotą“, funkcionuoja blogiau negu sveikų asmenų [106]. Iš likusių trijų komponentų labiausiai paveikiamas epizodinis buferis. Kita vertus, randama ir priešingų teiginių, kad ankstyvose IS stadijose ar KIS metu anksčiausiai pažeidžiami būtent „eskizų bloknotas“ ir „fonologinė kilpa“ [108, 109]. Tokius prieštaringus teiginius galimai paaiškina darbinės atminties kompleksiškumas ir sąsajos su ligos trukme ir amžiumi. Tikėtina, kad, ilgėjant ligos trukmei ir didėjant amžiui, palaipsniui pažeidžiama daugiau sričių ir formuojasi daugiaveiksnis atminties sutrikimas.

Atmintis glaudžiai susijusi su IAG, todėl buvo tiriamos ir šios sąsajos. Pastebėta, kad IAG reikšmingai susijęs tik su centrinės vykdomosios dalies bei epizodinio buferio disfunkcija, o pakoregavus duomenis pagal amžių, reikšminga sąveika išliko tik su epizodiniu buferiu. Taigi galima manyti, kad ši darbinės atminties dalis stipriai susijusi su IAG ir jų sutrikimai gali daryti įtaką vienas kitam [106].

2.7.3.3. Dėmesys

Dėmesys – tai procesas, kurio metu smegenys atsirenka informaciją, kurią verta toliau analizuoti. Dėmesio sutrikimai nustatomi apie 25 proc. pacientų,

sergančių IS [86]. Dažniausiai paveikiami šie dėmesio komponentai: selektyvumas (gebėjimas atsirinkti svarbią informaciją iš konteksto), išlaikymas, alternavimas (dėmesio objekto greitas keitimas) ir padalijimas (gebėjimas vienu metu susitelkti į kelis dalykus, pavyzdžiui, dalyvauti pokalbyje vairuojant). Budrumas ir dėmesio koncentravimas pažeidžiami rečiau [110]. Pacientai skundžiasi sumažėjusiu gebėjimu sekti pokalbį ar televizijos programą, ilgesnį laiką vykdyti užduotis darbe, sugrįžti prie užduoties po pertraukos, išlaikyti dėmesį, kai aplinkoje yra kitų dirgiklių [110, 111].

Izoliuotas dėmesio vertinimas yra sudėtingas, nes jis glaudžiai susijęs su IAG ir darbine atmintimi [112]. Kitas svarbus veiksnys, darantis įtaką dėmesio kokybei, yra nuovargis, ypač būdingas sergantiesiems IS [113]. Dažniausiai dėmesiui vertinti IS kontekste nurodomi IAG vertinantys testai: PASAT ir SDMT.

2.7.3.4. Regos ir erdviniai gebėjimai

Vizualinis suvokimas apibrėžiamas kaip regos stimulų atpažinimas ir tinkamas jų įvertinimas. Regos suvokimo sutrikimų dažnis sergant IS siekia apie 25 proc. [114]. Ne visada įmanoma suprasti, ar šie sutrikimai susiję su pirminiais regos sutrikimais (pavyzdžiui, persirgus optiniu neuritu ar esant internuklearinei oftalmoplegijai), ar su aukštesnio lygio vizualiniu ir erdviniu apdorojimu [115, 116].

Tiriant vizualinį objektų atpažinimą sergant IS pastebėta, kad pacientai, turintys KF sutrikimą, blogiau atpažįsta figūras (ankstyvoji vizualinio apdorojimo dalis) ir sunkiau jas apdoroja semantiškai (prasčiau priskiria figūrai prasmę) [117]. Šie sutrikimai pastebimi atskirai nuo kitų patologinių regos ar kognityvinių sutrikimų ir galimai susiję su židininiais pažeidimais [118]. Taip pat žinoma sąveika su IAG sumažėjimu – pacientai, sergantys IS ir prasčiau atliekantys SDMT, lėčiau apdoroja vizualinius stimulus [119].

Kai esama aukštesnio lygio vizualinio apdorojimo problemų, pacientai gali skųstis dažnai atsitrenkiantys į objektus vaikščiodami ar vairuodami [102]. Įdomu, kad vizualinis suvokimas gali pablogėti antroje dienos pusėje [120].

2.7.3.5. Vykdomosios funkcijos

Vykdomosios funkcijos apima visus kognityvinius įgūdžius, reikalingus tikslingai elgsenai ir adaptacijai prie besikeičiančių aplinkybių, – kognityvinį lankstumą, sąvokų formavimą, abstraktų mąstymą, problemų sprendimą, sprendimų priėmimą, inhibicijų kontrolę, planavimą ir žodinį sklandumą

[84, 102]. Vykdomųjų funkcijų deficitas kasdienybėje gali pasireikšti sunkesniu abstrakčiu mąstymu, prastesniais darbo ir kitų reikalų planavimo įgūdžiais, sunkesniu naujos informacijos įsiminimu dėl suprastėjusio gebėjimo formuoti sąvokas, sulėtėjusia kalba ir žodžių trūkumu pokalbio metu [102, 121].

Su šiomis problemomis susiduria mažesnė sergančiųjų IS dalis – apie 15–25 proc. [115, 122], nors kai kurie šaltiniai pateikia daug didesnius rodiklius [123, 124]. Pastebėta, kad IAG sutrikimas taip pat stipriai veikia vykdomąsias funkcijas [125].

Viena iš labiausiai pažeidžiamų sričių – žodinis sklandumas, nusakantis gebėjimą greitai ir efektyviai sugalvoti žodžius, atitinkančius tam tikrą fonetinę arba semantinę kategoriją. Jis ryškiau sutrinka sergant progresuojančiomis ligos eigomis [126], bet sutrikimas gali pasireikšti ir sergant KIS [127]. Manoma, kad žodinio sklandumo vertinimas neblogai atspindi bendrąjį KF sutrikimą [121], nes reikalauja darnaus daugelio kognityvinių procesų (žodžių prisiminimo, atrankos pagal kriterijų, ištarimo ir kt.) darbo.

Yra duomenų, kad sutrikusios vykdomosios funkcijos, tarp jų ir žodinis sklandumas, keičia asmens strategijas, padedančias susidoroti su išoriniais ar vidiniais stresoriais. Pacientai, kuriems sunku planuoti ar sklandžiai išreikšti mintis, rečiau renkasi aktyvias strategijas, tokias kaip problemų sprendimas ar komunikavimas su aplinkiniais. Vietoj jų dažniau pasirenkama pasyvesnė taktika, pavyzdžiui, susitaikymas arba stresorių vengimas, o tai gali turėti neigiamų pasekmių asmeniniam ar profesiniam gyvenimui ir bloginti gyvenimo kokybę [112, 128].

2.7.3.6. Kalba

Tradiciškai manyta, kad kalbos sutrikimų, sergant IS, pasitaiko retai [84], tačiau kai kuriose studijose nurodoma, jog jie pasireiškia apie 20 proc. sergančiųjų RRIS ir daugiau negu 50 proc. sergančiųjų APIS [129]. Afazijos atvejų nurodoma vos 0,7–3,0 proc. [130]. Dažniausiai aprašoma Brocos (motorinė) afazija ir transkortikinė mišri afazija [131]. Manoma, kad afaziją IS atveju gali sukelti tiek žievinės, tiek didelės požievinės plokštelės, pažeidžiančios baltosios medžiagos laidus, esančius netoli žievinių kalbos sričių [112]. Žodinio sklandumo testai dažniausiai yra vieninteliai kalbos vertinimo būdai tiriant pacientų, sergančių IS, kognityvines funkcijas, tačiau, kaip jau aptarta anksčiau, žodinis sklandumas dažnai priskiriamas prie vykdomųjų funkcijų.

2.7.4. KF sutrikimų priežastys

2.7.4.1. KF sutrikimų neuroanatominis pagrindas ir sąsajos su vaizdinimo tyrimų duomenimis

KF sutrikimų etiologija įvairi ir kompleksiška. Sąlygiškai KF sutrikimų priežastis galima suskirstyti į pirmines (neuroanatominių pokyčių pasekmes) ir antrines (sukeltas gretutinių veiksnių). Pirminis KF pažeidimas, sukeltas tiesioginio CNS struktūrų pažeidimo, dažniausiai būna negrįžtamas, nors tam tikras pagerėjimas gali pasireikšti, jei KF sutriko paūmėjimo metu [102]. Uždegiminiai ir neurodegeneraciniai pokyčiai gali apimti tiek pilkąją, tiek baltąją medžiagą ir gali būti lokalūs ar difuziniai, struktūriniai ar funkciniai.

Bendrasis KF sutrikimas siejamas su suminiu demielinizuojančių židinių kiekiu baltojoje medžiagoje, žieviniais židiniais, lokalia bei difuzine žievės atrofija ir visų smegenų atrofija; taip pat su regioninių pilkosios medžiagos struktūrų, tokių kaip gumburas, uodeguotasis branduolys, kiautas, hipokampas, migdolinis kūnas, smegenėlės bei didžioji smegenų jungtis, pažeidimais ir difuziniais subtiliais normaliai atrodančios baltosios medžiagos pokyčiais [64, 94, 102].

Smulkesnės sąsajos tarp židinių konkrečiose vietose ir konkrečių KF sutrikimų ne taip gerai apibrėžtos. Žinoma, kad epizodinės atminties pablogėjimas susijęs su bendru pilkosios medžiagos ir regioninių žievinių struktūrų tūrio sumažėjimu; vizualinės ir erdvinės atminties – su bendruoju demielinizuojančių židinių tūriu, trečiojo skilvelio pločiu ir dešiniosios viršutinės frontalinės skilties atrofija; verbalinės epizodinės atminties – su bendru židinių kiekiu bei bendrąja ir regionine hipokampo atrofija [94]. IAG sulėtėjimas siejamas su gumburo ir visos pilkosios medžiagos atrofija, trečiojo skilvelio pločiu, smegenėlių atrofija, sumažėjusiu baltosios medžiagos integralumu bei padidėjusiu funkcinių tinklų aktyvumu, o vykdomųjų funkcijų sutrikimai siejami su struktūriniais bei funkciniais kaktinių skilčių bei gumburo pažeidimais ir dorsolateralinės prefrontalinės, orbitofrontalinės, priekinio juostinio vingio ir salos sričių pakitimais [94]. Gumburas, kaip įvairių laidų persijungimo vieta, įeina į daugelio žievinių ir požievinių tinklų sudėtį, todėl tiek gumburo atrofija, tiek ryšių su kitomis struktūromis sutrikimas siejamas su IAG, dėmesio, vykdomųjų funkcijų, žodinės ir regimosios atminties sutrikimais ir bendru KF pablogėjimu [94, 132].

Taip pat manoma, kad, sergant IS, normaliai atrodančios baltosios medžiagos ir jos traktų pažeidimas gali būti IAG sulėtėjimo priežastis, nes pablogėja ryšiai tarp skirtingų žievinių pilkosios medžiagos struktūrų. Taigi

KF sutrikimas kartais vadinamas *atsiskyrimo* arba *skilimo sindromu* [64, 133, 134]. Funkcinio MRT tyrimai rodo, kad sergančiųjų IS funkcinių ryšių tarp CNS struktūrų tinklų aktyvavimas skiriasi nuo sveikų asmenų, tačiau duomenys nevienareikšmiški – kartais nurodomas didesnis sergančiųjų funkcinis tinklų aktyvumas, kartais mažesnis. Manoma, kad padidėjęs tinklų aktyvumas ankstyvose ligos stadijose gali rodyti neuronų gebėjimą kompensuoti demielinizacijos ir neurodegeneracijos sukeltus pažeidimus. Vėlesnėse stadijose šie kompensaciniai mechanizmai išsenka, tinklų funkcionavimas sumažėja ir KF sutrikimas ryškėja [1].

2.7.4.2. Gretutinių susirgimų ir kitų antrinių veiksnių įtaka KF sutrikimams

Pacientams, sergantiems IS, neretai kartu pasireiškia įvairūs psichiatriniai susirgimai, tokie kaip depresija, bipolinis sutrikimas, nerimo sutrikimai, euforija ir pseudobulbarinis sindromas. Depresinis ir nerimo sutrikimai gali būti susiję su KF.

Apie 23–33 proc. sergančiųjų diagnozuojamas depresinis sutrikimas, labiausiai pasireiškiantis dirglumu, neryžtingumu, koncentravimosi sunkumais, nuovargiu, nemiga ir apetito pokyčiais [135–138]. Daugiausia sergančiųjų depresija yra 45–59 m. amžiaus grupėje [138]. Depresiškumas susijęs su nuovargiu, o abu šie rodikliai yra reikšmingi nepriklausomi gyvenimo kokybės veiksniai [139].

Depresiškumo ir KF sąsajos mokslinėje literatūroje vertinamos nevienareikšmiškai, tačiau neseniai atliktos metaanalizės duomenimis, randama silpna koreliacija tarp žodinės ir vaizdinės atminties, žodinio sklandumo, inhibicijų kontrolės ir depresiškumo bei vidutinė – tarp depresiškumo ir bendrojo KF sutrikimo, IAG, dėmesio ir darbinės atminties [112, 140]. Be to, pacientų, sergančių IS ir patiriančių depresiškumą, KF sutrikimai yra ryškesni negu depresiškumo nepatiriančių sergančiųjų IS ir sveikų asmenų [84, 139].

Nerimo sutrikimai diagnozuojami apie 35 proc. pacientų, sergančių IS [138]. Šie sutrikimai įprastai pasireiškia tame pačiame amžiaus tarpsnyje kaip ir depresiškumas (analogiškai bendrajai populiacijai) [137, 138]. Rizikos veiksniai yra moteriškoji lytis ir jaunesnis amžius; be to, pacientai, sergantys IS ir turintys nerimo sutrikimų, patiria daugiau nuovargio, skausmų ir miego sutrikimų, kuriuos dar labiau gali pasunkinti kartu pasireiškiantis depresiškumas [139]. Kai kurių studijų duomenimis, nerimo sutrikimai susiję su dėmesiu, žodine atmintimi ir sklandumu [112], darbine, vizualine ir erdvine atmintimi bei IAG [141].

Sisteminės analizės duomenimis [142], didžioji dalis pacientų jaučia su IS susijusį nuovargį – priklausomai nuo konkrečios studijos, nurodomas nuo

18 iki 97 proc. nuovargio paplitimas. Sergant IS, nuovargis skiriasi nuo įprasto, po intensyvių ir (arba) ilgalaikių pastangų atsirandančio nuovargio. Sergantieji nurodo jaučiantys jėgų stoką, kuri yra nuolatinė, nedingsta pailsėjus ir reikšmingai nepriklauso nuo veiklos. Dažnai nurodoma, kad nuovargis yra vienas iš sunkiausių arba sunkiausias IS simptomas [102]. Tiksli IS sukeliamo nuovargio patogenezė kol kas nežinoma. Pakanka duomenų teigti, kad nuovargis blogina darbingumą ir turi neigiamą poveikį gyvenimo kokybei [143]. Duomenys apie nuovargio ir KF sutrikimų ryšį yra nevienareikšmiai. Tyrime, kuriuo analizuotos KF ir nuovargio asociacijos, nuovargis suskirstytas į lėtinį fizinį ir kognityvinį. Sergančiųjų IS grupėje lėtinis fizinis nuovargis buvo reikšmingas prognostinis prastesnės darbinės atminties veiksnys, o lėtinis kognityvinis nuovargis – prastesnių vykdomųjų funkcijų ir IAG prognostinis veiksnys [142].

Miego sutrikimų sąvoka apima platų simptomų ir sutrikimų, susijusių su miegu, spektrą, įskaitant nemigą, neramių kojų sindromą, miego apnėjos sindromą, narkolepsiją, su greitų akių judesių miegu susijusius sindromus. Su miego sunkumais susiduria 25–54 proc. sergančiųjų IS [144]. Dažniausiai nurodoma pablogėjusi miego kokybė, neramių kojų sindromas ir nemiga [145]. Su blogesne miego kokybe susijęs ir nuovargis. Miego problemas IS gali sukelti tiesiogiai, jei svarbiose miegui struktūrose atsiranda demielinizuojančių plokštelių. Be to, miegą gali trikdyti IS simptomai, tokie kaip spastiškumas, padažnėjęs šlapinimasis, tirpimai ir parezės, ar netgi skiriami medikamentai (gliukokortikoidai, interferonai) [144]. Objektyviais tyrimais nustatyta miego sutrikimų sąsajų su KF [145].

Svarbu atsižvelgti, kad daugelis vaistų (antidepresantai, vaistai nuo epilepsijos, vaistai nuo spazmų, gliukokortikoidai, neuroleptikai), kurie naudojami IS simptomams gydyti, taip pat gali turėti įtaką KF [86].

2.7.4.3. KF sutrikimai ir kognityvinis rezervas

Pastebėta, kad skirtingi sergantieji IS patiria KF sutrikimų esant skirtingam demielinizuojančių židinių kiekiui ar smegenų atrofijos lygiui. Vienas iš galimų paaiškinimų yra *kognityvinis rezervas* [146]. Jis apibūdina, kaip gyvenimo patirtis, sąveikaudama su genetiniais ir aplinkos veiksniais, gali daryti įtaką neuroplastiškumui, kartu padėdama išsaugoti geresnę smegenų sveikatą susiduriant su amžėjimu ir neurodegeneracinėmis ligomis.

Kitas kartais vartojamas susijęs terminas yra *smegenų rezervas*, apibūdinantis smegenų struktūrines charakteristikas, kurios lemia kritinį slenkstį, ties kuriuo, veikiant su amžiumi ar ligomis susijusiems pakitimams, pasireiškia kognityvinis sutrikimas [147]. Pavyzdžiui, asmenimis, kurių maksimalus

smegenų tūris yra didesnis (jis vertinamas atsižvelgiant į galvos dydį ar intrakranijinį tūrį), KF sutrikimai pasireiškia vėlesnėse ligos stadijose, t. y. šie asmenys gali prarasti daugiau smegenų tūrio prieš pasireiškiant KF sutrikimui [112]. Intelektualiniai užsiėmimai, hobiai ankstyvaisiais gyvenimo tarpsniais ir platesnis žodynas gali padėti ilgiau kompensuoti IS sukeliamą kognityvinę apkrovą [146].

2.7.5. KF vertinimas

Ilgą laiką KF sergantiesiems IS nebuvo rutiniškai vertinamos. Tam gali būti kelios priežastys. Įprastinė EDSS skalė kognityviką vertina labai grubiai: į vieną vertinimo punktą įtraukti nuotaikos pakitimai, nedidelis, vidutinis ir ryškus mąstymo sulėtėjimas bei demencija. Be to, KF sutrikimas neįeina į IS diagnostinius kriterijus, todėl diagnozei nustatyti vertinimas nebūtinas. Kognityvinis deficitas dažnai yra subtilus ir nepastebimas įprastinių klinikinių vizitų metu, jį gali užmaskuoti ryškesni fiziniai simptomai, emociniai nusiskundimai, nuovargis ar depresiškumas [86, 148]. Galiausiai, pacientų nusiskundimai dažnai neatspindi tikrojo KF sutrikimo lygio – klausimynai apie kognityvinius skundus labiau koreliuoja su depresiškumu, o ne su objektyviu KF sutrikimu [149, 150].

Vertinimą apsunkina ir tai, kad įprastas neuropsichologinis testavimas reikalauja daug laiko ir specialiai parengto personalo [115]. Trumpaisiais atrankiniais testais, naudojamais demencijai nustatyti, tokiais kaip Mini protinės būklės vertinimas (angl. *Mini-Mental State Examination*, MMSE) ar Monrealio kognityvinis vertinimas (angl. *Montreal Cognitive Assessment*, MoCA), pirmiausia vertinamos žievinės funkcijos. Šie testai nėra pakankamai jautrūs ar specifiški sergant IS pažeidžiamoms KF [112, 151]. Idealūs KF testavimo būdai sergant IS turėtų būti jautrūs, lengvai atkartojami, trukti neilgai ir būti nesunkiai atliekami nespecializuoto personalo (neurologų, slaugytojų, psichologų, logoterapeutų ir pan.). Be to, turi būti pakankamai duomenų apie testų normatyvus, pakoreguotus atsižvelgiant į tiriamųjų amžių ir išsilavinimo lygį. Svarbu atsižvelgti ir į paciento nuovargį, depresiškumą ir nerimą [86].

Rao trumpasis atkartojamas neuropsichologinių testų rinkinys (angl. *Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests*, BRBNT), sukurtas 1990 m., buvo pirmasis, skirtas specifiškai sergančiųjų IS KF vertinti [152]. Šis rinkinys kurtas taikant plačius neuropsichologinius testus ir vėliau atrenkant jautriausius su IS susijusiems KF sutrikimams nustatyti. Atrinkti testai vertino tokias kognityvines sritis kaip žodinė atmintis ir įsiminimas, regimoji erdvinė atmintis, žodinis sklandumas, regimosios ir klausomosios informaci-

jos apdorojimo greitis. Į rinkinį įeina Selektyvaus priminimo testas (angl. *Selective Reminding Te*st, SRT), 10/36 erdvinio atsiminimo testas (angl. *10/36 Spatial Recall Test*), Kontroliuojamas žodinių asociacijų testas (angl. *Controlled Oral Word Association Test*, COWAT) ir PASAT. Rinkinio jautrumas siekė 71 proc., specifiškumas – 94 proc. [116]. Vėliau prie rinkinio pridėtas ir SDMT [111]. Rinkinio atlikimo trukmė – apie 45 min.

2001 m. neurologų, neuropsichologų ir psichologų ekspertų grupė suformavo naują testų rinkinį, pavadintą *Minimaliu IS KF vertinimu* (angl. *Minimal Assessment of Cognitive Function in MS*, MACFIMS) [148]. Ankstesnis Rao grupės sukurtas rinkinys tapo jo pagrindu, tačiau atlikti kai kurie pakeitimai: dėl geresnių psichometrinių savybių 10/36 erdvinio įsiminimo testas pakeistas Peržiūrėtu trumpuoju vizualinės konstrukcinės atminties testu (angl. *Brief Visuospatial Memory Test-Revised*, BVMT-R) [153], o SRT – Kalifornijos žodžių išmokimo testo II leidimu (angl. *California Verbal Learning Test II ed.*, CVLT-II) [154]. Rinkinį taip pat papildė Deliso ir Kaplan vykdomųjų funkcijų sistemos rūšiavimo testas [155] (angl. *Delis-Kaplan Executive Function System* (D-KEFS), *Sorting Test*) ir Teisingos linijos orientacijos testas [156] (angl. *Judgment of Line Orientation Test*, JLO), vertinantis erdvinės informacijos apdorojimą. MACFIMS baterija patikimai atskiria sergančiuosius IS nuo sveikų asmenų, turi pakankamą jautrumą KF sutrikimams ir rekomenduojama rutininiam KF vertinimui bei stebėsenai ligos laikotarpiu [157]. Testavimas užtrunka apie 90 min., o ilgiau – jeigu pagal rekomendacijas atliekamas emocinės būklės, depresijos ir nuovargio bei sensomotorinės disfunkcijos vertinimas [111]. Palyginus BRBNT ir MACFIMS rinkinius, galima teigti, kad sergančiuosius IS nuo sveikų asmenų jie atskiria panašiu jautrumu – 79 proc. ir 83 proc. [158]. Kita vertus, abu testų rinkiniai atliekami ilgai ir reikalauja specifinių neuropsichologinių žinių rezultatams interpretuoti [159].

Dėl minėtų priežasčių suformuotas neurologų ir neuropsichologų ekspertų komitetas, turėjęs peržiūrėti mokslinę literatūrą ir atrinkti lengvai atliekamus, patikimus testus trumpesniam KF vertinimo rinkiniui. Komitetas rėmėsi testų psichometrinėmis savybėmis, klinikinio naudojimo galimybėmis, tarptautiniu pritaikymu, atlikimo lengvumu ir priimtinumu pacientams [160]. Bendru sutarimu nutarta, kad aktualiausios KF sritys, įtrauktinos į naująjį rinkinį, yra IAG, žodinė ir vaizdinė atmintis. Parinkti šie testai: SDMT, BVMT-R ir CVLT-II. 2012 m. publikuotas naujas Tarptautinis trumpasis sergančiųjų IS kognityvinių funkcijų vertinimo testų rinkinys (angl. *Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis*, BICAMS) [2]. BICAMS yra atrankos ir stebėsenos instrumentas, skirtas sergančiųjų IS KF vertinti mažuose centruose, kur nėra neuropsichologų. Jį atlikti užtrunka apie 15 min., specifinės įrangos ar kvalifikacijos nereikia (reikia tik rašiklio, popieriaus lapo ir

laikmačio) [160, 161]. BICAMS atlikti rekomenduojama praėjus ne mažiau kaip 1 mėn. nuo paskutinio paūmėjimo arba gliukokortikoidų skyrimo, nes šie veiksniai gali daryti įtaką KF [2, 69, 162]. Komitetas taip pat publikavo tarptautinio validavimo gaires [161]. Šiuo metu BICAMS yra validuotas 26 pasaulio šalyse, įskaitant ir Lietuvą [160, 163]. Metaanalizės duomenimis, šis rinkinys tinkamai atskiria sergančiuosius IS nuo sveikų asmenų [160].

Trūkstant laiko, klinikinėje praktikoje galima taikyti tik atrankinius testus. Dažniausiai naudojamam SDMT užtenka kelių minučių pacientui paaiškinti užduotį ir 90 sek. užduočiai atlikti. Kadangi yra rašytinė ir žodinė teksto versijos, testas tinka ir pacientams, turintiems ryškesnę fizinę negalią. Jo rezultatai gali prognozuoti KF blogėjimą ateityje [164] ir užimtumą [165]. Šio testo išmokimo efektas mažas, todėl jis ypač tinka IAG stebėsenai ilgą laiką. Manoma, kad SDMT galėtų būti vienintelis atrankinis testas KF sutrikimui nustatyti sergant IS [112].

Kompiuterizuoti neuropsichologinio vertinimo įrankiai galėtų padėti išspręsti laiko ir personalo trūkumo problemą klinikinėje praktikoje. Testai gali būti atliekami planšetėje ar kompiuteryje. Vienoje sisteminėje apžvalgoje išanalizuoti prieinami kompiuterizuoti testai ir testų rinkiniai [166]. Padaryta išvada, kad Kompiuterizuotas kognityvinio greičio testas (angl. *Computerized Speed Cognitive Test*, CSCT) [167], Informacijos apdorojimo greičio testas (angl. *Processing Speed Test*, PST) [168] ir kompiuterizuotas SDMT (C-SDMT) [169] dėl savo patikimumo ir validumo gali būti naudojami pacientų KF sutrikimų atrankai [166].

Apibendrinant mokslinės literatūros duomenis, galima teigti, kad kognityvinis testavimas sergantiesiems IS yra labai svarbus ir turėtų būti įtrauktas į rutininę klinikinę praktiką. Rekomenduojama KF vertinti IS diagnozės nustatymo metu ir vėliau kasmet, o esant poreikiui – ir dažniau. Kaip minimalus atrankinis testas siūlomas SDMT [170]. Jeigu rutininis atrankinis testavimas parodo KF sutrikimą, rekomenduojamas išsamesnis neuropsichologinis testavimas. Depresiškumas ir kiti emociniai sutrikimai, miego problemos ir nuovargis gali daryti įtaką KF, todėl išsamaus vertinimo metu derėtų atsižvelgti ir į šiuos veiksnius [64, 170]. Rekomenduojama Becko depresijos inventorizacijos greitos atrankos skalė (angl. *Beck Depression Inventory – Fast Screen*) [171] arba Ligoninės nerimo ir depresijos skalė (angl. *Hospital Anxiety and Depression Scale*) [170, 172].

2.7.6. Negalios vertinimas

1983 m. pasiūlyta EDSS [16] skalė yra plačiausiai naudojamas įrankis su IS susijusiai fizinei negaliai vertinti tiek klinikiniuose tyrimuose, tiek klinikinėje praktikoje. Skalės įvertis svyruoja nuo 0 (normali neurologinė būklė) iki 10 (mirtis dėl IS). Žemesnioji skalės dalis (nuo 0 iki 4,0) vertina sutrikimus pagal aštuonias funkcines sistemas (piramidinė sistema, smegenėlės, smegenų kamienas, jutimai, dubens organų funkcija, regimoji sistema, bendroji smegenų veikla – nuotaika ir mąstymas, kitos funkcijos). Įverčius tarp 4,0 ir 7,0 daugiausia lemia judėjimo funkcija, priklausomai nuo nueinamo atstumo ir pagalbinių priemonių poreikio. 7,0–9,5 įverčiai daugiausia atspindi sunkiai judančių pacientų galimybes atlikti kasdienius veiksmus. Vertinama galūnių jėga, naudojant MRC skalės įverčius, kokybiškai įvertinama koordinacija ir jutimai. Kitaip tariant, EDSS daugiausia pagrįsta ėjimo ir bendrosios neurologinės apžiūros duomenimis. Šios skalės trūkumai – variabilumas tarp vertintojų, nelinijiškumas, ribotas jautrumas ir nepakankamas tokių svarbių funkcijų kaip viršutinių galūnių motorika ar KF vertinimas [173]. Randama teigiama koreliacija tarp EDSS įverčio ir KF sutrikimo sunkumo [174].

Siekdama patobulinti IS negalios vertinimą, Nacionalinė IS draugija 1999 m. pasiūlė IS funkcinį sudėtinį vertinimą (angl. *The Multiple Sclerosis Functional Composite Measure*, MSFC) [175], kuris apėmė tris svarbius aspektus: vaikščiojimą ir kojų funkciją, rankų funkciją ir motoriką bei KF. Vaikščiojimui vertinti pasiūlytas 25 pėdų ėjimo testas (angl. *Timed 25-Foot Walking Test*, T25FWT) [176], rankų funkcijai – Devynių skylučių testas (angl. *9-Hole Peg Test*, NHPT) [177], o KF vertinti – PASAT. Kiekvieno testo rezultatai paverčiami Z įverčiais ir apskaičiuojamas bendras vidurkis. MSFC siūlyta naudoti naujų vaistų klinikiniuose tyrimuose kaip išeičių rodiklį. Jis koreliuoja su EDSS, MRT pakitimais ir pacientų gyvenimo kokybės rodikliais [178].

2018 m. IS išeičių vertinimo konsorciumas (angl. *Multiple Sclerosis Outcomes Assessment Consortium*, MSOAC) IS sukeliamai negaliai vertinti klinikiniuose tyrimuose prie EDSS pasiūlė papildomai naudoti SDMT kaip „aukso standartą“ KF vertinti ir taikyti žemo kontrastingumo raidžių regos aštrumo testą (angl. *Low Contrast Letter Acuity*) [95].

2.7.6.1. Ėjimas

Vaikščiojimas ar ėjimas apibrėžiamas kaip judėjimas pėsčiomis, kai viena pėda nuolat liečia žemę. Ėjimo sutrikimai yra vieni iš dažniausių ir svarbiausių simptomų sergant IS ir sudaro didelę IS sukeliamos negalios dalį [16, 179].

EDSS skalėje ėjimas vertinamas nuo 4,0 iki 7,5 įverčio. Kuo mažesnis nueinamas atstumas ir kuo daugiau pagalbos reikia einant, tuo didesnis balas skiriamas (pavyzdžiui, 4,0 – nueinamas 500 m atstumas, 4,5 – 300 m; nuolatinė arba vienpusė pagalba 100 m nueiti – 6,0; o nuolatinė abipusė pagalba 20 m nueiti – 6,5). Taigi EDSS ėjimo vertinimas nėra pakankamai detalus, nes atstumai tarp gretimų įverčių labai skiriasi. Dėl to pasiūlyta įvairių kitų judėjimo vertinimo būdų [16].

T25FWT yra kiekybinis judėjimo ir kojų funkcijos vertinimo testas. Pirmą kartą T25FWT judėjimui vertinti panaudotas 1983 m., taikant Judėjimo indeksą ir tiriant sergančiųjų PPIS atsaką į gydymą ciklofosfamidu, adrenokortikotropiniu hormonu ir plazmafereze [180]. Vėliau šis testas įtrauktas į MSFC vertinimą. T25FWT yra validus ir patikimas vaikščiojimo vertinimo būdas, gerai atskiriantis sergančiuosius IS nuo sveikų asmenų ir net siejamas su darbingumu. Manoma, kad 20 proc. T25FWT rezultato pokytis yra kliniškai reikšmingas [179]. Yra duomenų, kad T25FWT gali prognozuoti IAG, žodinės ir vaizdinės atminties sutrikimus [181].

2.7.6.2. Smulkioji rankų motorika

Viršutinių galūnių funkcija sergant IS taip pat labai dažnai pažeidžiama. Sutrikimas gali būti įvairus – gali pasireikšti parezėmis, jutimo ar koordinacijos sutrikimais. Iki 75 proc. pacientų randama smulkiosios motorikos pažeidimų, o tai daro įtaką funkcinei nepriklausomybei, gyvenimo kokybei ir dalyvumui [182]. Smulkiajai motorikai vertinti dažniausiai naudojamas NHPT [183], įtrauktas ir į MSFC vertinimą. Tai trumpas, standartizuotas, kiekybinis viršutinės galūnės funkcijos vertinimo testas. Jam būdingas „grindų“ ir „lubų“ efektas tiriant sergančiuosius IS, turinčius labai nedidelę arba labai ryškią negalią, ir nedidelis išmokimo efektas [182]. Aprašoma, kad NHPT taip pat gali būti susijęs su KF sutrikimu [184].

2.8. Neurofilamentai

2.8.1. Neurofilamentų sandara ir funkcijos

Neurofilamentai yra vieni iš svarbiausių struktūrinių baltymų, sudarančių aksono citoskeletą. Jie priklauso tarpinių filamentų (angl. *intermediate filaments*) grupei. Tarpinių filamentų ekspresiją reguliuoja daugiau negu 70 audiniams specifiškų genų [185]. Šią grupę sudaro šešios pagrindinės klasės: I tipas (rūgštiniai keratinai), II tipas (šarminiai keratinai), III tipas (vimentinas,

desminas, periferinas ir glialinis rūgštinis baltymas), IV tipas (NF subvienetai ir alfa-interneksinas), V tipas (branduolio laminai) ir VI tipas (nestinas) [3, 186]. Periferinas gali būti priskiriamas prie NF tipo.

Neurofilamentai – tai baltymų polimerai, sudaryti iš maždaug 10 nm skersmens ir įvairaus ilgio gijų („siūlelių“ arba filamentų). NF yra specifiški neuronams, nes randami tik jų citoplazmoje. NF sudaro keli subvienetai: lengvoji (angl. *neurofilament light chain*, NFL), vidutinė (angl. *neurofilament medium chain*, NFM) ir sunkioji (angl. *neurofilament heavy chain*, NFH) grandinės. NFL sudaro 543 aminorūgštys, jo teorinė molekulinė masė yra 61 kad, tačiau dėl fosforiliacijos ir glikolizacijos procesų NF, tiriant elektroforezės metodu, natrio dodecilsulfato (angl. s*odium dodecyl sulfate*, SDS) poliakrilamido gelyje juda lėtai, todėl NFL molekulinė masė vertinama apie 68 kDa. NFM sudaro 916, o NFH – 1 020 aminorūgščių, jų molekulinė masė SDS gelyje atitinkamai vertinama kaip 150 ir 190–210 kDa [3, 186].

Kiekvienas NF monomeras turi alfa spiralės formos šerdį, kurią sudaro apie 310 aminorūgščių. Viename gale prie jos prisijungusi trumpa galvinė sritis, pasibaigianti amino grupe (~98 aminorūgštys). Kitame gale – įvairaus ilgio uodegėlė su karboksiliniu galu (63–618 aminorūgščių). Karboksilinio galo ilgis lemia NF subvieneto dydį. NF polimerizaciją ir stabilumą lemia galvinė sritis, o pagrindinės uodeginės srities funkcijos – NF brendimas bei kontaktai su ląstelės organelėmis ir kitais citoskeleto komponentais [185, 186].

NF monomerai jungiasi į dimerus, jų šerdims susisukant į susuktą spiralę (angl. *coiled coil*). Dimerai vėliau šonais priešingomis kryptimis jungiasi į tetramerus. Aštuoni tetramerai suformuoja maždaug 16 nm skersmens filamento vienetą (angl. *unit-length filament*). Keli filamentų vienetai jungiasi galais ir vėliau šiek tiek susispaudžia, jų skersmuo sumažėja iki 10 nm [3, 186].

Trys pagrindiniai NF subvienetai randami ir centrinėje, ir periferinėje nervų sistemoje (PNS). CNS į NF sudėtį dar įeina alfa-interneksinas, o PNS – periferinas. NF subvienetai bręstant neuronui ekspresuojami nuosekliai. Alfa-interneksinas ir periferinas dominuoja embrioniniu ir ankstyvuoju postnataliniu laikotarpiais. Neuronams diferencijuojantis, juos palaipsniui išstumia NFL, augant aksonams padaugėja NFM, o jiems mielinizuojantis ir storėjant – NFH [185]. Gijos pagrindą visada sudaro NFL ir alfa-interneksinas arba periferinas, o NFM ir NFH išsidėsto šonuose. Ilgi NFM ir NFH galai sudaro šonines ataugas, kurios palaiko minimalius tarpus tarp atskirų NF ir tarp NF bei mikrotubulių [186].

NF atlieka daug svarbių funkcijų. Pirmiausia, jie aksonuose sudaro struktūrinį tinklą, pasižymintį atsparumu mechaniniam pažeidimui ir elastingumu. Dėl savo struktūros NF gali išlikti nepažeisti ištempus juos iki 2,6 karto, o tai leidžia neuronui prisitaikyti prie mechaninės apkrovos. Kita svarbi funkcija

yra aksono kalibro, mielinizacijos ir nervinio impulso perdavimo greičio reguliavimas, priklausantis nuo NF tankio ir išsidėstymo. Tyrimuose su pelėmis genetiškai pakeitus NF tankį (pašalinus NFL) arba išsidėstymą (pašalinus NFM), aksono skersmuo sumažėjo iki 50 proc., o kartu sumažėjo ir nervinio impulso perdavimo greitis [185, 186]. NFH svarbi jonų kanalų moduliacijai ir skirtingų filamentų sąveikai [186]. NF taip pat slopina mikrotubulių polimerizaciją ir dalyvauja perskirstant aksono organeles. Be to, jie reguliuoja postsinaptinėje erdvėje esančių receptorių judėjimą ir stabilumą. Pavyzdžiui, NFL sąveikauja su N-metil-D-aspartato receptoriaus (NMDAR) GluN1 subvienetu ir stabdo jo degradaciją. Tokiu būdu NFL reguliuoja dendritinių spyglių tankį ir ilgį, o tai lemia sinapsės plastiškumą ir moduliuoja NMDAR atsaką [185]. NFM sąveika su dopamino D1 receptoriumi aktyvina internalizuoto receptoriaus prisijungimą prie endosomų, taip mažindama hiperjautrumą D1 receptoriaus agonistams, tokiems kaip kokainas [185, 186].

NF neuronuose pernešami lėtuoju aksoniniu transportu. Proksimalinėse aksono dalyse randama transportuojamų nefilamentinių NF subvienetų, o distalinėse – jau suformuotų trumpų NF. Manoma, kad NF neuronuose egzistuoja įvairiomis formomis ir kad jų surinkimas į filamentus vyksta transportavimo metu. Subrendus neuronui, NF visiškai integruojami į citoskeleto struktūrą [186].

NF skaidymas (degradacija) taip pat vyksta visame neurono ilgyje. Tikslūs NF degradacijos proceso kontrolės mechanizmai dar nėra visiškai išaiškinti, tačiau žinoma, kad gigaksonino-E3 ligazė yra universalus vidutinių filamentų grupės apykaitą reguliuojantis baltymas. Šis fermentas moduliuoja autofagijos procesus, kurie padeda skaidyti NF normaliomis sąlygomis ir skatina NF kaupimąsi sergant įvairiomis ligomis. Būtini išsamesni NF apykaitos tyrimai, nes NF degradacijos produktai, aptinkami organizmo skysčiuose, laikomi neuronų pažeidimo ir neurodegeneracijos biožymenimis [185].

2.8.2. NF neurologinių ligų kontekste

2.8.2.1. NF ir ūminiai CNS pažeidimai

NF koncentracija didėja įvykus ūminiam neuronų pažeidimui, pavyzdžiui, išeminiam galvos smegenų infarktui (GSI). Sanchez ir kt. [187] metaanalizės duomenimis, ūminiu periodu (iki 7 parų po GSI) vidutinė NFL koncentracija kraujyje buvo 62,4 pg/ml, o kontrolinės grupės – apie 15,2 pg/ml. Traenka ir kt. [188] didesnę NFL koncentraciją nustatė pacientams, patyrusiems GSI po kaklo arterijų disekacijos, negu tiems, kuriems pasireiškė praeinantis smegenų išemijos priepuolis (PSIP) ar tik lokalūs simptomai. Nors ankstyvuoju periodu

po GSI NFL lygis būna aukštesnis negu po PSIP, kol kas šių būklių diferencinei diagnostikai NFL negali būti patikimai naudojamas. NFL taip pat nenaudojamas sprendžiant dėl ūminio GSI gydymo taktikos [189].

Labiausiai NFL koncentracija padidėja poūmiu GSI laikotarpiu (9–90 dienų po GSI), o piką pasiekia tarp 14 ir 21 dienos (mediana – 847,8 pg/ml). Manoma, kad ši fazė sutampa su neuronų citoskeleto irimo piku. Aksonų pažeidimas prasideda labai greitai po GSI pradžios, tačiau uždelstas NFL koncentracijos pikas gali būti susijęs su lėta fermentų vykdoma NF degradacija Valerio degeneracijos būdu [187].

Lėtinėje ligos fazėje (90 dienų ir daugiau po GSI) NFL koncentracija sumažėja iki 73,5 pg/ml (mediana), t. y. išlieka aukštesnė negu kontrolinės grupės ir panaši į nustatomą įvairiomis lėtinėmis cerebrovaskulinėmis ligomis sergančių pacientų grupėse (lėtinė smulkiųjų kraujagyslių liga, cerebrinė autosominė dominantinė arteriopatija su požieviniais infarktais ir leukoencefalopatija (angl. *cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy*, CADASIL)) [187]. NOTCH3 geno mutacijos sukelto CADASIL atveju serumo NFL lygis koreliuoja su ligos sunkumu, progresavimu ir 17 m. išgyvenamumu [190, 191].

Padidėjusi NFL koncentracija kraujyje koreliuoja su modifikuotos Rankino skalės, nurodančios paciento funkcinį savarankiškumą, įverčiu praėjus 90 dienų po GSI. Nauja metaanalizė [192] patvirtino, kad kraujo NFL gali būti tinkamas biožymuo funkcinėms išeitims po GSI prognozuoti. Sunkesni GSI sukelia didesnį neuroaksoninį pažeidimą ir atitinkamai blogesnes ilgalaikes išeitis. Dėl savo prognostinių savybių NFL galėtų būti naudojamas tiriamiesiems į GSI klinikinius tyrimus atrinkti ir kaip surogatinis GSI išeičių biožymuo insulto gydymo tyrimuose [187].

NFL koncentracija didėja ne tik įvykus išeminiam GSI. Vieno iš tyrimų duomenimis, smegenų skysčio NFL koncentracija koreliavo su Nacionalinių sveikatos institutų insulto skalės (angl. *National Institutes of Health Stroke Scale*, NIHSS) įverčiais praėjus 10–14 dienų ir su išplėstinės Glasgo komos skalės įverčiais praėjus vieniems metams po subarachnoidinės hemoragijos [189, 193].

NFL koncentracija taip pat didėja įvykus hipoksiniam-išeminiam galvos smegenų pažeidimui sustojus širdžiai. Didesnis serumo NFL lygis praėjus 24–72 val. po įvykio patikimai prognozuoja blogesnes neurologines išeitis po 6 mėn. NFL yra jautresnis blogos prognozės žymuo negu kiti serumo biožymenys (*tau*, neuronams specifinė enolazė, S100β ir kt.) [194] ar diagnostiniai metodai (elektroencefalograma, somatosensoriniai SP, galvos smegenų kompiuterinė tomografija ar ragenos ir vyzdžių refleksai) [195]. 2025 m. Europos gaivinimo tarybos ir Europos intensyviosios terapijos medicinos draugijos

gairėse rekomenduojama prognozei po gaivinimo naudoti neuronams specifinę enolazę, bet ne serumo NFL dėl patikimų duomenų ir laboratorinių normų stokos bei prasto prieinamumo [196]. 2025 m. Amerikos širdies asociacijos gairės dėl kardiopulmoninio gaivinimo ir skubios kardiovaskulinės pagalbos pateikia 2b klasės rekomendaciją, kad didelė neuronams specifinės enolazės arba NFL koncentracija serume per 72 val. nuo gaivinimo gali būti blogos prognozės požymis pacientams, esantiems komos būklės [197].

NFL taip pat reikšmingai didėja patyrus galvos smegenų traumą, ypač susijusią su sportu [198]. Pradinė NFL koncentracija koreliuoja su traumos sunkumu ir pokontūziniais simptomais iki 12 mėn. [199]. NFL padeda geriau diferencijuoti lengvą, vidutinę ir sunkią galvos traumą negu *tau*, GFAP ar UCH-L1. Be to, NFL koncentracija išlieka padidėjusi net praėjus 5 m. po traumos ir yra susijusi su pagreitėjusia smegenų atrofija [200]. NFL matavimas galėtų padėti nustatyti pacientus, kuriems reikalinga intensyvesnė priežiūra po traumos arba išsamesni vaizdiniai tyrimai [201].

2.8.2.2. NFL ir ŽIV

ŽIV greitai patenka į CNS po užsikrėtimo ir gali būti aptinkamas SS daugumai negydytų pacientų, įskaitant asmenis, kuriems nepasireiškia jokių neurologinių simptomų. Neskiriant gydymo, apie 20–30 proc. pacientų ilgainiui suserga demencija, susijusia su ŽIV (angl. *HIV-associated dementia*, HAD), pasireiškiančia pažintinių funkcijų ir motorikos sutrikimais, reikšmingai bloginančiais funkcines išeitis ir trumpinančiais gyvenimo trukmę [202]. ŽIV užsikrėtusių asmenų SS ir kraujo NFL koncentracija yra reikšmingai didesnė negu ŽIV neužsikrėtusių asmenų. Nagrinėjant ŽIV užsikrėtusių pacientų, turinčių įvairaus sunkumo kognityvinių sutrikimų, duomenis, nustatyta, kad jų SS NFL koncentracija buvo didesnė negu sergančiųjų kitomis demencijomis ir apskritai viena didžiausių tarp sergančiųjų įvairiomis neurologinėmis ligomis [4].

Tiriant negydytus ŽIV užsikrėtusius asmenis, randama proporcingai didėjanti SS NFL koncentracija, priklausanti nuo ligos stadijos. Daliai pacientų NFL koncentracija padidėja net pradinio užsikrėtimo metu ir gali atspindėti ankstyvą imuninę CNS aktyvaciją ir aksonų degeneraciją [203]. HAD stadijoje NFL koncentracija viršija normos ribas visais atvejais [204].

Taikant antiretrovirusinę terapiją, NFL koncentracija mažėja, tačiau dažnai nepasiekia ŽIV neužsikrėtusių asmenų lygio. NFL greičiausiai atspindi kumuliacinį CNS pažeidimą kartu su nedidele tebevykstančia imunine aktyvacija ir aksonų degradacija. NFL koncentracijos mažėjimas koreliuoja su CD4+ limfocitų skaičiaus didėjimu ir ŽIV RNR koncentracijos SS mažėjimu [205], todėl NFL galėtų būti naudojamas kaip gydymo efektyvumo rodiklis.

NFL – nespecifinis neurodegeneracijos rodiklis, todėl ŽIV užsikrėtusiems asmenims jo koncentracija didėja ne tik gilėjant imunosupresijai ir ryškėjant kognityviniams sutrikimams. Atliekant diferencinę diagnostiką svarbu atsižvelgti ir į kitas neurologines ŽIV komplikacijas, ypač oportunistines CNS infekcijas. Kai kurių infekcijų atveju NFL koncentracija gali siekti sergant HAD nustatomą lygį, todėl tiriant ŽIV užsikrėtusius asmenis svarbu atsižvelgti ir į vaizdinių bei kitų laboratorinių tyrimų duomenis. Didžiausia NFL koncentracija randama citomegalo viruso sukeltu encefalitu sergantiems pacientams; šiai ligai būdingas ryškus nekrotizuojantis periventrikulinis pažeidimas, o mažiausia – kriptokokiniu meningitu sergantiems pacientams, kuriems dažniausiai pažeidžiami tik smegenų dangalai [206].

2.8.2.3. NFL ir neurodegeneraciniai susirgimai

ŠAS yra progresuojanti, motorinius neuronus pažeidžianti neurodegeneracinė liga. Ryškus SS ir kraujo NFL koncentracijos padidėjimas atspindi intensyvią neuronų žūtį ir leidžia patikimai diferencijuoti sergančiuosius nuo kontrolinės grupės tiriamųjų [4, 207]. Kita vertus, NFL negalėtų būti naudojamas kaip vienintelė diagnostinė priemonė ŠAS diagnozei patvirtinti, nes jo diagnostinis tikslumas atskiriant ŠAS nuo ją imituojančių būklių nėra didelis [208].

Didesnė NFL koncentracija koreliuoja su blogesniais peržiūrėtos ŠAS funkcinio reitingavimo skalės (angl. *the Revised Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale*, ALSFRS-R) įverčiais, ligos progresavimo greičiu ir viršutinio motorinio neurono pažeidimo mastu [209]. Diagnozės nustatymo metu kraujo NFL koncentracija siejamas ne tik su ligos progresavimo greičiu, bet ir išgyvenamumu, todėl NFL gali būti naudojamas kaip lengvai prieinamas ir mažai invazinis prognostinis biožymuo [210].

NFL koncentracija SS ir kraujyje padidėja anksti ligos pradžioje [211]. Besimptomių superoksido dismutazės 1 (SOD1) mutacijos nešiotojų NFL koncentracija nesiskiria nuo sveikų asmenų, tačiau pradeda didėti net iki 12 mėn. prieš pasireiškiant simptomams. Tokiems asmenims NFL gali padėti prognozuoti ligos pradžią, todėl galėtų būti naudojamas kaip rodiklis sprendžiant dėl gydymo pradžios ar tiriamųjų įtraukimo į klinikinius tyrimus [212].

Priešprasmis oligonukleotidas tofersenas yra naujas vaistas, skirtas suaugusiesiems, sergantiems ŠAS, susijusia su SOD1 geno mutacija, gydyti [213]. Šis vaistas sumažina SOD1 baltymo kiekį SS ir NFL koncentraciją plazmoje, sulėtindamas ŠAS progresavimą [214]. NFL šiuo atveju gali būti potencialus laboratorinis gydymo efektyvumo rodiklis.

Parkinsono liga (PL) yra lėtinis progresuojantis neurodegeneracinis susirgimas, pasireiškiantis motoriniais ir nemotoriniais simptomais. Ligos

priežastis – palaipsnis juodosios medžiagos *pars compacta* dopaminerginių neuronų netekimas. NFL patikimai koreliuoja su PL progresavimu ir kognityvinėmis išeitimis, tačiau sąsaja su motorinių sutrikimų blogėjimu nėra tokia aiški [215].

Ankstyvoje stadijoje PL gali būti sunku atskirti nuo atipinių parkinsoninių sindromų (APS), tokių kaip multisisteminė atrofija (MSA), progresuojantis supranuklearinis paralyžius, kortikobazalinė degeneracija ir demencija su Lewy kūneliais (angl. *dementia with Lewy bodies*, DLB). NFL gali padėti diferencijuoti šias ligas: žinoma, kad PL sergančiųjų NFL lygis artimas sveikų asmenų lygiui (bent jau ankstyvose ligos stadijose), o APS sergančiųjų – padidėjęs [216]. SS NFL leidžia atskirti PL nuo APS maždaug 80 proc. jautrumu ir 90 proc. specifiškumu. Kraujo NFL diagnostinis tikslumas nenusileidžia SS NFL diagnostiniam tikslumui. Didžiausia NFL koncentracija nustatoma MSA sergantiems pacientams [217]. DLB ir PL demencija sergantiems asmenims nustatoma mažesnė NFL koncentracija negu kitų APS atvejais; ji maždaug atitinka kitomis demencijomis nustatomą NFL lygį [216].

Hantingtono liga (HL) yra autosominiu dominantiniu būdu paveldimas progresuojantis neurodegeneracinis susirgimas, kurį sukelia dėl padidėjusio CAG pasikartojimų skaičiaus HTT gene susidarantis ir besikaupiantis mutantinis huntingtino baltymas [218]. Šios ligos atveju NFL koncentracija taip pat didėja tiek SS, tiek kraujyje [219] ir koreliuoja su UHDRS-TMS (angl. *Unified Huntington's Disease Rating Scale Total Motor Score*) skalės balais [220], pažintinių funkcijų blogėjimu ir radiologiniais smegenų atrofijos rodikliais [221]. Padidėjusi NFL koncentracija HL mutaciją turinčių tiriamųjų SS ir kraujyje randama net 3–5 m. anksčiau negu pasireiškia pirmieji simptomai [220, 221]. Šiuo metu klinikiniuose tyrimuose tiriama vienkartinė HL genų terapija AMT-130 gali sumažinti mutantinio huntingtino baltymo kiekį. Ankstyvųjų fazių rezultatai rodo, kad, be motorinių funkcijų pagerėjimo ir išgyvenamumo pailgėjimo, AMT-130 taip pat sumažina NFL koncentraciją [218].

Creutzfeldto ir Jakobo liga (angl. *Creutzfeldt-Jakob disease*, CJD) yra prionų sukeliamas, greitai progresuojantis neurodegeneracinis susirgimas. Padidėjusi NFL koncentracija gali būti nustatoma SS ir kraujyje tiek sporadinės, tiek genetinės CJD atveju dar prieš pasireiškiant simptomams ir koreliuoja su išgyvenamumu [211, 222]. NFL koncentracija sergant šia liga yra viena didžiausių iš visų neurologinių susirgimų, mažesnė tik už nustatomą HAD ir ŠAS atvejais [216].

2.8.2.4. NFL ir neurodegeneracinės demencijos

Alzheimerio liga (AL) ir lengvu kognityviniu sindromu (LKS) sergančių pacientų NFL koncentracija yra reikšmingai didesnė negu sveikų kontrolinės grupės asmenų. AL atveju ji didesnė negu LKS sergančių pacientų [223]. Esant specifinėms AL mutacijoms ir periodiškai matuojant NFL koncentraciją, jos padidėjimą mutacijų nešiotojams galima nustatyti net 10–16 m. prieš pasireiškiant simptomams. NFL koncentracijos pikas sutampa su pirmųjų simptomų pasireiškimu [224]. NFL koncentracija SS ir kraujyje neigiamai koreliuoja su MMSE rezultatais ir teigiamai – su amžiumi. Didesnė pradinė NFL koncentracija reikšmingai susijusi su greitesniu pažintinių funkcijų ir bendros būklės blogėjimu, todėl galėtų būti prognostinis AL biožymuo [225].

Lyginant su kitais AL biožymenimis, SS NFL koncentracija koreliuoja su bendrojo ir fosforilinto *tau* baltymo bei neurogranino koncentracijomis, tačiau nekoreliuoja su beta amiloido (Aβ) koncentracija [226]. Manoma, kad SS bendrojo *tau* baltymo koncentracija atspindi nuo amiloido priklausomą neurodegeneraciją arba padidėjusį *tau* išskyrimą iš amiloido paveiktų neuronų, o SS NFL gali atspindėti tiek nuo amiloido priklausomą, tiek nuo jo nepriklausomą neuronų žūtį. Tai ypač svarbu, nes, sergant AL, reikia atsižvelgti ir į kitų proteinopatijų, smulkiųjų kraujagyslių ligos bei neurouždegimo sukeliamą neurodegeneraciją (vadinamąją *mišrios kilmės demenciją*) [216].

Frontotemporaline demencija (FTD) sergančių pacientų serume NFL koncentracija yra maždaug 4 kartus didesnė negu sveikų asmenų. Padidėjimas koreliuoja su ligos sunkumu ir gali būti nustatomas likus 1–2 m. iki klinikinių simptomų pasireiškimo [186]. NFL galėtų būti naudingas diferencijuojant AL ir FTD – pastarąja liga sergančių pacientų NFL koncentracija yra didesnė [216]. Iš FTD spektro ligų didžiausia SS NFL koncentracija nustatoma sergant pirmine progresuojančia afazija, ypač nesklandžiuoju ir semantiniu jos variantais. Vis dėlto vien NFL nepakanka AL ir FTD patikimai diferencijuoti, tačiau kartu vertinant SS Aβ42 ir fosforilinto *tau* baltymo koncentracijas pasiekiamas 86 proc. jautrumas ir 100 proc. specifiškumas [216].

NFL galėtų būti vertingas žymuo ne tik ligos sunkumui ir progresavimui prognozuoti, bet ir demencijoms diferencijuoti nuo kitos kilmės pažintinių ir elgesio sutrikimų, pavyzdžiui, depresijos ar kitų psichiatrinių būklių, taip pat diferencinei greitai progresuojančios demencijos diagnostikai, pavyzdžiui, įtariant CJD ar neurosifilį [216].

2.8.2.5. NFL ir IS

Dar 1996 m. publikuotame NFL tyrime pastebėta, kad, sergant IS, kaip ir įvairiomis kitomis neurologinėmis ligomis, SS nustatoma didesnė NFL koncentracija negu sveikų kontrolinių tiriamųjų [227]. Vėlesnės metaanalizės šiuos rezultatus patvirtino vertinant tiek SS, tiek serumo ir plazmos NFL [5, 228]. NFL leidžia patikimiau negu NFH atskirti RRIS ir KIS sergančiuosius nuo sveikų asmenų [229]. Tai paaiškina, kodėl dauguma tyrimų dabar atliekama tiriant lengvąją NF grandinę. Vis dėlto kol kas visuotinai priimtų NFL normų IS diagnostikai nėra.

SS NFL koncentracija laikinai padidėja paūmėjimų metu, atspindėdama aktyvų uždegiminį CNS procesą ir aksonų pažeidimą. Koncentracija pradeda didėti šiek tiek anksčiau negu pasireiškia klinikiniai simptomai arba jiems jau pasireiškus, o piką pasiekia maždaug po 3 sav. nuo simptomų pradžios. Padidėjimas išlieka net ir praėjus 15 sav. [230]. Po šio laikotarpio SS NFL koncentracija palaipsniui grįžta į pradinį lygį. Panaši dinamika pastebima ir matuojant serumo NFL koncentraciją [231], tačiau jos pikas pasiekiamas praėjus maždaug 5,5 sav. nuo simptomų pradžios [232]. Toks vėlavimas gali būti paaiškinamas tuo, kad NFL apykaita SS yra lėta, o NFL į kraują patenka ne iš karto. Esama duomenų, kad serumo NFL koncentracija padidėja net daugiau kaip 3 mėn. prieš pasireiškiant simptomams [233], tačiau kol kas nėra nustatyta nei aiškių NFL normų, leidžiančių prognozuoti paūmėjimą, nei rekomenduojamų stebėjimo intervalų.

Lyginant RRIS ir progresuojančiomis IS eigomis sergančiųjų SS NFL koncentraciją, RRIS paūmėjimų metu dažnai nustatoma didesnė NFL koncentracija, tačiau esama ir priešingų duomenų [234]. Tokie nevienareikšmiai rezultatai gali rodyti, kad progresuojančių IS formų atveju svarbūs ne tik IS aktyvumas ir neurodegeneracija, bet ir bendrieji veiksniai, tokie kaip amžius, smulkiųjų kraujagyslių liga, arterinė hipertenzija, cukrinis diabetas, antsvoris ir kt. Bridel ir kt. [4] metaanalizėje statistiškai reikšmingo SS NFL koncentracijos skirtumo tarp IS eigų nenustatyta. Tyrėjų nuomone, SS NFL neleidžia patikimai diferencijuoti ūminio uždegimo sukelto neuronų pažeidimo paūmėjimų metu nuo progresuojančios lėtinės neuronų degeneracijos.

KIS atspindi pirmąjį klinikinį demielinizuojantį įvykį, todėl jo metu taip pat nustatoma padidėjusi NFL koncentracija [235]. Didesnė pradinė SS NFL koncentracija gana patikimai prognozuoja tolesnį ligos aktyvumą ir perėjimą į RRIS, nors patikimesni prognostiniai žymenys yra SS oligokloninės juostos ir T2 židiniai [236]. Vis dėlto ne visuose tyrimuose nustatoma stipri sąsaja tarp SS NFL koncentracijos ir perėjimo į RRIS [237], taigi duomenys kol kas

nevienareikšmiški. Viename iš RIS tyrimų nustatyta, kad SS NFL koncentracija >260 pg/ml ir serumo NFL koncentracija >5 pg/ml RIS diagnozės nustatymo metu patikimai prognozavo ligos aktyvumą ir klinikinį perėjimą į IS [238]. Panašūs rezultatai gauti ir kitame tyrime [239].

Ištyrus JAV Gynybos departamento serumo saugykloje saugomus kariuomenės personalo serumo mėginius, atliktas įdomus atvejo–kontrolės tyrimas. Bjornevikas ir kt. [240] nustatė, kad 60 iš pradžių sveikų asmenų, kuriems vėliau diagnozuota IS, serume NFL koncentracija buvo didesnė negu asmenų, kuriems liga nebuvo diagnozuota. Intervalo tarp kraujo paėmimo ir pirmųjų IS simptomų mediana – 6 metai. NFL koncentracija didėjo artėjant simptomų pradžiai. Ryškiausias padidėjimas nustatytas prieš pat pasireiškiant simptomams.

Kraujo NFL turi ir prognostinę vertę sergant IS. Didesnė pradinė NFL koncentracija susijusi su didesne atkryčio, greitesnės galvos ir nugaros smegenų atrofijos bei greitesnio EDSS balų didėjimo rizika [228]. KIS metu padidėjusi SS NFL koncentracija koreliuoja su naujų T2 ir Gd+ židinių skaičiumi vėliau atliktuose MRT tyrimuose [237]. Šveicarų IS kohortos tyrimo grupė [241] nustatė, kad RRIS sergančių tiriamųjų, turinčių Gd+ židinių galvos ar nugaros smegenyse arba abiejose srityse, serumo NFL koncentracija buvo didesnė negu tiriamųjų, neturinčių kontrastą kaupiančių židinių. Kitame tyrime [242] nustatytas reikšmingas serumo NFL koncentracijos padidėjimas 3 mėn. laikotarpiu prieš Gd+ židinių atsiradimą ir po jo, taigi SS ir serumo NFL gali būti prognostiniai radiologinio ligos aktyvumo biožymenys, leidžiantys numatyti ligos aktyvumą, kurį MRT galima nustatyti tik retrospektyviai.

2025 m. sisteminė literatūros apžvalga, įtraukusi 75 NFL tyrimus, parodė, kad didesnė serumo NFL koncentracija yra prognostinis paūmėjimų, spartesnio ligos progresavimo ir radiologinio aktyvumo žymuo. Mažesnė negu vidutinė serumo NFL koncentracija buvo susijusi su didesne tikimybe pasiekti NEDA-3 [243, 244]. 2022 m. atlikta metaanalizė [231] taip pat patvirtino, kad asmenys, kurių pradinė serumo NFL koncentracija yra didesnė, greičiau pasiekia EDSS ≥ 4,0. Mokslinėje literatūroje aprašomas NFL ryšys tiek su spartesniu galvos smegenų, tiek su nugaros smegenų tūrio mažėjimu. Viename iš perspektyviųjų tyrimų [245] per pirmuosius 5 m. po IS diagnozės nustatymo didesnė serumo NFL koncentracija buvo susijusi su didesniu MRT židinių kiekiu ir smegenų atrofija po 10 m. Panašūs rezultatai gauti ir tyrimuose, kuriuose stebėjimo laikotarpis buvo trumpesnis [234, 246]. Didesnė pradinė serumo NFL koncentracija taip pat patikimai prognozuoja nugaros smegenų atrofiją per 5 m. [234].

Daugėja duomenų, kad NFL gali būti naudojamas atsakui į gydymą stebėti. Tyrimai su įvairiais LEM vaistais parodė, kad SS ir kraujo NFL koncentracija gydant mažėja, o negydytų pacientų išlieka panaši. Viename iš tyrimų [247] 35 IS sergantys pacientai 12–24 mėn. vartojo imunosupresinį vaistą mitoksantroną. Jų SS NFL koncentracija vidutiniškai sumažėjo 51 proc. Toks sumažėjimas dažniausiai pastebėtas tarp anksčiau negydytų pacientų ir asmenų, kurie tyrimo pradžioje turėjo Gd+ židinių. Gydymas natalizumabu per 6–12 mėn. sumažino SS NFL koncentraciją vidutiniškai nuo 1300 ng/l iki 400 ng/l, o tai atitiko sveikų tiriamųjų NFL lygį. Šis sumažėjimas nepriklausė nuo ankstesnio gydymo ar ankstesnio ligos aktyvumo [248]. Yra duomenų ir apie fingolimodo [249], okrelizumabo [250], dimetilfumarato [251] bei platforminių terapijų [252] efektyvumą [253]. Panašu, kad NFL atsakas priklauso nuo gydymo intensyvumo. Didžiausias NFL koncentracijos sumažėjimas pastebimas gydymo didelio intensyvumo vaistais (monokloniniais antikūnais, tokiais kaip natalizumabas, alemtuzumabas, okrelizumabas, rituksimabas), mažesnis – vidutinio efektyvumo vaistais (teriflunomidu, dimetilfumaratu, fingolimodu, siponimodu), o mažiausias – platforminiais vaistais (interferonais ir glatiramerio acetatu) [254, 255].

Apibendrinant galima teigti, kad vienkartinio NFL koncentracijos matavimo rezultatus sergant IS gali būti sudėtinga interpretuoti dėl daugelio veiksnių, tokių kaip paūmėjimai, aktyvūs židiniai, progresuojanti ligos eiga ir amžius. Didesnę klinikinę vertę gali turėti NFL koncentracijos dinamikos vertinimas, leidžiantis prognozuoti artėjantį paūmėjimą, nustatyti ligos progresavimą ir stebėti atsaką į gydymą. Šiuo metu IS stebėsena daugiausia remiasi kartotiniais MRT tyrimais, tačiau šis būdas turi trūkumų dėl riboto prieinamumo, techninių MRT aparatų skirtumų, apsunkinančių pokyčių vertinimą, ir gadolinio kontrastinės medžiagos kaupimosi rizikos [216]. Kraujo NFL kai kuriais atvejais galėtų papildyti ar net iš dalies pakeisti radiologinę ligos stebėseną.

2.8.3. NF laboratorinė diagnostika ir ypatumai

NF tyrimo metodai per pastaruosius tris dešimtmečius labai patobulėjo. Pirmiausia NFL pradėtas tirti SS, kuriame dėl tiesioginio sąlyčio su CNS nustatoma didelė jo koncentracija. Pirmosios kartos imunoblotingo (angl. *Western blot*) metodai buvo pusiau kiekybiniai, tačiau jais neurologinėmis ligomis sergančių pacientų SS buvo nuosekliai aptinkama įvairių NF izoformų [227]. Ankstyviausias kiekybinis laboratorinis metodas NFL koncentracijai SS matuoti buvo enziminė imunoadsorbcinė analizė (angl. *enzyme-linked immunosorbent assay*, ELISA). Vis dėlto SS tyrimų trūkumas yra invazyvus mėginio

paėmimas: norint stebėti NFL dinamiką, reikalingos pakartotinės juosmeninės punkcijos. NFL koncentracijai kraujyje matuoti ELISA metodas nėra pakankamai jautrus. Mažiausia šiuo metodu išmatuojama NFL koncentracija yra 78 pg/ml [256].

Metodai, leidžiantys matuoti NFL koncentraciją kraujyje (serume ir plazmoje), atsirado po 2000 m., o moksliniuose tyrimuose plačiau pradėti naudoti nuo 2016 m. SS, serume ir plazmoje išmatuotos NFL koncentracijos gerai koreliuoja tarpusavyje [256]. Kraujo NFL tyrimas suteikia galimybę koncentraciją matuoti kartotinai.

Elektrochemiliuminescencijos (angl. *electrochemiluminescence immunoassay*, ECL arba ECLIA) technologija pasižymi didesniu jautrumu negu ELISA – žemiausia išmatuojama koncentracija yra 15,6 pg/ml [241, 256]. Ši analitinė platforma leidžia matuoti SS ir iš dalies kraujo NFL, tačiau naudojama rečiau negu naujausios NFL matavimo metodikos [244, 256].

Kol kas pažangiausia technologija kraujo NFL tirti yra SIMOA (angl. *single molecule array*). Ji net 126 kartus jautresnė už ELISA ir 25 kartus už ECL. Apatinė jautrumo riba – 0,62 pg/ml [256]. Taikant šį metodą, naudojami standartiniai ELISA reagentai, tačiau gauti imuniniai kompleksai izoliuojami ant mažų paramagnetinių dalelių. Kiekviena dalelė vėliau patenka į „šulinėlį“, kurio tūris matuojamas femtolitrais, ir yra analizuojama individualiai. Ši technologija patikimai nustato itin mažą NFL koncentraciją jaunų sveikų žmonių kraujyje, todėl ja galima stebėti net ir nedidelius koncentracijos svyravimus [241].

Kai kurie fiziologiniai veiksniai, tokie kaip amžius, gretutinės ligos, kūno masės indeksas ir kt., taip pat gali daryti įtaką NFL koncentracijai, todėl, vertinant rezultatus, į juos svarbu atkreipti dėmesį. Kol kas nėra nustatyta aiškios koreliacijos tarp lyties ir NFL koncentracijos. Bridel ir kt. [4] metaanalizėje vyrų SS NFL koncentracija buvo 26 proc. didesnė negu moterų. Tai galima paaiškinti tuo, kad vyrų galvos smegenyse baltosios medžiagos kiekis procentiškai didesnis negu moterų, o SS NFL koncentracija šį fiziologinį skirtumą tiesiog atspindi [257]. Kita vertus, matuojant kraujo NFL koncentraciją aiškių skirtumų tarp lyčių nerandama nei tarp sveikų tiriamųjų [258, 259], nei tarp sergančiųjų įvairiomis neurologinėmis ligomis. Išimtis yra ŠAS, kai didesnė koncentracija nustatoma moterims, galimai dėl būdingos sunkesnės eigos (dažnesnė bulbarinė forma ir trumpesnis išgyvenamumas) [260].

Vienas iš pagrindinių fiziologinių veiksnių, veikiančių NFL koncentraciją, yra amžius. Gerai žinoma, kad jam didėjant, kyla ir NFL koncentracija tiek tarp sveikų asmenų, tiek tarp sergančiųjų įvairiomis neurologinėmis ligomis. Manoma, kad su amžiumi stiprėja neuronų degeneracijos procesai, kraujo ir smegenų barjeras tampa pralaidesnis, o likvoro apykaita lėtesnė [261, 262].

Bridel ir kt. [4] metaanalizėje pastebėta, kad sveikoje populiacijoje logaritmuota SS NFL koncentracija kasmet didėjo apie 3,3 proc. Minėtina, kad 3,1 proc. metinis logaritmuoto SS NFL koncentracijos didėjimas nurodomas ir Yilmaz ir kt. tyrime [206]. Panaši tendencija nustatyta ir tarp sergančiųjų bipoliniu sutrikimu ir įvairiomis neurodegeneracinėmis ligomis [4]. Šio ryšio nepastebėta tarp pacientų, sergančių IS, su ŽIV asocijuotais neurokognityviniais sutrikimais ir greitai progresuojančiomis demencijomis (FTD, ŠAS, FTD-ŠAS, parkinsoniniais sindromais ir HD) [4]. Galima manyti, kad, sergant minėtomis ligomis, vykstantis greitas aksonų pažeidimas užmaskuoja su amžiumi susijusį NFL koncentracijos didėjimą. Khalilas ir kt. [258] nurodo 2,2 proc. kraujo NFL koncentracijos didėjimą sveikiems asmenims kiekvienais metais, tačiau vyresnių negu 60 m. asmenų grupėje aprašomas 4,3 proc. kasmetinis didėjimas. 50–70 m. amžiaus tarpsniu serumo NFL normos padidėja beveik dvigubai. Šioje amžiaus grupėje pastebimas ir didesnis NFL koncentracijos variabilumas, galimai dėl gretutinių ligų, būdingų vyresniems žmonėms [261].

Keliuose tyrimuose [263, 264] pastebėtas stiprus atvirkštinis ryšys tarp kūno masės indekso (KMI) ir kraujo NFL koncentracijos. Asmenų, turinčių didesnį KMI, cirkuliuojančio kraujo tūris yra atitinkamai didesnis, todėl dėl hemodiliucijos išmatuojama mažesnė NFL koncentracija. Šis ryšys išlieka net atsižvelgiant į amžių, inkstų funkciją bei gretutinę širdies ir kraujagyslių ligą [264]. Minėtina, kad SS NFL koncentracija nuo KMI nepriklauso [263].

Nėštumo metu kraujo NFL koncentracija taip pat didėja iki pat gimdymo [265, 266]. Viena iš priežasčių – iki 45 proc. didėjantis cirkuliuojančio kraujo tūris [267]. Manoma, kad kita galima priežastis yra besivystančios vaisiaus smegenys.

Inkstų veikla taip pat svarbus fiziologinis veiksnys, darantis įtaką NFL koncentracijai. Kraujo NFL koncentracija teigiamai koreliuoja su kreatinino koncentracija kraujyje ir neigiamai – su glomerulų filtracijos greičiu. Pablogėjus inkstų funkcijai, atitinkamai mažėja įvairių medžiagų pašalinimas iš organizmo ir išmatuojamos didesnės jų koncentracijos, įskaitant NFL. Inkstų patologija paveikia NFL koncentraciją nepriklausomai nuo amžiaus – ši tendencija pastebėta tiek tarp vaikų, tiek tarp vyresnių žmonių [268, 269].

Cukrinis diabetas – dar vienas veiksnys, didinantis NFL koncentraciją. Periferinė neuropatija yra dažna diabeto komplikacija ir iš dalies galėtų paaiškinti NFL koncentracijos padidėjimą [270]. Vis dėlto aprašytas ir diabeto ryšys su CNS neuronų degeneracija bei KF pablogėjimu [271]. Didesnė NFL koncentracija taip pat nustatoma sergantiesiems prieširdžių virpėjimu [272], širdies nepakankamumu [273], ji siejama su didesne GSI ir sisteminės embolizacijos rizika [272] bei kitų širdies ir kraujagyslių ligų rizika [274].

Yra duomenų, kad gyvenimo būdo veiksniai taip pat gali daryti įtaką NFL koncentracijai. Skerspjūvio tyrime [275], kuriame analizuoti daugiau kaip 2 000 asmenų duomenys, nustatyta, kad serumo kotinino (kontakto su tabako dūmais biožymens) koncentracija teigiamai koreliavo su serumo NFL koncentracija. Ilgalaikis rūkymas gali prisidėti prie neuronų pažeidimo per oksidacinį stresą, uždegimą ir DNR pažeidimus. Kitame populiaciniame tyrime [270] nustatyta, kad ir nesaikingas alkoholio vartojimas susijęs su didesne serumo NFL koncentracija. NFL tirtas net kaip galimas biožymuo priklausomybei nuo alkoholio stebėti ir prognozuoti [276]. Minėtina, kad, gydant priklausomybę ir nebevartojant alkoholio, NFL koncentracija mažėja, galimai atspindėdama aktyvaus neuronų pažeidimo mažėjimą [277].

Apibendrinant galima teigti, kad NFL yra universalus aksonų pažeidimo žymuo, priklausantis nuo daugelio fiziologinių veiksnių ir nespecifiškai didėjantis esant įvairioms patologinėms būklėms. Atsižvelgiant į sudėtingą šių veiksnių sąveiką, iki šiol nėra nustatyta visuotinai priimtų NFL normų. Bandyta nustatyti NFL normas atsižvelgiant į amžiaus grupes [278, 279]. Daugeliu atvejų NFL koncentracijai įvertinti ligų ir amžiaus kontekste naudojami Z įverčiai bei procentilės. Sukurta įvairių interaktyvių įrankių, leidžiančių mokslininkams ir klinicistams preliminariai vertinti pacientų NFL koncentraciją. Vienas iš tokių įrankių – Šveicarijos IS kohortos duomenų bazės įverčiais paremta serumo NFL normų programėlė, kurioje atsižvelgiama į tiriamojo amžių bei KMI ir apskaičiuojamas Z įvertis arba procentilė (https://shiny.dkfbasel.ch/baselNFLreference/) [280]. Vermunt ir kt. [281] sukūrė panašų įrankį, kuriuo galima apskaičiuoti sveikų ir įvairiomis CNS ligomis (IS, AL, demencija su Lewy kūneliais ar FTD) sergančių tiriamųjų SS arba serumo NFL įverčių procentiles, atsižvelgiant į amžių (https://mybiomarkers.shinyapps.io/Neurofilament/). Šie įrankiai leidžia preliminariai įvertinti, ar individo NFL koncentracija atitinka jo amžiaus normos ribas, ar jas viršija, ir ar ji būdinga kitiems tiriamiesiems, turintiems tą pačią patologiją. Vis dėlto dėl didelio normalių verčių persidengimo ir daugybės įtaką darančių veiksnių kol kas nėra nei tarptautinių, nei nacionalinių patvirtintų NFL normų.

3. TYRIMO METODIKA IR TIRIAMIEJI

3.1. Mokslinio tyrimo dizainas ir apimtis

Siekiant įgyvendinti šiame darbe išsikeltą tikslą, nuspręsta atlikti perspektyvųjį kohortos tyrimą. Tyrimas pagal suformuluotus uždavinius suskirstytas į du etapus.

Pirmasis etapas – skerspjūvio tyrimas. Pacientai, kuriems įtarta IS, atvykę planinio ištyrimo į Nervų ligų skyrių, buvo kviečiami dalyvauti atrankoje. Jie buvo supažindinti su tyrimu ir pasirašė informuoto asmens sutikimo formą (IASF). Į tyrimą galutinai įtraukti tik asmenys, kurie po ištyrimo atitiko įtraukimo kriterijus. Retrospektyviai surinkti šių pacientų demografiniai ir klinikiniai duomenys, atliktas SS ir serumo NFL koncentracijos matavimas, ambulatoriškai atliktas kognityvinis testavimas bei ėjimo ir smulkiosios motorikos vertinimo testai (T25FWT, NHPT). Testavimas truko iki 30 min. NFL matavimas, KF ir motorinių funkcijų testavimas atliktas ne ligos paūmėjimo metu, praėjus ne mažiau kaip 1 mėn. po gydymo intravenine metilprednizolono pulsine terapija ir (ar) plazmaferezės procedūromis, nevartojant geriamųjų kortikosteroidų ir netaikant gydymo LEM.

Pirmojo etapo eiga KG tiriamiesiems: tiriamasis supažindintas su tyrimu; sutikęs dalyvauti tyrime, jis pasirašė IASF; įvertinti tiriamojo demografiniai duomenys ir gretutinės ligos (apklausos būdu); paimtas kraujo mėginys iš venos; atliektas kognityvinis, ėjimo ir smulkiosios motorikos vertinimas. Testavimas truko iki 30 min.

Antrasis etapas – perspektyvusis stebėjimo tyrimas. Tiriamieji pakartotinai ištirti po 12±1 mėn. ambulatorine tvarka, išmatuota serumo NFL koncentracija, įvertintos kognityvinės funkcijos ir negalia. Antrojo etapo metu taip pat įvertinti tiriamosios grupės EDSS balai, surinkti duomenys apie LEM gydymą, taikytą per pastaruosius 12 mėn., ir įvykusius paūmėjimus. Tolesnės analizės metu vertinti tiriamųjų kognityvinių funkcijų, eisenos ir smulkiosios motorikos testų rezultatai, ieškota sąsajų su NFL koncentracija SS ir serume.

3.2. Tiriamieji

Tyrimas atliktas 2020–2025 m. Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Nervų ligų skyriuje ir Konsultacijų poliklinikoje. Tiriamoji imtis buvo formuojama laikantis įtraukimo kriterijų. Į tiriamąją grupę įtraukti VUL SK Nervų ligų skyriuje dėl įtariamos IS tirti asmenys, kuriems patvirtinta IS diagnozė. Į KG įtraukti asmenys, nesergantys IS ir atitinkantys kitus įtraukimo

kriterijus. Tyrime dalyvauti kviesta 116 asmenų, kuriems įtarta IS. Vienas asmuo atsisakė dalyvauti tyrime, 16 asmenų RRIS diagnozė nebuvo patvirtinta arba jie neatitiko kitų įtraukimo kriterijų. Taigi į tyrimą įtraukti 99 asmenys, kuriems naujai diagnozuota IS; iš jų 64 pavyko ištirti pakartotinai. KG sudarė 37 sveiki asmenys, iš kurių pakartotinio ištyrimo atvyko 14. Pakartotinai netirti tiriamieji, atsisakę dalyvauti stebėjimo tyrime arba vėliau nesilankę VUL Santaros klinikose.

IS sergančiųjų įtraukimo kriterijai:

- Amžius – 18–65 m.
- Naujai diagnozuota RRIS, remiantis 2017 m. McDonaldo kriterijais.
- Asmuo neserga jokia kita CNS, psichikos liga ar kita liga, galinčia sukelti fizinę negalią ar daryti įtaką kognityvinėms funkcijoms.
- Asmuo neserga gretutinėmis ligomis, galinčiomis daryti įtaką NFL koncentracijai (arterine hipertenzija, cukriniu diabetu, smulkiųjų kraujagyslių liga, kitomis autoimuninėmis ligomis).
- Asmuo neturi regos ar klausos negalios, kuri ribotų kognityvinio ištyrimo galimybes.
- Asmuo neturi priklausomybės nuo alkoholio ar kitų psichoaktyviųjų medžiagų.
- Asmuo raštu sutinka dalyvauti tyrime, pasirašydamas IASF.

Tiriamosios grupės neįtraukimo kriterijai:

- Asmuo nesutinka dalyvauti tyrime.
- Atlikus tyrimus, nustatyta kita liga, o ne IS.
- Techninės kliūtys, trukdančios paimti SS ar kraujo mėginį arba atlikti laboratorinį tyrimą.

KG įtraukimo kriterijai:

- Amžius – 18–65 m.
- IS nenustatyta ir neįtariama.
- Asmuo neserga jokia kita CNS, psichikos liga ar kita liga, galinčia sukelti fizinę negalią ar daryti įtaką kognityvinėms funkcijoms.
- Asmuo neserga gretutinėmis ligomis, galinčiomis daryti įtaką NFL koncentracijai (arterine hipertenzija, cukriniu diabetu, smulkiųjų kraujagyslių liga, kitomis autoimuninėmis ligomis).
- Asmuo neturi regos ar klausos negalios, kuri ribotų kognityvinio ištyrimo galimybes.
- Asmuo neturi priklausomybės nuo alkoholio ar kitų psichoaktyviųjų medžiagų.
- Asmuo raštu sutinka dalyvauti tyrime, pasirašydamas IASF.

KG neįtraukimo kriterijai:

- Asmuo nesutinka dalyvauti tyrime.
- Nustatyta ar įtarta IS.
- Techninės kliūtys, trukdančios paimti kraujo mėginį arba atlikti laboratorinį tyrimą.

Duomenys pacientų populiacijai aprašyti buvo renkami retrospektyviai iš ligos istorijų arba apklausos būdu. Rinkti visų tiriamųjų demografiniai duomenys (lytis, amžius, išsilavinimo trukmė metais, dešiniarankiškumas arba kairiarankiškumas), informacija apie gretutines ligas (dėl įtraukimo ar neįtraukimo kriterijų atitikimo), serumo NFL koncentracija, išmatuota Simoa metodu, BICAMS testų rinkinio rezultatai, ėjimo testo (T25FWT) ir smulkiosios motorikos testo (NHPT) rezultatai. T25FWT ir NHPT kartu toliau vadinami *kiekybiniais motorikos testais* arba *rodikliais*.

Pacientų, sergančių IS, grupėje papildomai rinkti šie duomenys: susirgimo data, bendroji ir neurologinė būklė (neurologiniai sindromai, EDSS), vaizdinių tyrimų duomenys (MRT nustatytų demielinizuojančių židinių lokalizacija, skaičius, kontrasto kaupimas), SS ir serumo citologinių ir biocheminių tyrimų rezultatai, NFL koncentracija SS, nustatyta imunofermentinės analizės metodu, OJ nustatymas SS, diagnostikos tikslais atliktų regos ir somatosensorinių sukeltųjų potencialų rezultatai.

Taip pat vertintas pacientų, sergančių IS, gydymas LEM. Šis gydymas buvo skiriamas visiems pacientams. Interferonai beta 1a arba 1b, glatiramero acetatas, teriflunomidas ir dimetilfumaratas buvo priskiriami PM, o ponezimodas, fingolimodas, kladribinas ir monokloniniai antikūnai (natalizumabas, okrelizumabas, ofatumumabas) – AEV. Fiksuoti tyrimo metu atlikti gydymo pakeitimai ir jų priežastys, tokios kaip paūmėjimai (vertinti kaip nepakankamo gydymo efektyvumo požymis), šalutiniai reiškiniai ir (ar) vaisto netoleravimas.

3.3. Bioetikos leidimas

Šiam tyrimui vykdyti 2020 m. vasario 25 d. gautas Vilniaus regioninio biomedicininių tyrimų etikos komiteto leidimas atlikti biomedicininį tyrimą (Nr. 2020/2-1200-685). 2023 m. lapkričio 14 d. gautas leidimas keisti biomedicininio tyrimo dokumentus (Nr. 2023-LP-91). Leidimų kopijos pateikiamos prieduose. Prieš dalyvaudami tyrime visi tiriamieji pasirašė IASF dviem egzemplioriais, kurių vienas atiduotas tiriamajam.

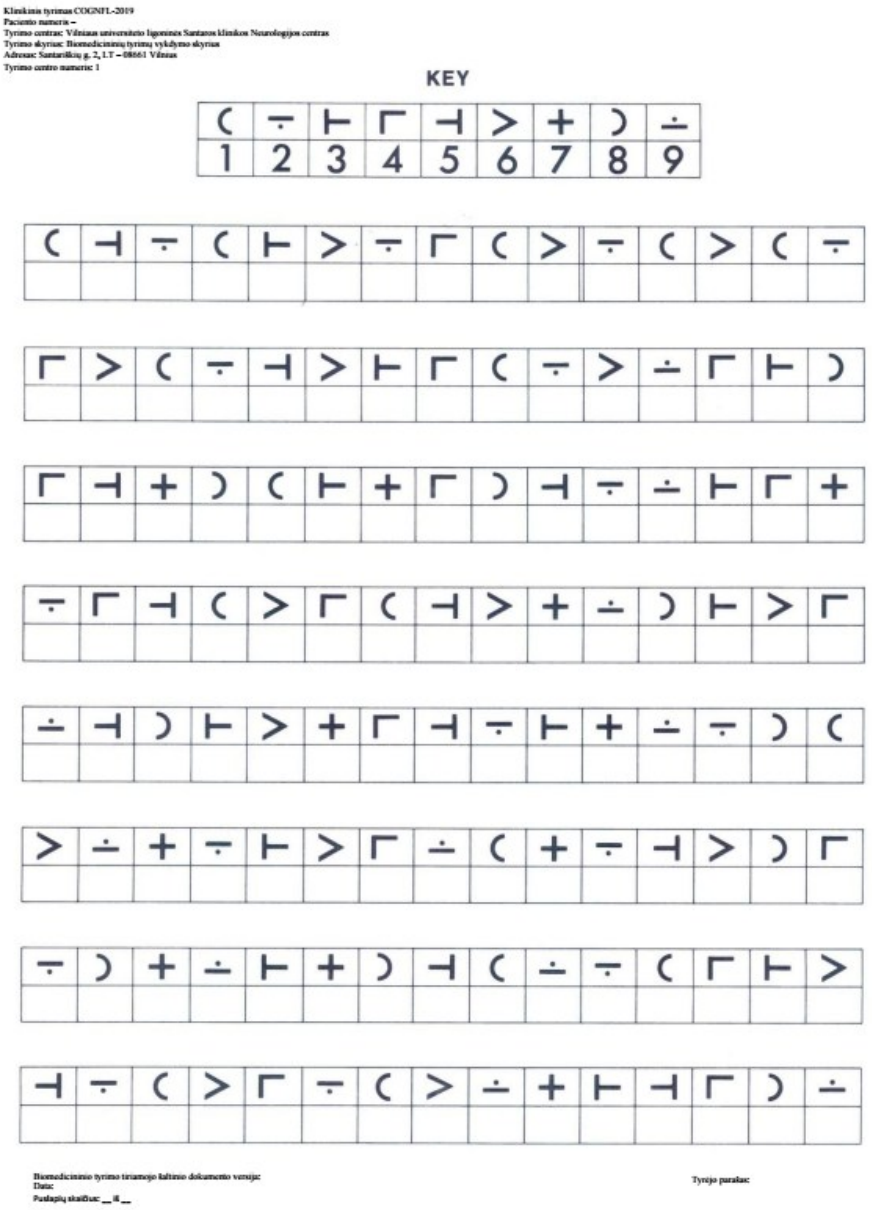
3.4. Pažintinių funkcijų vertinimas

Pažintinėms funkcijoms vertinti naudota BICAMS testų baterija, kurią sudaro trys testai: SDMT, CVLT-II (CVLT) ir BVMT-R (BVMT). Pakartotiniam ištyrimui po 12 mėn. buvo naudojamos alternatyvios testų versijos, kad būtų išvengta išmokimo efekto. KG rezultatai panaudoti tiriamosios grupės rezultatų Z įverčiams apskaičiuoti, naudojant medianas arba vidurkius ir interkvartilinius pločius (IKP) arba standartinius nuokrypius (SN), priklausomai nuo rezultatų pasiskirstymo.

Kiekvienos tiriamos kognityvinės srities (domeno) sutrikimu laikytas mažesnis negu –1,5 SN testo Z įvertis. Bendrasis kognityvinis sutrikimas (BKS) apibrėžtas kaip bent vienas sutrikimą rodantis trijų BICAMS testų rezultatas.

3.4.1. SDMT

SDMT [92] yra pagrindinis šiuo metu naudojamas IAG testas [96]. SDMT blanko pavyzdys pateiktas 1 pav.



1 pav. SDMT blanko pavyzdys

Testą sudaro popieriaus lapo viršuje esanti legenda, kurioje pavaizduota devynių simbolių eilutė. Po simboliais išdėstyta skaitmenų eilutė; kiekvienas skaitmuo priskirtas virš jo esančiam simboliui. Likusioje lapo dalyje pateikta simbolių serija atsitiktine tvarka. Iš pradžių tiriamasis supažindinamas su

instrukcija, peržiūri legendą ir pasitreniruoja įrašyti tinkamus skaitmenis prie simbolių. Po tokio pasiruošimo jam duodama 90 sek., per kurias reikia suporuoti kuo daugiau simbolių su tinkamais skaitmenimis. Testo rezultatas yra teisingų porų skaičius per skirtą laiką.

Testo jautrumas – 82 proc., specifiškumas – 60 proc. Testas patikimas ir gerai toleruojamas pacientų, tinkamas vertinti skirtingomis kalbomis, neturi „grindų“ ir „lubų“ efekto. Preliminariai kliniškai reikšmingas pokytis yra 3–4 testo taškai [95].

3.4.2. CVLT

CVLT yra žodinės atminties ir išmokimo testas [154]. CVLT blanko pavyzdys pateiktas 2 pav.

Tyrėjas garsiai perskaito 16 žodžių sąrašą šiek tiek mažesniu negu vienas žodis per sekundę greičiu. Sąrašą sudaro atsitiktine tvarka išdėstyti keturių semantinių kategorijų žodžiai. Tyrėjas žodžius skaito penkis kartus ta pačia tvarka. Tiriamieji turi atsiminti kuo daugiau žodžių po kiekvieno pakartojimo. Vertinamas bendras teisingai išvardytų žodžių skaičius. Testo rezultatas yra bendra per penkis pakartojimus atsimintų žodžių suma. Maksimalus balų skaičius – 80. Tyrimo trukmė – ne daugiau kaip 5–10 min. [2].

Klinikinio tyrimo COGNFL-2009
Tiriamojo numeris –
Tyrimo centras: Vilniaus universiteto Ligoninės Santaros klinikos Neurologijos centras
Tyrimo skyrius: Biomedicininių tyrimų vykdymo skyrius
Adresas: Santariškių g. 2, LT – 08661 Vilnius
Tyrimo centro numeris: 1

CVLT – II
Kalifornijos Žodinio Išmokimo Testas (II.2).®

Zodis	1 bandymas	2 bandymas	3 bandymas	4 bandymas	5 bandymas	6
Krepšinis						
Sąsiuvinis						
Sala						
Biliardas						
Popierius						
Upė						
Tenisas						
Pyragas						
Aplankas						
Boksas						
Kalnas						
Tortas						
Saldainis						
Vokas						
Slėnis						
Ledai						
	__/16	__/16	__/16	__/16	__/16	

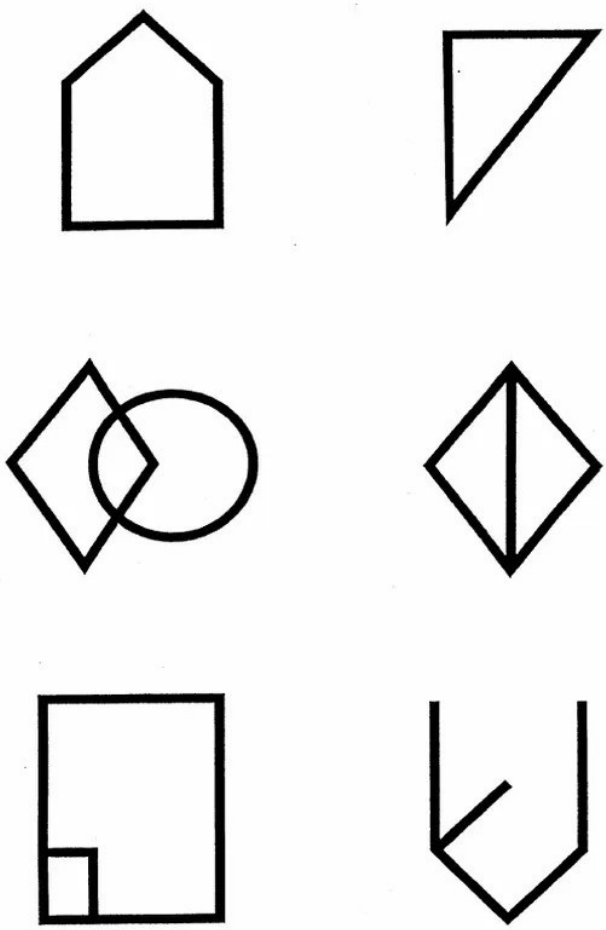
Bendras išmokimas _____/80

® VU Neurologijos ir neurochirurgijos klinikos Neurologijos centras
Biomedicininio tyrimo tiriamojo laikinio dokumento versija:
Data:
Puslapių skaičius: iii Tyrėjo parašas:

2 pav. CVLT blanko pavyzdys

3.4.3. BVMT

BVMT vertina vizualinę atmintį ir išmokimą [282]. BVMT blanko pavyzdys pateiktas 3 pav.



3 pav. BVMT blanko pavyzdys

Tiriamajam rodomos ant lapo nupieštos šešios nesudėtingos geometrinės figūros, išdėstytos po dvi trijose eilėse. Vieno bandymo metu tiriamasis stebi figūras 10 sek., po kurių ant naujo lapo turi iš atminties atkurti kuo daugiau figūrų. Svarbi tiksli figūrų forma ir vieta. Du balai skiriami, kai figūra tiksliai atkartoja rodytos figūros formą bei padėtį, vienas balas – jei figūra primena rodytos figūros formą ir (ar) padėtį, tačiau yra netikslumų. Vieno bandymo maksimalus balų skaičius – 12. Vertinamas suminis trijų bandymų balų skaičius. Maksimali balų suma – 36.

Dėl aiškumo toliau tekste ir lentelėse pradiniai ir pakartotiniai BICAMS testai žymimi atitinkamai 1 ir 2.

3.5. Negalios ir kiekybinių motorinių rodiklių vertinimas

Tiriamosios grupės negalia vertinta atsižvelgiant į EDSS balus pirminio ištyrimo metu ir praėjus 12 mėn. EDSS vertinta ne paūmėjimų metu. Ėjimas ir smulkioji motorika (motoriniai rodikliai) vertinti naudojant T25FWT ir NHPT. Trumpesnis šių testų atlikimo laikas reiškia geresnius rezultatus.

T25FWT metu tiriamasis supažindinamas su instrukcija saugiai ir kuo greičiau nueiti 25 pėdų atstumą. Pasiekęs 25 pėdų žymą, tiriamasis tą patį atstumą eina atgal. Testo metu galima naudoti pagalbines ėjimo priemones. Abiejų bandymų metu fiksuojamas laikas sekundėmis ir apskaičiuojamas vidurkis.

NHPT rinkinį sudaro plastikinis pagrindas su įdubimu vienoje pusėje ir devyniomis skylutėmis kitoje. Įdubimas skirtas devyniems kaištukams sudėti. Testo metu tiriamieji viena ranka turi po vieną imti kaištukus ir bet kokia tvarka sudėti juos į skylutes. Vos tik tai padarius, reikia kaištukus po vieną grąžinti į įdubimą. Kiekviena ranka atliekami du bandymai ir matuojamas testo atlikimo laikas. Vėliau apskaičiuojamas bandymų vidurkis.

Dėl aiškumo toliau tekste ir lentelėse pradiniai ir pakartotiniai motoriniai vertinimai žymimi atitinkamai 1 ir 2.

3.6. NFL laboratoriniai tyrimai

SS NFL koncentracija buvo matuojama naudojant ELISA metodiką (Nf-light®, UmanDiagnostics, Umeå, Švedija; platinama IBL International GmbH, Vokietija). SS NFL koncentracija pateikiama ng/ml. Serumo NFL koncentracija matuota naudojant Simoa metodiką (NFLight, Quanterix). Ji pateikiama pg/ml. Dėl aiškumo toliau tekste ir lentelėse pradinis ir pakartotinis serumo NFL koncentracijos matavimai žymimi atitinkamai 1 ir 2.

3.7. Statistinė analizė

Kad būtų pasiekta tinkama statistinė galia, reikalingas tiriamųjų skaičius apskaičiuotas naudojant G*Power programą (3.1 versija). Nustatyta 0,85 galia (1 – beta), reikšmingumo lygmuo $p < 0{,}05$, vienpusė hipotezė ir vidutinis tikėtinas efekto dydis ($f = 0{,}5$). Manno ir Whitney testui reikėjo bent 122 tiriamųjų.

Pagrindiniams tyrimo duomenims taikyti aprašomieji statistiniai metodai. Kokybiniai duomenys pateikti dažniais, normalųjį skirstinį atitinkantys kiekybiniai duomenys – vidurkiu ± SN, normaliojo skirstinio neatitinkantys – mediana [IKP]. Pasiskirstymo normalumas tikrintas naudojant Shapiro ir Wilko testą.

Kognityvinių ir motorikos testų rezultatams bei serumo NFL koncentracijai apskaičiuoti Z įverčiai, remiantis pradiniais KG rezultatais ($n = 37$). Tai neatlikta tik SS NFL koncentracijai, nes nebuvo KG duomenų Z įverčiams apskaičiuoti. Tolesniame etape normaliojo skirstinio neatitinkantiems kintamiesiems atlikta logaritminė transformacija, siekiant normalizuoti pasiskirstymą ir stabilizuoti dispersiją.

Koreliacijai tarp normalųjį skirstinį atitinkančių kintamųjų vertinti naudotas Pearsono, o tarp normaliojo skirstinio neatitinkančių kintamųjų – Spearmano koreliacijos testas. Lyginant binarinių kintamųjų grupes, naudotas chi kvadrato testas. Kiekybiniai kintamųjų grupių skirtumai, priklausomai nuo duomenų pasiskirstymo, lyginti naudojant t testą arba Manno ir Whitney U testą. Longitudiniams matavimams naudotas susijusių imčių t testas normalųjį skirstinį atitinkantiems kintamiesiems bei Wilcoxono pasirašytųjų rangų testas normaliojo skirstinio neatitinkantiems kintamiesiems.

Kognityvinių sričių ir BKS asociacijoms su NFL koncentracija, motorikos rodikliais, klinikiniais ir demografiniais duomenimis vertinti atliktos linijinės ir logistinės regresinės analizės. Prieš tai tikrintas tęstinių kintamųjų pasiskirstymo normalumas. Visos regresinės analizės buvo atliekamos atskirai kiekvienam kintamajam. Logistinė regresinė analizė taikyta, jei priklausomas kintamasis buvo dvejetainis. Linijinė regresinė analizė taikyta, jei priklausomas kintamasis buvo tęstinis. Į kiekvieną regresinės analizės modelį įtraukta lytis, amžius, vienas iš negalios arba motorikos testų (siekiant išvengti kolinearišku mo) ir NFL koncentracija SS arba serume. Analizė išsamiau aprašoma atitinkamoje rezultatų dalyje. Rezultatai laikyti statistiškai reikšmingais, kai $p < 0,05$.

4. REZULTATAI

4.1. Pirmoji tyrimo dalis: skerspjūvio tyrimas

4.1.1. Tiriamosios imties charakteristikos

Pirmajame etape į skerspjūvio tyrimo analizę įtraukti 99 IS sergantys asmenys ir 37 KG tiriamieji. Demografinės, klinikinės ir laboratorinės tiriamųjų charakteristikos pateiktos 1 lentelėje.

1 lentelė. Demografinės, klinikinės ir laboratorinės tiriamųjų charakteristikos

Kintamasis	IS	KG	*p*
Moterys, n (%)	63 (63,6 %)	29 (78,4 %)	0,102
Amžius, m.	32 [19,0]	31 [10,0]	0,308
Išsilavinimas, m.	16 [3,0]	16 [2,0]	0,135
Ligos sunkumas ir negalia			
EDSS	2,0 [1,5]	–	–
NHPT, sek.	22,9 [6,9]	18,6 [2,9]	**<0,001**
T25FWT, sek.	4,1 [1,4]	3,5 [0,7]	**<0,001**
Ankstesnių paūmėjimų fenotipas ir radiologinės charakteristikos			
Piramidinis sindromas, n (%)	95 (96,0)	–	–
Spinalinis sindromas, n (%)	22 (22,2)	–	–
Kamieninis sindromas, n (%)	21 (21,2)	–	–
Smegenėlių židiniai, n (%)	41 (41,4)	–	–
Kamieno židiniai, n (%)	47 (47,5)	–	–
Spinaliniai židiniai, n (%)	37 (37,4)	–	–
Kontrasto kaupimas MRT, n (%)	31 (31,3)	–	–
Kognityvinis įvertinimas			
SDMT	48,6±12,2	55,6±10,3	0,110
BVMT	27,0 [8,0]	31,0 [6,0]	**0,003**
CVLT	54,0 [19,0]	64,0 [10,0]	**<0,001**
Laboratorinis įvertinimas			
Citozė, ląstelės/µl	5,00 [10,00]	–	–
Baltymo koncentracija, g/l	0,39 [0,14]	–	–
OJ, n (%)	86 (86,9)	–	–
IgG/alb santykis	0,88 [0,50]	–	–
SS NFL, ng/ml	1 062,8 [2 083,3]	–	–
Serumo NFL, pg/ml	11,8 [13,8]	5,8 [4,3]	**<0,001**

Kiekybiniai duomenys, neatitinkantys normaliojo skirstinio, pateikiami kaip mediana [IKP]. BVMT – peržiūrėtas trumpasis vizualinės konstrukcinės atminties testas, CVLT – Kalifornijos žodinio išmokimo testo II leidimas, EDSS – išplėstinė negalios vertinimo skalė, IgG/alb – imunoglobulino G ir albumino santykis smegenų skystyje ir serume, IKP – interkvartilinis plotis, IS – išsėtinė sklerozė, KG – kontrolinė grupė, MRT – magnetinio rezonanso tomografija, NFL – neurofilamentų lengvoji grandinė, NHPT – Devynių skylučių testas, OJ – oligokloninės juostos, p – statistinio reikšmingumo lygmuo, SDMT – simbolių skaitmenų modalumo testas, SS – smegenų skystis, T25FWT – 25 pėdų ėjimo testas.

Grupės nesiskyrė pagal lyčių proporciją, amžių ir išsilavinimą. Abiejose grupėse daugumą sudarė moterys (IS – 63,6 %, KG – 78,4 %, $p = 0,102$). Visiems pacientams, sergantiems IS, diagnozuota RRIS, jų EDSS mediana – 2,0 [1,5]. Didžioji dalis (96,0 %) IS sergančių tiriamųjų ankstesnių paūmėjimų metu turėjo piramidinio sutrikimo požymių, penktadalis – spinalinio (22,2 %) ir kamieninio (21,2 %) pažeidimo požymių. 41,4 proc. tiriamųjų MRT vaizduose rasti smegenėlių, 47,5 proc. – kamieno, 37,5 proc. – nugaros smegenų demielinizuojantys židiniai. Aktyvūs židiniai, kaupiantys gadolinio kontrastą, rasti trečdaliui IS sergančių pacientų (31,3 %).

IS sergančių pacientų SS tyrimuose citozė ir baltymo koncentracija daugeliu atvejų neviršijo normos ribų (citozė – 5,00 [10,00] ląstelių/µl, baltymo koncentracija – 0,39 [0,14] g/l). IgG ir albumino santykio likvore mediana buvo padidėjusi – 0,88 [0,50]. Daugumos (86,9 %) IS sergančių pacientų likvore rasta oligokloninių juostų. SS NFL koncentracijos mediana – 1 062,80 ng/ml. IS grupės serumo NFL koncentracijos mediana beveik dvigubai viršijo KG serumo NFL koncentracijos medianą (atitinkamai 11,8 pg/ml ir 5,8 pg/ml, $p < 0,001$).

KG tiriamųjų BVMT ir CVLT rezultatai buvo reikšmingai geresni negu sergančiųjų IS grupės (atitinkamai 31,0 ir 27,0 bei 64,0 ir 54,0 balų). KG tiriamieji taip pat geriau atliko SDMT (55,6, palyginti su 48,6 balo), tačiau skirtumas nebuvo statistiškai reikšmingas. Atlikdami motorinius testus, KG tiriamieji taip pat buvo statistiškai reikšmingai greitesni (1 lentelė).

4.1.2. Bendrosios imties ir tiriamųjų grupių charakteristikų ryšiai

Toliau vertintos koreliacijos tarp laboratorinių, motorinių ir kognityvinių kintamųjų abiejose grupėse (2 lentelė).

2 lentelė. Koreliacijos tarp demografinių, laboratorinių, motorinių ir kognityvinių kintamųjų

Kintamasis	Koreliuoja su	Visi daly-viai (*n* = 136), *rho*	*p*	IS (*n* = 99), *rho*	*p*	KG (*n* = 37), *rho*	*p*
Am-žius	išsilavinimu	–0,038	0,669	0,003	0,978	–0,238	0,155
	EDSS1	–	–	**0,242**	0,016	–	–
	SS NFL	–	–	–0,091	0,369	–	–
	serumo NFL1	**0,175**	0,042	0,100	0,323	**0,612**	<0,001
	NHPT1	**0,295**	0,001	**0,401**	<0,001	0,03	0,862
	T25FWT1	**0,373**	<0,001	**0,504**	<0,001	0,102	0,559
	SDMT1	**–0,468**	<0,001	**–0,502**	<0,001	**–0,43**	0,008
	CVLT1	**–0,279**	0,001	**–0,322**	0,002	–0,254	0,13
	BVMT1	–0,166	0,059	–0,13	0,214	**–0,326**	0,049
Išsilavinimas	EDSS1	–	–	0,041	0,703	–	–
	SS NFL	–	–	**–0,212**	0,046	–	–
	serumo NFL1	**–0,297**	0,001	–0,11	0,304	**–0,346**	0,036
	NHPT1	**–0,251**	0,005	–0,096	0,374	–0,159	0,353
	T25FWT1	**–0,314**	0,001	–0,183	0,104	**–0,429**	0,01
	SDMT1	**0,340**	<0,001	**0,276**	0,009	**0,425**	0,009
	CVLT1	**0,358**	<0,001	0,183	0,091	**0,522**	0,001
	BVMT1	**0,474**	<0,001	**0,396**	<0,001	**0,475**	0,003
EDSS1	SS NFL	–	–	0,073	0,47	–	–
	serumo NFL1	–	–	**0,254**	0,011	–	–
	NHPT1	–	–	**0,359**	<0,001	–	–
	T25FWT1	–	–	**0,31**	0,004	–	–
	SDMT1	–	–	**–0,273**	0,006	–	–
	CVLT1	–	–	–0,128	0,223	–	–
	BVMT1	–	–	0,017	0,868	–	–
SS NFL	serumo NFL1	–	–	**0,607**	<0,001	–	–
	NHPT1	–	–	0,142	0,172	–	–

Kintamasis	Koreliuoja su	Visi daly-viai (*n* = 136), *rho*	*p*	IS (*n* = 99), *rho*	*p*	KG (*n* = 37), *rho*	*p*
	T25FWT1	–	–	–0,034	0,757	–	–
	SDMT1	–	–	–0,043	0,677	–	–
	CVLT1	–	–	–0,021	0,845	–	–
	BVMT1	–	–	–0,032	0,763	–	–
Serumo NFL1	NHPT1	**0,463**	<0,001	**0,292**	**0,004**	0,083	0,63
	T25FWT1	**0,342**	<0,001	0,169	0,121	0,17	0,329
	SDMT1	**–0,297**	<0,001	–0,172	0,091	**–0,391**	0,017
	CVLT1	**–0,294**	0,001	–0,03	0,775	**–0,363**	0,027
	BVMT1	**–0,251**	0,004	–0,051	0,625	–0,277	0,097
NHPT1	T25FWT1	**0,583**	<0,001	**0,548**	<0,001	0,308	0,072
	SDMT1	**–0,608**	<0,001	**–0,564**	<0,001	**–0,603**	<0,001
	CVLT1	**–0,513**	<0,001	**–0,396**	<0,001	–0,227	0,183
	BVMT1	**–0,331**	<0,001	**–0,232**	0,028	–0,05	0,772
T25FWT1	SDMT1	**–0,573**	<0,001	**–0,548**	<0,001	**–0,552**	0,001
	CVLT1	**–0,434**	<0,001	**–0,282**	0,01	**–0,448**	0,007
	BVMT1	**–0,374**	<0,001	**–0,305**	0,006	–0,164	0,346
SDMT1	CVLT1	**0,490**	<0,001	**0,489**	<0,001	**0,417**	0,01
	BVMT1	**0,356**	<0,001	**0,325**	0,001	0,26	0,12
CVLT1	BVMT1	**0,499**	<0,001	**0,397**	<0,001	**0,406**	0,013

Rho – Spearmano koreliacijos koeficientas, p – statistinio reikšmingumo lygmuo. Paryškintos rho reikšmės rodo statistiškai reikšmingas koreliacijas (p < 0,05).
BVMT – Peržiūrėtas trumpasis vizualinės konstrukcinės atminties testas, CVLT – Kalifornijos žodinio išmokimo testo II leidimas, EDSS – Išplėstinė negalios vertinimo skalė, IS – išsėtinė sklerozė, KG – kontrolinė grupė, NHPT – Devynių skylučių testas, SDMT – Simbolių skaitmenų modalumo testas, SS NFL – smegenų skysčio neurofilamentų lengvoji grandinė, T25FWT – 25 pėdų ėjimo testas.

Bendrojoje imtyje amžius reikšmingai koreliavo su motoriniais testais (NHPT: *rho* = 0,295, *p* = 0,001; T25FWT: *rho* = 0,373, *p* < 0,001) ir kognityviniais testais (SDMT: *rho* = –0,468, *p* < 0,001; CVLT-II: *rho* = –0,279, *p* = 0,001) – didėjant amžiui, šių testų atlikimas blogėjo. Taip pat nustatyta silpna teigiama koreliacija su serumo NFL koncentracija (*rho* = 0,175, *p* = 0,042).

Išsilavinimas teigiamai koreliavo su visais BICAMS testais (*rho* = 0,340–0,474, *p* < 0,001), neigiamai – su motoriniais testais (*rho* = –0,314–(–0,251)) ir serumo NFL koncentracija (*rho* = –0,297, *p* = 0,001).

Motoriniai testai tarpusavyje koreliavo vidutiniškai stipriai (NHPT ir T25FWT: *rho* = 0,583, *p* < 0,001). Visi kognityviniai testai reikšmingai koreliavo tarpusavyje (*rho* = 0,356–0,499, visi *p* < 0,001). Nustatytas neigiamas ryšys tarp motorinių ir kognityvinių testų (*rho* = –0,608–(–0,331), visi *p* < 0,001), t. y. lėčiau atliekami motoriniai testai koreliavo su blogesniais KF rodikliais. Serumo NFL koncentracija koreliavo su abiem motoriniais testais (NHPT: *rho* = 0,463, *p* < 0,001; T25FWT: *rho* = 0,342, *p* < 0,001) ir visais kognityviniais testais (*rho* = –0,297–(–0,251), *p* ≤ 0,004), kitaip tariant, didesnę serumo NFL koncentraciją turėję tiriamieji visus testus buvo linkę atlikti blogiau.

KG grupėje amžius su serumo NFL1 koncentracija koreliavo stipriau (*rho* = 0,612, *p* < 0,001) negu bendrojoje imtyje. Vyresnis amžius buvo susijęs su mažesniais SDMT1 ir BVMT1 įverčiais. Serumo NFL1 koncentracija silpnai neigiamai koreliavo su SDMT1 (*rho* = –0,391, *p* = 0,017) ir CVLT1 (*rho* = –0,363, *p* = 0,027), bet ne su motoriniais testais. NHPT1 nekoreliavo su T25FWT1 (*rho* = 0,308, *p* = 0,072). SDMT1 nekoreliavo su BVMT1 (*rho* = 0,260, *p* = 0,120).

IS grupėje amžius koreliavo su EDSS1 (*rho* = 0,242, *p* = 0,016), bet koreliacijos su SS NFL koncentracija (*rho* = –0,091, *p* = 0,369) ar serumo NFL1 koncentracija (*rho* = 0,100, *p* = 0,323) nenustatyta. EDSS1 reikšmingai koreliavo su serumo NFL1 koncentracija (*rho* = 0,254, *p* = 0,011), motoriniais testais (NHPT1: *rho* = 0,359, *p* < 0,001; T25FWT1: *rho* = 0,310, *p* = 0,004) ir SDMT1 (*rho* = –0,273, *p* = 0,006). Nustatyta stipri teigiama koreliacija tarp SS ir serumo NFL koncentracijų (*rho* = 0,607, *p* < 0,001). Serumo NFL1 koncentracija koreliavo su NHPT1 (*rho* = 0,292, *p* = 0,004), bet ne su T25FWT1 (*rho* = 0,169, *p* = 0,121) ar kognityviniais testais. Vis dėlto galima įžvelgti tendenciją, kad didesnė serumo NFL1 koncentracija susijusi su blogesniu SDMT rezultatu (silpna neigiama koreliacija, *rho* = –0,172, *p* = 0,091). Motorinių ir kognityvinių testų tarpusavio koreliacijos buvo panašios į bendrosios imties.

4.1.3. Kognityvinių sutrikimų dažnis

KG kognityvinių testų rezultatai buvo perskaičiuoti į Z įverčius, pagal kuriuos įvertinta tiriamoji IS grupė. Z įverčiui apskaičiuoti naudota formulė: Z = (X – vidurkis) / SN. Kontrolinės grupės vidurkiai (±SN) buvo: SDMT – 55,6±10,3, BVMT – 30,0±4,6, CVLT – 63,4±7,8. Kognityvinis sutrikimas apibrėžtas kaip Z įvertis < –1,5. Kognityvinių sutrikimų dažnis diagnozės nustatymo metu pateiktas 3 lentelėje.

3 lentelė. Kognityvinių sutrikimų dažnis (Z < –1,5)

Žemiau normos	**IS**	**KG**	***p***
SDMT,1 n (%)	10 (10,1)	0 (0,0)	0,062
BVMT1, n (%)	10 (10,1)	1 (2,7)	0,288
CVLT1, n (%)	25 (25,3)	0 (0,0)	**<0,001**
BKS1, n (%)	33 (32,3)	1 (2,7)	**<0,001**

BKS – bendrasis kognityvinis sutrikimas, BVMT – Peržiūrėtas trumpasis vizualinės konstrukcinės atminties testas, CVLT – Kalifornijos žodinio išmokimo testo II leidimas, IS – išsėtinė sklerozė, KG – kontrolinė grupė, SDMT – Simbolių skaitmenų modalumo testas.

KG tik vieno (2,7 %) tiriamojo BVMT1 rezultatas buvo mažesnis negu –1,5 SN. Visi SDMT1 ir CVLT1 rezultatai KG buvo normos ribose. IS grupėje SDMT1 ir BVMT1 sutrikimas nustatytas po 10 (10,1 %) tiriamųjų, o CVLT1 – 25 (25,3 %) tiriamiesiems. Įvertinus bendrąjį BICAMS testų atlikimą, reikšmingai daugiau IS sergančiųjų nustatytas BKS, palyginti su KG (32,3 % ir 2,7 %, $p < 0,001$).

Sergantieji IS suskirstyti į grupes pagal skirtingų kognityvinių domenų sutrikimus ir BKS. Grupių charakteristikos pateiktos 4 lentelėje.

4 lentelė. Tiriamųjų, turinčių kognityvinį sutrikimą ir jo neturinčių, grupių palyginimas

Kintamasis / testas	SDMT1 (+) (*n* = 89)	SDMT1 (−) (*n* = 10)	*p*	BVMT1 (+) (*n* = 89)	BVMT1 (–) (*n* = 10)	*p*	CVLT1 (+) (*n* = 74)	CVLT1 (–) (*n* = 25)	*p*	BKS1 (+) (*n* = 67)	BKS1 (–) (*n* = 32)	*p*
Amžius, m.	33,0 [16,0]	52,0 [21,0]	0,301	33,0 [17,0]	45,0 [22,0]	0,764	32,5 [17,0]	35,0 [22,0]	0,602	32,0 [13]	36,0 [25]	0,475
Išsila-vinimas, m.	16,0 [3,0]	15,3 [4,1]	0,283	16,0 [2,0]	13,0 [4,0]	0,096	16,0 [2,0]	15,0 [4,0]	0,87	16,0 [2]	15,0 [4,0]	0,647
EDSS	2,0 [1,5]	3,8 [4,8]	0,196	2,0 [1,5]	4,0 [4,0]	0,925	2,0 [1,5]	2,0 [2,0]	0,844	2,0 [1,5]	2,0 [2,5]	0,951
NHPT, sek.	**22,5 [6,6]**	**30,6 [7,0]**	**0,019**	**22,5 [6,6]**	**26,9 [8,4]**	**0,035**	22,2 [6,7]	25,3 [5,5]	0,35	21,9 [6,5]	25,3 [6,6]	0,079
T25FWT, sek.	4,0 [1,1]	6,6 [2,4]	**0,031**	4,0 [1,2]	5,0 [3,3]	0,25	4,0 [1,2]	4,5 [3,3]	0,203	4,0 [1,2]	4,5 [1,5]	0,147
SS NFL, ng/ml	1 078,1 [1 923,1]	965,9 [4 800,7]	0,713	952,5 [1 799,0]	4 479,5 [4 202,1]	0,301	966,2 [1 766,1]	1 078,1 [3 984,4]	0,148	938,4 [1 484,7]	1 078,1 [3 984,4]	0,116
Serumo NFL, pg/ml	11,6 [13,9]	15,6 [34,5]	0,089	11,5 [13,1]	20,8 [21,6]	0,301	13,0 [13,6]	11,1 [17,8]	0,953	12,3 [13,7]	11,6 [17,5]	0,776

Kiekybiniai duomenys, neatitinkantys normaliojo skirstinio, pateikiami kaip mediana [IKP]. (+) *– kognityvinė sritis nesutrikusi,* (–) *– kognityvinė sritis sutrikusi. BKS – bendrasis kognityvinis sutrikimas, BVMT – Peržiūrėtas trumpasis vizualinės konstrukcinės atminties testas, CVLT – Kalifornijos žodinio išmokimo testo II leidimas, EDSS – Išplėstinė negalios vertinimo skalė, IKP – interkvartilinis plotis, IS – išsėtinė sklerozė, KG – kontrolinė grupė, NHPT – Devynių skylučių testas, SDMT – Simbolių skaitmenų modalumo testas, SS NFL – smegenų skysčio neurofilamentų lengvoji grandinė, T25FWT – 25 pėdų ėjimo testas.*

NFL koncentracija SS ir serume nesiskyrė tarp kognityvinį sutrikimą turinčių ir jo neturinčių pacientų. SDMT1 (+) ir BVMT1 (+) grupių tiriamieji statistiškai reikšmingai greičiau atliko ėjimo ir smulkiosios motorikos testus, palyginti su SDMT1 (–) ir BVMT1 (–) grupių tiriamaisiais. Tarp CVLT1 (+) ir (–) grupių bei BKS turinčių ir neturinčių tiriamųjų reikšmingų skirtumų nenustatyta.

4.1.4. Skerspjūvio tyrimo regresinė analizė

4.1.4.1. Veiksniai, turintys įtakos BICAMS testų rezultatams

Siekiant įvertinti veiksnius, turinčius įtakos BICAMS testų rezultatams, konstruoti daugialypės tiesinės regresijos modeliai. Kiekvienam kognityviniam testui sudaryti šeši alternatyvūs linijinės regresijos modeliai, kontroliuojant amžių, lytį ir išsilavinimą. Modeliai skyrėsi negalios ir motorikos rodikliais (EDSS1, NHPT1 arba T25FWT1) ir NFL šaltiniu (SS ar serumas). Negalios ir motorikos rodikliai dėl stiprių koreliacijų nebuvo įtraukiami į modelius kartu, kad būtų išvengta kolinearumo. Tiesinės regresijos modelių lentelėse pateikiami tokie rodikliai: R^2 – modelio determinacijos koeficientas, parodantis, kokia priklausomo kintamojo dispersijos dalis paaiškinama modelio prediktoriais; koreguotas R^2 – determinacijos koeficientas, pakoreguotas pagal prediktorių skaičių; standartinė paklaida – vidutinis atstumas tarp faktinių ir modelio prognozuojamų reikšmių; likutinė kvadratų suma – nepaaiškinto modelio kintamumo suma; *k* – prediktorių skaičius modelyje; AIC (angl. *Akaike Information Criterion*) – modelio tinkamumo matas; F statistika – bendrasis modelio reikšmingumas; *p* (F statistikos *p* reikšmė) rodo bendrąjį modelio statistinį reikšmingumą. Geriausi modeliai atrinkti pagal AIC ir F statistiką. Tekste pateikiami reikšmingų prediktorių nestandartizuoti regresijos koeficientai (B) ir pasikliautinieji intervalai (PI), kai kur – standartizuoti regresijos koeficientai (β).

Visi SDMT1 rezultatų prognostiniai modeliai pateikiami 5 lentelėje. SDMT1 geriausiai prognozavo modelis su T25FWT1 ir SS NFL ($R^2 = 0{,}506$, koreguotas $R^2 = 0{,}472$, AIC = 410,40, $p < 0{,}001$). Jame reikšmingi prediktoriai buvo amžius (B = –0,36, 95 % PI: –0,56–(–0,16), $p = 0{,}001$), moteriškoji lytis (B = 4,58, 95 % PI: 0,52–8,63, $p = 0{,}030$) ir T25FWT1 (B = –3,82, 95 % PI: –5,66–(–1,97), $p < 0{,}001$). Išsilavinimas ($p = 0{,}133$) ir SS NFL ($p = 0{,}702$) nebuvo statistiškai reikšmingi prediktoriai. BVMT1 prognostiniai modeliai pateikti 6 lentelėje.

5 lentelė. SDMT1 prognostiniai modeliai

Modelis	Motorinis rodiklis	NFL šalti-nis	R^2	Kor. R^2	Stand. paklaida	Kvadratų suma (likutinė)	*k*	AIC	F	*p*
1	EDSS1	SS NFL	0,424	0,389	9,074	6 834,74	6	431,23	12,213	<0,001
2	EDSS1	Serumo NFL1	0,426	0,391	9,058	6 810,29	6	430,88	12,32	<0,001
3	NHPT1	SS NFL	0,514	0,484	8,343	5 707,24	6	413,38	17,347	<0,001
4	NHPT1	Serumo NFL1	0,514	0,484	8,346	5 711,78	6	413,46	17,32	<0,001
5	**T25FWT1**	**SS NFL**	**0,506**	**0,472**	**8,651**	**5 537,69**	**6**	**410,40**	**15,15**	**<0,001**
6	T25FWT1	Serumo NFL1	0,506	0,472	8,653	5 540,21	6	410,44	15,136	<0,001

AIC – Akaike informacijos kriterijus (angl. Akaike Information Criterion), EDSS – Išplėstinė negalios vertinimo skalė, F – F statistika, k – prediktorių skaičius, NFL – neurofilamentų lengvoji grandinė, NHPT – Devynių skylučių testas, p – statistinio reikšmingumo lygmuo, R^2 – determinacijos koeficientas, SS – smegenų skystis, T25FWT – 25 pėdų ėjimo testas.

6 lentelė. BVMT1 prognostiniai modeliai

Modelis	Motorinis rodiklis	NFL šaltinis	R^2	Kor. R^2	Stand. paklaida	Kvadratų suma (likutinė)	*k*	AIC	F	*p*
1	EDSS1	SS NFL	0,24	0,192	5,662	2 564,7	6	334,19	5,05	<0,001
2	EDSS1	Serumo NFL1	0,195	0,145	5,827	2 715,89	6	339,86	3,878	0,003
3	NHPT1	SS NFL	0,257	0,21	5,623	2 497,76	6	331,58	5,474	<0,001
4	NHPT1	Serumo NFL1	0,22	0,171	5,762	2 623,27	6	336,43	4,456	0,001
5	**T25FWT1**	**SS NFL**	**0,241**	**0,188**	**5,682**	**2 292,52**	**6**	**323,09**	**4,513**	**0,001**
6	T25FWT1	Serumo NFL1	0,203	0,147	5,825	2 408,90	6	327,99	3,609	0,006

AIC – Akaike informacijos kriterijus (angl. Akaike Information Criterion), EDSS – Išplėstinė negalios vertinimo skalė, F – F statistika, k – prediktorių skaičius, NFL – neurofilamentų lengvoji grandinė, NHPT – Devynių skylučių testas, p – statistinio reikšmingumo lygmuo, R^2 – determinacijos koeficientas, SS – smegenų skystis, T25FWT – 25 pėdų ėjimo testas.

BVMT1 rezultatus taip pat geriausiai prognozavo modelis su T25FWT1 ir SS NFL (R^2 = 0,241, koreguotas R^2 = 0,188, AIC = 323,09, *p* = 0,001). Reikšmingi prediktoriai buvo išsilavinimas (B = 0,966, 95 % PI: 0,441–1,491, *p* = 0,001) ir SS NFL koncentracija (B = –0,000539, 95 % PI: –0,00106–(–0,000018), β = –0,208, *p* = 0,046). Lytis (*p* = 0,070), amžius (*p* = 0,599) ir T25FWT1 (*p* = 0,227) nebuvo statistiškai reikšmingi prediktoriai.

CVLT1 prognostiniai modeliai pateikti 7 lentelėje.

CVLT1 rezultatus taip pat geriausiai prognozavo modelis su T25FWT1 ir SS NFL (R^2 = 0,253, koreguotas R^2 = 0,201, AIC = 445,02, *p* = 0,001), nors visų šešių modelių rezultatai buvo panašūs (AIC skirtumas <6 vienetų). Reikšmingi prediktoriai buvo lytis (B = 8,479, 95 % PI: 3,452–13,506, *p* = 0,001) ir amžius (B = –0,312, 95 % PI: –0,56–(–0,07), *p* = 0,015). Išsilavinimas (*p* = 0,688), T25FWT1 (*p* = 0,484) ir SS NFL (*p* = 0,344) nebuvo statistiškai reikšmingi prediktoriai.

7 lentelė. CVLT1 prognostiniai modeliai

Mod-elis	Motorinis rodiklis	NFL šalti-nis	R^2	Kor. R^2	Stand. paklaida	Kvadra-tų suma (likutinė)	*k*	AIC	F	*p*
1	EDSS1	SS NFL	0,271	0,225	10,137	8 220,673	6	449,51	5,948	<0,001
2	EDSS1	Serumo NFL	0,264	0,218	10,188	8 303,115	6	450,50	5,731	<0,001
3	NHPT1	SS NFL	0,274	0,228	10,023	7 936,961	6	446,03	5,966	<0,001
4	NHPT1	Serumo NFL	0,273	0,227	10,033	7 952,415	6	446,22	5,923	<0,001
5	**T25FWT1**	**SS NFL**	**0,253**	**0,201**	**10,446**	**7 856,553**	**6**	**445,02**	**4,866**	**0,001**
6	T25FWT1	Serumo NFL	0,243	0,191	10,511	7 955,089	6	446,26	4,627	0,001

AIC – Akaike informacijos kriterijus (angl. Akaike Information Criterion), EDSS – Išplėstinė negalios vertinimo skalė, F – F statistika, k – prediktorių skaičius, NFL – neurofilamentų lengvoji grandinė, NHPT – Devynių skylučių testas, p – statistinio reikšmingumo lygmuo, R^2 – determinacijos koeficientas, SS – smegenų skystis, T25FWT – 25 pėdų ėjimo testas.

4.1.4.2. Veiksniai, prognozuojantys tiriamojo patekimą į kognityviškai sutrikusią grupę

Toliau konstruoti logistinės regresijos modeliai, siekiant įvertinti veiksnius, prognozuojančius tiriamojo patekimą į kognityviškai sutrikusią grupę pagal kiekvieno BICAMS testo rezultatus ir BKS. Kiekvienam kognityviniam testui pirmiausia sudaryti du baziniai modeliai su demografiniais rodikliais ir vienu iš NFL rodiklių. NFL koncentracija organizmo skysčiuose labai maža, o imtyje jos amplitudė gana didelė, todėl į modelius NFL įtraukta intervalais po 100 ng/ml SS NFL ir 10 pg/ml serumo NFL, kad būtų galima aptikti kliniškai reikšmingą NFL ir kognityvinio testo rezultatų pokytį. Vėliau sudaryti alternatyvūs modeliai su EDSS1, NHPT1 arba T25FWT1. Šie rodikliai dėl stiprių koreliacijų nebuvo įtraukiami į modelius kartu, kad būtų išvengta kolinearumo. Kiekvieno BICAMS testo ir BKS prognostiniai modeliai pateikti 8–11 lentelėse. Lentelėse pateikiami tokie rodikliai: Nagelkerke R^2 – pseudodeterminacijos koeficientas, parodantis modelio gebėjimą paaiškinti rezultatų dispersijos dalį; Hosmerio ir Lemeshowo testo *p* reikšmė (angl. *Hosmer-Lemeshow goodness-of-fit test*); bendrasis tikslumas – teisingai klasifikuotų atvejų procentinė dalis; AIC – modelio tinkamumo matas; *p* – bendrasis modelio reikšmingumas. Reikšmingiems prediktoriams tekste pateikiamas galimybių santykis (angl. *odds ratio*, OR), PI ir *p*.

Visi logistinės regresijos modeliai, prognozuojantys SDMT1 sutrikimą, buvo statistiškai reikšmingi (8 lentelė).

SDMT1 sutrikimo baziniame modelyje serumo NFL1 buvo artimas statistinio reikšmingumo ribai (OR = 1,364, 95 % PI: 1,029–2,029, ***p* = 0,059**), o amžius buvo reikšmingas prediktorius (OR = 1,092, 95 % PI: 1,023–1,179, *p* = 0,013). Pridėjus motorinius rodiklius, labiausiai pagerėjo modelio su T25FWT1 kokybė (8 modelis: Nagelkerke R^2 = 0,587, AIC = 37,67). Šiame modelyje serumo NFL1 nebuvo statistiškai reikšmingas (*p* = 0,397), o reikšmingas prediktorius liko tik T25FWT1 (OR = 3,814, 95 % PI: 1,698–13,118, *p* = 0,006).

Prognozuojant BVMT1, visi modeliai taip pat buvo statistiškai reikšmingi (9 lentelė).

8 lentelė. SDMT1 sutrikimo prognostiniai modeliai

Modelis	Motorika	NFL	N	Nagel-kerke R^2	Hosmerio ir Lemeshowo *p*	Bendrasis tikslumas	AIC	*p*
1	–	SS NFL	89	0,369	0,422	88,8	50,92	0,002
2		Serumo NFL1	89	0,411	0,821	89,9	48,73	<0,001
3	EDSS1	SS NFL	89	0,396	0,656	91	51,52	0,002
4		Serumo NFL1	89	0,422	0,676	89,9	50,13	0,001
5	NHPT1	SS NFL	88	0,52	0,981	92	44,64	<0,001
6		Serumo NFL1	88	0,529	0,942	92	44,11	<0,001
7	T25FWT1	SS NFL	80	0,578	1	93,8	38,13	<0,001
8		**Serumo NFL1**	**80**	**0,587**	**1**	**93,8**	**37,67**	**<0,001**

AIC – Akaike informacijos kriterijus (angl. Akaike Information Criterion), EDSS – Išplėstinė negalios vertinimo skalė, N – stebėjimų skaičius, NFL – neurofilamentų lengvoji grandinė, NHPT – Devynių skylučių testas, p – statistinio reikšmingumo lygmuo, R^2 – pseudodeterminacijos koeficientas, SS – smegenų skystis, T25FWT – 25 pėdų ėjimo testas.

9 lentelė. BVMT1 sutrikimo prognostiniai modeliai

Modelis	Motorika	NFL	N	Nagelkerke R^2	Hosmerio ir Lemeshowo *p*	Bendrasis tikslumas	AIC	*p*
1	–	SS NFL	89	0,407	0,558	93,3	45,65	0,001
2		Serumo NFL1	89	0,291	0,812	92,1	51,2	0,013
3	EDSS1	SS NFL	89	0,466	0,346	93,3	44,65	<0,001
4		Serumo NFL1	89	0,367	0,941	92,1	49,57	0,006
5	NHPT1	SS NFL	88	0,478	0,357	92,0	43,99	<0,001
6		Serumo NFL1	88	0,392	0,951	93,2	48,29	0,004
7	T25FWT1	**SS NFL**	**80**	**0,448**	**0,977**	**92,5**	**41,56**	0,003
8		Serumo NFL1	80	0,379	0,254	91,2	44,61	0,011

AIC – Akaike informacijos kriterijus (angl. Akaike Information Criterion), EDSS – Išplėstinė negalios vertinimo skalė, N – stebėjimų skaičius, NFL – neurofilamentų lengvoji grandinė, NHPT – Devynių skylučių testas, p – statistinio reikšmingumo lygmuo, R^2 – pseudodeterminacijos koeficientas, SS – smegenų skystis, T25FWT – 25 pėdų ėjimo testas.

Išsilavinimas buvo stipriausias ir nuosekliausias BVMT1 sutrikimo prediktorius visuose aštuoniuose modeliuose (OR = 0,517–0,602, visi $p \leq 0,05$). Su kiekvienais papildomais išsilavinimo metais sutrikimo rizika mažėjo 39,8–48,3 proc.

SS NFL buvo statistiškai reikšmingai susijęs su BVMT1 sutrikimu baziniame modelyje, nesant motorinių rodiklių (1 modelis: OR = 1,037, 95 % PI: 1,01–1,07, $p = 0,010$). Šis ryšys išliko statistiškai reikšmingas pridėjus EDSS1 (3 modelis: OR = 1,033, $p = 0,024$) ir NHPT1 (5 modelis: OR = 1,03, $p = 0,045$). Pridėjus T25FWT1, SS NFL nebebuvo statistiškai reikšmingai susijęs su BVMT1 sutrikimu (7 modelis: OR = 1,028, $p = 0,077$), nors bendras modelio tinkamumas buvo geriausias (AIC = 41,56).

CVLT1 sutrikimo baziniai modeliai, nesant motorinių rodiklių, buvo statistiškai reikšmingi (10 lentelė).

Pridėjus motorinius rodiklius, modeliai nebebuvo statistiškai reikšmingi. Tai rodo, kad, įtraukus EDSS1, NHPT1 arba T25FWT1 kartu su demografiniais veiksniais ir NFL biožymenimis, CVLT1 sutrikimo prognostiniai modeliai nebuvo statistiškai reikšmingi. Iš demografinių kintamųjų ir NFL biožymenų reikšmingas prognostinis veiksnys buvo tik moteriškoji lytis, susijusi su mažesne CVLT1 sutrikimo galimybe (1 modelis: OR = 0,249, 95 % PI: 0,083–0,694, $p = 0,009$; 2 modelis: OR = 0,254, 95 % PI: 0,085–0,705, $p = 0,010$). Nei amžius, nei išsilavinimas, nei NFL koncentracija (SS ar serume) nebuvo statistiškai reikšmingi CVLT1 sutrikimo prediktoriai.

Prognozuojant bendrąjį pradinį kognityvinį sutrikimą, visi aštuoni modeliai, pateikti 11 lentelėje, buvo statistiškai reikšmingi (visi $p \leq 0,014$).

10 lentelė. CVLT1 sutrikimo prognostiniai modeliai

Modelis	Motorika	NFL	N	Nagel-kerke R^2	Hosmerio ir Lemeshowo *p*	Bendrasis tikslu-mas	AIC	*p*
1	–	SS NFL	89	0,164	0,675	74,2	0,718	0,031
2		**Serumo NFL1**	**89**	**0,161**	**0,913**	**75,3**	**0,717**	**0,033**
3	EDSS1	SS NFL	89	0,166	0,449	75,3	0,715	0,056
4		Serumo NFL1	89	0,162	0,859	74,2	0,721	0,061
5	NHPT1	SS NFL	88	0,16	0,580	76,1	0,717	0,067
6		Serumo NFL1	88	0,158	0,977	75,0	0,717	0,071
7	T25FWT1	SS NFL	80	0,166	0,632	75,0	0,703	0,079
8		Serumo NFL1	80	0,156	0,915	75,0	0,709	0,101

AIC – Akaike informacijos kriterijus (angl. Akaike Information Criterion), EDSS – Išplėstinė negalios vertinimo skalė, N – stebėjimų skaičius, NFL – neurofilamentų lengvoji grandinė, NHPT – Devynių skylučių testas, p – statistinio reikšmingumo lygmuo, R^2 – pseudodeterminacijos koeficientas, SS – smegenų skystis, T25FWT – 25 pėdų ėjimo testas.

11 lentelė. Bendrojo pradinio kognityvinio sutrikimo prognostiniai modeliai

Modelis	Motorika	NFL	N	Nagel-kerke R2	Hosmerio ir Lemeshowo *p*	Bendrasis tikslu-mas	AIC	*p*
1	–	SS NFL	89	0,304	0,856	73,0	100,5	<0,001
2		Serumo NFL1	89	0,26	0,730	71,9	104,0	0,001
3	EDSS1	SS NFL	89	0,314	0,204	69,7	101,7	<0,001
4		Serumo NFL1	89	0,269	0,965	75,3	105,2	0,002
5	NHPT1	SS NFL	88	0,298	0,809	72,7	102,3	<0,001
6		Serumo NFL1	88	0,256	0,998	75,0	105,7	0,003
7	T25FWT1	**SS NFL**	**80**	**0,268**	**0,241**	**71,2**	**97,1**	**0,004**
8		Serumo NFL1	80	0,226	0,620	72,5	100,1	0,014

AIC – Akaike informacijos kriterijus (angl. Akaike Information Criterion), EDSS – Išplėstinė negalios vertinimo skalė, N – stebėjimų skaičius, NFL – neurofilamentų lengvoji grandinė, NHPT – Devynių skylučių testas, p – statistinio reikšmingumo lygmuo, R^2 – pseudodeterminacijos koeficientas, SS – smegenų skystis, T25FWT – 25 pėdų ėjimo testas.

Geriausias modelis pagal AIC buvo 7 modelis su T25FWT1 ir SS NFL (AIC = 97,14, Nagelkerke R^2 = 0,268, AUC = 0,741, p = 0,004). Šis modelis teisingai klasifikavo 71,2 proc. pacientų. Modeliai su SS NFL buvo tinkamesni negu modeliai su serumo NFL (vidutinis AIC: atitinkamai 101,41 ir 103,64).

Moteriškoji lytis buvo reikšmingas prognostinis veiksnys visuose modeliuose (OR = 0,210–0,265, $p \leq 0,016$). Amžius buvo reikšmingas visuose modeliuose (OR = 1,052–1,068, $p \leq 0,032$), išskyrus 7 ir 8 modelius su T25FWT1. Baziniuose modeliuose SS NFL taip pat buvo reikšmingas BKS1 prediktorius (OR = 1,025, 95 % PI: 1,003–1,050, p = 0,031). Pridėjus motorinius rodiklius, SS NFL išliko statistiškai reikšmingas modeliuose su EDSS1 ir NHPT1, tačiau geriausiame modelyje su T25FWT1 nebebuvo statistiškai reikšmingas (p = 0,068).

4.2. Antroji tyrimo dalis: perspektyvusis tyrimas

4.2.1. Perspektyviojo tyrimo imties charakteristikos

Antroje tyrimo dalyje perspektyviai stebėti 64 (64,6 %) IS sergantys pacientai ir 14 (37,8 %) KG tiriamųjų. Pakartotinai netirti asmenys, kurie atsisakė dalyvauti stebėjimo tyrime arba vėliau nesilankė VUL Santaros klinikose. Perspektyviajame tyrime dalyvavusių IS sergančių pacientų demografinės ir klinikinės charakteristikos pateiktos 12 lentelėje. Ši pacientų imtis pradiniame etape pagal vertintas charakteristikas nesiskyrė nuo visos imties, išskyrus EDSS1 – stebėjimo imtyje EDSS1 įvertis buvo 0,5 balo didesnis (p = 0,003).

12 lentelė. Demografinės ir klinikinės tiriamųjų, dalyvavusių tyrime visą stebėjimo laikotarpį, charakteristikos

Kintamasis	**IS (n = 64)**	**KG (n = 14)**	***p***
Moterys, n (%)	42 (65,62)	8 (57,14)	0,549
Amžius, m.	33,50 [20,00]	33,00 [20,00]	0,768
Išsilavinimas, m.	16,00 [3,50]	18,00 [5,00]	0,078
Ligos sunkumas ir motorinė funkcija			
EDSS1	2,50 [1,50]	–	–
EDSS2	3,00 [2,00]	–	–
EDSS pokytis, *p*	**0,002**	–	–
NHPT1, sek.	22,81 [5,65]	18,58 [1,79]	**0,001**
NHPT2, sek.	22,11 [5,42]	17,35 [3,34]	**0,015**
NHPT pokytis, *p*	0,16	0,28	0,971
T25FWT1, sek.	4,13 [1,52]	3,47 [1,34]	**0,006**

Kintamasis	IS (*n* = 64)	KG (*n* = 14)	*p*
T25FWT2, sek.	4,22 [1,55]	3,49 [1,23]	**0,037**
T25FWT pokytis, *p*	0,09	0,02	0,938
Kognityviniai rodikliai			
SDMT1, vidurkis±SN	49,35±10,96	54,64±10,58	0,089
SDMT2, vidurkis±SN	47,48±10,84	58,64±9,22	**<0,001**
SDMT pokytis, vidurkis±SN	–1,87±6,35 ***p* = 0,024**	+4,00±8,28 *p* = 0,069	**0,016**
BVMT1, mediana [IKP]	27,50 [9,00]	32,00 [5,00]	**0,025**
BVMT2, mediana [IKP]	30,00 [6,00]	30,00 [7,00]	0,978
BVMT pokytis, mediana [IKP]	+1,00 [7,50] *p* = 0,189	–2,50 [5,50] *p* = 0,017	**0,001**
CVLT1, vidurkis±SN	53,52±10,38	64,14±7,92	**<0,001**
CVLT2, vidurkis±SN	54,48±10,36	67,71±8,04	**<0,001**
CVLT pokytis, vidurkis±SN	+0,95±8,31 *p* = 0,366	+3,57±6,74 *p* = 0,069	0,246
Ankstesnių paūmėjimų fenotipas			
Motorinė simptomatika	51 (79,69)	–	–
Spinalinė simptomatika	14 (21,88)	–	–
Kamieninė simptomatika	11 (17,19)	–	–
Gd+ židiniai MRT	25 (39,06)	–	–
LEM gydymas			
PM	50 (78,12)	–	–
AEV	14 (21,88)	–	–
LEM gydymo keitimas stebėjimo laikotarpiu	24 (48,00)	–	–
Dėl paūmėjimų	11 (45,83)	–	–
Dėl šalutinių reiškinių arba netoleravimo	13 (54,17)	–	–
Laboratoriniai rodikliai			
SS NFL, ng/ml	938,33 [1 435,00]	–	–
Serumo NFL1, pg/ml	11,95 [14,20]	5,40 [3,90]	**<0,001**
Serumo NFL2, pg/ml	7,40 [5,30] ***p* < 0,001**	5,50 [5,50] *p* = 0,071	0,768

Kiekybiniai duomenys, neatitinkantys normaliojo skirstinio, pateikiami kaip mediana [IKP]. AEV – aukštesnio efektyvumo vaistai, BKS – bendrasis kognityvinis sutrikimas, BVMT – Peržiūrėtas trumpasis vizualinės konstrukcinės atminties testas, CVLT-II – Kalifornijos žodinio išmokimo testo II leidimas, EDSS – Išplėstinė negalios vertinimo skalė, Gd+ – gadolinio kontrastą kaupiantys židiniai, IKP – interkvartilinis plotis, IS – išsėtinė sklerozė, KG – kontrolinė grupė, LEM – ligos eigą modifikuojantis gydymas, MRT – magnetinio rezonanso tomografija, NFL – neurofilamentų lengvoji grandinė, ng/ml – nanogramai mililitre, NHPT – Devynių skylučių testas, PM – platforminiai medikamentai, SDMT – Simbolių skaitmenų modalumo testas, SS – smegenų skystis, pg/ml – pikogramai mililitre, T25FWT – 25 pėdų ėjimo testas.

Per stebėjimo laikotarpį IS sergančių pacientų EDSS mediana statistiškai reikšmingai padidėjo (p = 0,002). IS sergantys pacientai NHPT ir T25FWT pirminio ir pakartotinio vertinimo metu atliko reikšmingai lėčiau negu KG tiriamieji, tačiau abiejų grupių šių testų rezultatų pokyčiai stebėjimo laikotarpiu nebuvo statistiškai reikšmingi.

Serumo NFL1 koncentracijos mediana buvo reikšmingai didesnė IS grupėje (atitinkamai 11,95 ir 5,40 pg/ml). Pakartotinio vertinimo metu serumo NFL koncentracija šioje grupėje buvo gerokai mažesnė ir nesiskyrė nuo KG (atitinkamai 7,40 ir 5,50 pg/ml). Serumo NFL koncentracijos pokytis per metus IS grupėje buvo statistiškai reikšmingas (p < 0,001), o KG serumo NFL koncentracija reikšmingai nepakito.

Nustačius diagnozę, 50 (78,12 %) pacientų skirti PM, o 14 (21,88 %) – AEV. Vaistai buvo skiriami pagal jų skyrimo tvarką reglamentuojantį Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro įsakymą. Šių dviejų pacientų grupių pradinės demografinės ir klinikinės charakteristikos pateiktos 13 lentelėje.

13 lentelė. Pacientų, nuo diagnozės nustatymo vartojusių PM ir AEV, palyginimas

Kintamasis	**PM (n = 50)**	**AEV (n = 14)**	***p***
Amžius, m.	31,50 [19,00]	38,00 [15,50]	0,435
EDSS1	2,00 [1,38]	3,00 [2,00]	0,181
EDSS ankstesnio paūmėjimo metu	3,00 [1,00]	3,00 [2,00]	0,461
NHPT1, sek.	22,46 [5,26]	26,74 [5,85]	**0,014**
T25FWT1, sek.	3,96 [1,39]	4,70 [1,42]	0,067
SS NFL, ng/ml	942,06 [1 263,73]	661,86 [1 797,10]	0,445
Serumo NFL1, pg/ml	11,95 [13,62]	12,30 [13,80]	0,826
Serumo NFL2, pg/ml	7,35 [4,88]	7,90 [4,60]	0,475
BVMT1	29,00 [8,0]	26,00 [10,3]	0,275
SDMT1	49,74±11,69	46,36±8,98	0,256
CVLT1	54,77±10,52	50,07±9,23	0,118
Motorinė simptomatika	40 (80,00)	11 (78,57)	>0,999
Spinalinė simptomatika	10 (20,00)	4 (28,57)	0,765
Kamieninė simptomatika	8 (16,00)	3 (21,43)	0,485
Gd+ židiniai MRT	19 (38,00)	6 (42,86)	0,765

Kiekybiniai duomenys, neatitinkantys normaliojo skirstinio, pateikiami kaip mediana [IKP].

AEV – aukštesnio efektyvumo vaistai, BVMT – Peržiūrėtas trumpasis vizualinės konstrukcinės atminties testas, CVLT-II – Kalifornijos žodinio išmokimo testo II leidimas, EDSS – Išplėstinė negalios vertinimo skalė, Gd+ – gadolinio kontrastą kaupiantys židiniai, IgG/alb – imunoglobulino G ir albumino santykis smegenų skystyje ir serume, IKP – interkvartilinis plotis, IS – išsėtinė sklerozė, KG – kontrolinė grupė, MRT – magnetinio rezonanso tomografija, NFL – neurofilamentų lengvoji grandinė, NHPT – Devynių skylučių testas, PM – platforminiai medikamentai, SDMT – Simbolių skaitmenų modalumo testas, SS – smegenų skystis, T25FWT – 25 pėdų ėjimo testas.

Vienintelis statistiškai reikšmingas skirtumas tarp grupių buvo NHPT1 atlikimo laikas: AEV grupėje IS sergantys pacientai NHPT atliko lėčiau (26,74 [5,85] ir 22,46 [5,26] sek., $p = 0{,}014$). T25FWT1 rezultatų skirtumas buvo artimas statistinio reikšmingumo ribai (4,70 [1,42] ir 3,96 [1,39] sek., $p = 0{,}067$). Atsižvelgiant į šiuos pradinius testų rezultatų skirtumus, į tolesnės regresinės analizės modelius įtraukti motoriniai rodikliai, siekiant sumažinti jų, kaip iškreipiamųjų veiksnių, galimą įtaką parenkant gydymą (angl. *confounding by indication*).

Beveik pusei pacientų, vartojusių PM, stebėjimo laikotarpiu pakeistas LEM: 11 (45,83 %) – dėl įvykusių paūmėjimų, likusiems 13 (54,17 %) – dėl šalutinių reiškinių arba vaisto netoleravimo. Pacientams, kuriems gydymas pakeistas dėl paūmėjimų, skirti AEV.

4.2.2. Kognityvinių sutrikimų dažnis stebėjimo kohortoje

Pradinio ir perspektyviojo tyrimo metu nustatyti skirtingų kognityvinių domenų sutrikimų dažniai pateikti 14 lentelėje.

14 lentelė. Kognityvinių sutrikimų dažniai pradinėje ir pakartotinėje kohortose

Testas / Parametras	Pradinis vertinimas (n = 99)	Pakartotinis vertinimas (n = 64)	Pokytis	p
SDMT sutrikimas, n (%)	10 (10,1)	17 (26,6)	+16,5 %	**0,010**
BVMT sutrikimas, n (%)	10 (10,1)	13 (20,3)	+10,2 %	0,110
CVLT sutrikimas, n (%)	25 (25,3)	27 (42,2)	+16,9 %	**0,036**
Bendrasis BKS*, n (%)	**32 (32,3)**	**35 (54,7)**	**+22,4 %**	**0,008**

**BKS apibrėžtas kaip ≥1 BICAMS testo Z įvertis < –1,5.*

BKS – bendrasis kognityvinis sutrikimas, BVMT – Peržiūrėtas trumpasis vizualinės konstrukcinės atminties testas, CVLT-II – Kalifornijos žodinio išmokimo testo II leidimas, SDMT – Simbolių skaitmenų modalumo testas.

Kaip minėta pradinio kohortinio tyrimo analizėje, KG tiriamųjų SDMT1 rezultatai buvo geresni (54,64 ir 49,00), tačiau skirtumas tarp grupių nebuvo statistiškai reikšmingas ($p = 0{,}089$). Per stebėjimo laikotarpį IS grupės SDMT rezultatai reikšmingai pablogėjo (SDMT pokytis – –1,87±6,35, $p = 0{,}024$), o KG nustatyta SDMT rezultatų gerėjimo tendencija (SDMT pokytis – +4,00±8,28, $p = 0{,}069$). Atitinkamai KG tiriamųjų SDMT2 rezultatai buvo reikšmingai geresni. SDMT2 sutrikimas nustatytas 17 iš 64 (26,6 %) IS

sergančių pacientų; jo dažnis reikšmingai skyrėsi nuo SDMT1 sutrikimo dažnio.

BVMT1 rezultatai tarp grupių taip pat reikšmingai skyrėsi (28,00 ir 32,00, p = 0,025), KG tiriamųjų rezultatai buvo geresni. Antrojo vertinimo metu abiejų grupių medianos buvo vienodos (30,00, p = 0,978). Tokį pokytį daugiausia lėmė KG rezultatų pablogėjimas per stebėjimo laikotarpį (p = 0,017). BVMT2 sutrikimas nustatytas 13 iš 64 (20,30 %) IS sergančių pacientų.

IS sergančių pacientų CVLT rezultatai buvo reikšmingai blogesni abiejų vertinimų metu (p < 0,001). Abiejų grupių rezultatai per stebėjimo laikotarpį pagerėjo, tačiau pokyčiai nebuvo statistiškai reikšmingi. Pakartotinio vertinimo metu CVLT2 sutrikimas nustatytas 27 iš 64 (42,2 %) IS sergančių pacientų; jo dažnis reikšmingai skyrėsi nuo CVLT1 sutrikimo dažnio.

Pakartotinio vertinimo metu BKS2 nustatytas 35 iš 64 (54,7 %) IS sergančių pacientų. BKS dažnis, palyginti su pradiniu vertinimu, reikšmingai padidėjo. Tarp kognityvinį sutrikimą turinčių ir jo neturinčių IS sergančių pacientų nenustatyta reikšmingų serumo NFL1, serumo NFL2 ir SS NFL koncentracijų skirtumų, BKS ir kiekvieno BICAMS testo rezultatus vertinant atskirai.

Dalyvavimas stebėjimo tyrime tarp pacientų, turinčių ir neturinčių pradinį BKS, statistiškai reikšmingai nesiskyrė (56,2 % ir 68,7 %, χ^2 = 0,966, p = 0,326). Tai rodo, kad stebėjimo kohorta gerai reprezentavo pradinę populiaciją (15 lentelė).

15 lentelė. Dalyvavimas stebėjimo tyrime pagal pradinį bendrąjį kognityvinį sutrikimą

Grupė	Dalyvavimas stebėjime, n/N (%)	*p*
BKS1 (+)	18/32 (56,2)	0,326*
BKS1 (–)	46/67 (68,7)	

** Chi kvadrato testas; Fisherio tikslusis testas: p = 0,265. BKS – bendrasis kognityvinis sutrikimas.*

4.2.3. Pakartotiniai matavimai ir jų ryšiai su demografiniais, motoriniais rodikliais ir NFL koncentracija

16 lentelėje pateikiamas pakartotinių matavimų patikimumas.

16 lentelė. Pradinių ir pakartotinių matavimų koreliacijos (pakartotinių matavimų patikimumas)

Rodiklis	Spearmano *rho*	*p*	n
EDSS	0,79	<0,001	55
NHPT	0,78	<0,001	60
T25FWT	0,83	<0,001	52
SDMT	0,87	<0,001	62
BVMT	0,53	<0,001	60
CVLT	0,65	<0,001	62
Serumo NFL	0,36	0,004	64

BVMT – Peržiūrėtas trumpasis vizualinės konstrukcinės atminties testas, CVLT-II – Kalifornijos žodinio išmokimo testo II leidimas, EDSS – Išplėstinė negalios vertinimo skalė, NFL – neurofilamentų lengvoji grandinė, NHPT – Devynių skylučių testas, SDMT – Simbolių skaitmenų modalumo testas, T25FWT – 25 pėdų ėjimo testas.

Motorinių rodiklių abiejų matavimų koreliacijos buvo stiprios (Spearmano *rho* = 0,78–0,83, $p < 0,001$), o tai rodo matavimų stabilumą ir patikimumą. Iš kognityvinių rodiklių stipriausia koreliacija nustatyta tarp SDMT matavimų (*rho* = 0,87, $p < 0,001$), CVLT koreliacija buvo vidutiniškai stipri (*rho* = 0,65, $p < 0,001$), BVMT – taip pat vidutinio stiprumo (*rho* = 0,53, $p < 0,001$). Serumo NFL matavimų koreliacija buvo silpna (*rho* = 0,25, $p = 0,004$), o tai atspindi reikšmingą koncentracijos sumažėjimą pakartotinio vertinimo metu.

17 lentelėje pateiktos IS sergančių pacientų pakartotinių kognityvinių ir motorinių testų rezultatų koreliacijos su kitais rodikliais.

17 lentelė. Demografinių ir motorinių rodiklių bei biožymenų koreliacijos su kognityviniais rodikliais

Pred-iktorius	SDMT2	BVMT2	CVLT2	EDSS2	NHPT2	T25FWT2	Serumo NFL2
Amžius	–0,52*	–0,27*	–0,19	0,562*	0,429*	0,672*	0,443*
Išsilavinimas	**0,31***	0,13	0,35*	–0,056	–0,189	–0,041	–0,043
EDSS1	–0,33*	–0,17	0,09	0,79*	0,416*	0,557*	0,095
NHPT1	–0,5*	–0,19	–0,16	0,509*	0,78*	0,59*	0,390*
T25FWT1	–0,48*	–0,38*	–0,32*	0,551*	0,702*	0,83*	0,38*
EDSS2	–0,42*	–0,14	–0,05	–	0,591	0,624*	0,44*
NHPT2	–0,54*	–0,2	–0,15	0,591*	–	0,656*	0,37*
T25FWT2	–0,38*	–0,29*	–0,31*	0,624*	0,656*	–	0,37*

Pred-iktorius	SDMT2	BVMT2	CVLT2	EDSS2	NHPT2	T25FWT2	Serumo NFL2
SS NFL	0,12	0,04	0,17	–0,254	–0,060	–0,144	–0,074
Serumo NFL1	–0,17	–0,05	0,04	0,125	0,165	–0,065	0,36*
Serumo NFL2	–0,4*	0,01	0,06	0,411*	0,409*	0,427*	–

*Pateikiami Spearmano rho koreliacijos koeficientai; *p < 0,05.*

BVMT – Peržiūrėtas trumpasis vizualinės konstrukcinės atminties testas, CVLT-II – Kalifornijos žodinio išmokimo testo II leidimas, EDSS – Išplėstinė negalios vertinimo skalė, NFL – neurofilamentų lengvoji grandinė, NHPT – Devynių skylučių testas, SDMT – Simbolių skaitmenų modalumo testas, SS – smegenų skystis, T25FWT – 25 pėdų ėjimo testas.

Vyresnis amžius buvo susijęs su blogesniais beveik visų motorinių ir kognityvinių testų rezultatais, išskyrus CVLT2, ir didesne serumo NFL2 koncentracija. Aukštesnis išsilavinimas buvo susijęs su geresniais CVLT2 ir SDMT2 rezultatais (silpna teigiama koreliacija). SDMT2 silpnai arba vidutiniškai neigiamai koreliavo su visais motoriniais rodikliais, t. y. blogesni SDMT2 rezultatai buvo susiję su blogesne motorika abiejų vertinimų metu. BVMT2 ir CVLT2 buvo susiję su abiem T25FWT matavimais – kuo blogesnė žodinė ir vizualinė atmintis, tuo blogesnė ėjimo funkcija. Pradinė serumo NFL koncentracija nekoreliavo su nė vieno testo rezultatais, tačiau serumo NFL2 silpnai neigiamai koreliavo su SDMT2 ir visais pakartotiniais motorinių testų rezultatais. SS NFL taip pat nekoreliavo su pakartotinių testų rezultatais.

4.2.4. BICAMS testų dinamika ir grupių palyginimas

Kitame analizės etape vertinta IS sergančių pacientų BICAMS testų rezultatų dinamika stebėjimo laikotarpiu (18 lentelė ir 4 pav.).

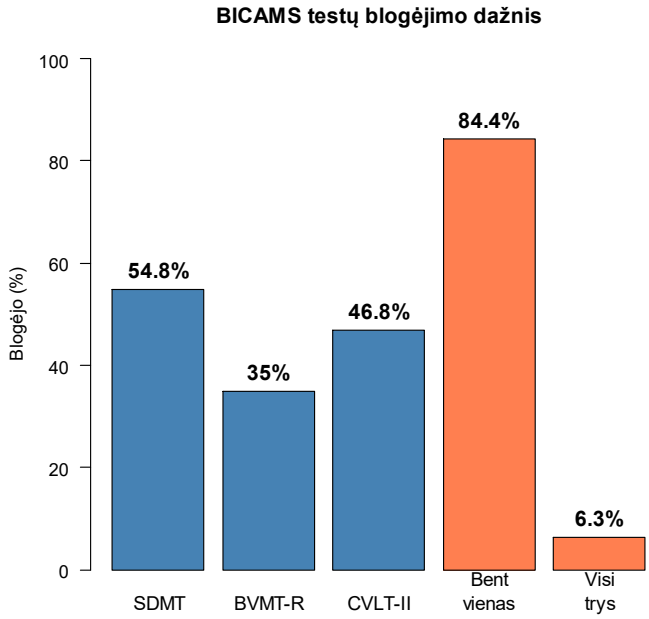
18 lentelė. BICAMS testų rezultatų blogėjimas* stebėjimo laikotarpiu (*n* = 64)

Testas	Blogėjo, *n*	Buvo stabilus arba gerėjo, *n*	Iš viso, *n*	Blogėjo, %
SDMT	34	28	62	54,8
BVMT	21	39	60	35,0
CVLT	29	33	62	46,8
Bent vienas testas	54	10	64	84,4
Visi trys testai	4	60	64	6,3

**Blogėjimas apibrėžtas kaip testo rezultato sumažėjimas, palyginti su pradiniu matavimu.*

BVMT – Peržiūrėtas trumpasis vizualinės konstrukcinės atminties testas, CVLT-II – Kalifornijos žodinio išmokimo testo II leidimas, SDMT – Simbolių skaitmenų modalumo testas.

Daugiau kaip pusės (54,8 %) pacientų SDMT rezultatas pablogėjo. Tai atitinka reikšmingą IS sergančių pacientų grupės SDMT2 medianos sumažėjimą, palyginti su pradiniu įvertinimu. BVMT pakartotinio vertinimo metu daugiau pacientų atliko ne blogiau negu per pirmąjį vertinimą – blogesni rezultatai nustatyti tik 35,0 proc. pacientų. Tai atspindi anksčiau aptartą grupės medianos padidėjimą, nors jis nebuvo statistiškai reikšmingas. Mažiau kaip pusės pacientų (46,8 %) CVLT rezultatai pablogėjo, o medianos pokytis buvo teigiamas, tačiau statistiškai nereikšmingas. Bent vieno iš trijų BICAMS testų rezultatai pablogėjo 84,4 proc. IS sergančių pacientų. 4 pacientų (6,3 %) pablogėjo visų trijų testų rezultatai.



4 pav. BICAMS testų rezultatų blogėjimo dažnis

Pagal BICAMS testų rezultatų blogėjimą arba stabilumą stebėjimo laikotarpiu IS sergantys pacientai suskirstyti į grupes. Grupių charakteristikos pateiktos 19 lentelėje.

19 lentelė. Demografinių, EDSS ir klinikinių charakteristikų palyginimas pagal BICAMS testų rezultatų blogėjimą

Charakteristika \ testas	**SDMT**			**BVMT**			**CVLT**			**BKS**		
	=/↑	↓	***p***	=/↑	↓	***p***	=	↓	***p***	=/↑	↓	***p***
Amžius, m.	34,5 [20]	31,5 [16,0]	0,63	33 [18,5]	37 [25,0]	0,295	35 [18,0]	33 [21,0]	0,621	33 [18,0]	34 [20,4]	0,921
Išsilavinimas, m.	15,5 [2,5]	17 [4,0]	0,253	***16,1 [2,6]***	***14,9 [2,4]***	***0,078***	***16,3 [2,3]***	***15,1 [2,5]***	***0,056***	16,7 [2,5]	15,5 [2,5]	0,25
Moterys, *n* (%)	19 (67,9)	23 (67,6)	1	25 (64,1)	14 (66,7)	1	**17 (51,5)**	**24 (82,8)**	**0,02**	4 (44,4)	34 (70,8)	0,143
EDSS1	2,0 [2,0]	2,5 [1,5]	0,526	***2,0 [1,0]***	***3,0 [2,0]***	***0,089***	3,0 [1,5]	2,0 [2,0]	0,329	2,5 [2,5]	2,5 [1,5]	0,969
EDSS2	3,0 [1,5]	3,0 [2,0]	0,592	3,0 [1,5]	3,5 [1,2]	0,122	3,0 [1,5]	3,0 [2,0]	0,737	3,0 [1,1]	3,0 [2,0]	0,530
Piramidiniai simptomai, *n* (%)	27 (96,4)	34 (100)	0,452	38 (97,4)	21 (100)	1	32 (97,0)	29 (100)	1	8 (88,9)	48 (100)	0,158
Spinaliniai simptomai, *n* (%)	7 (25,0)	7 (20,6)	0,914	9 (23,1)	4 (19,0)	1	5 (15,2)	9 (31,0)	0,235	2 (22,2)	11 (22,9)	1
Kamieniniai simptomai, *n* (%)	6 (21,4)	5 (14,7)	0,722	5 (12,8)	5 (23,8)	0,468	7 (21,2)	3 (10,3)	0,312	3 (33,3)	6 (12,5)	0,141
Kontrasto kaupimas MRT, *n* (%)	***15 (53,6)***	***10 (29,4)***	***0,095***	16 (41)	7 (33,3)	0,759	12 (36,4)	11 (37,9)	1	***6 (66,7)***	***16 (33,3)***	***0,075***
AEV, *n* (%)	17 (60,7)	28 (82,4)	0,106	30 (76,9)	14 (66,7)	0,582	23 (69,7)	21 (72,4)	1	5 (55,6)	37 (77,1)	0,223

Kiekybiniai duomenys, neatitinkantys normaliojo skirstinio, pateikiami kaip mediana [IKP].

AEV – aukštesnio efektyvumo vaistai, BVMT – Peržiūrėtas trumpasis vizualinės konstrukcinės atminties testas, CVLT-II – Kalifornijos žodinio išmokimo testo II leidimas, EDSS – Išplėstinė negalios vertinimo skalė, IKP – interkvartilinis plotis, MRT – magnetinio rezonanso tomografija, SDMT – Simbolių skaitmenų modalumo testas.

Lyginant pradinio ir pakartotinio tyrimų demografinius ir klinikinius duomenis tarp pacientų, kurių SDMT rezultatai pablogėjo arba išliko stabilūs (ar pagerėjo), nustatyta, kad tiriamieji, kurių SDMT rezultatai neblogėjo, turėjo daugiau kontrastą kaupiančių židinių (53,6 % ir 29,4 %, nustatyta statistinio reikšmingumo tendencija, p = 0,095). Pacientų, kurių BVMT ir CVLT rezultatai pablogėjo, išsilavinimas buvo žemesnis (BVMT: 16,1 ir 14,9, p = 0,078; CVLT: 16,3 ir 15,1, p = 0,056); šis skirtumas buvo arti statistinio reikšmingumo ribos. Pacientų, kurių BVMT rezultatai pablogėjo, EDSS1 buvo didesnis negu pacientų, kurių rezultatai išliko stabilūs arba pagerėjo (p = 0,089; nustatyta statistinio reikšmingumo tendencija). Tarp pacientų, kurių CVLT rezultatų pablogėjo, statistiškai reikšmingai daugiau buvo moterų (51,5 % ir 82,8 %, p = 0,02). Vertinant bendrąjį kognityvinį sutrikimą, vienintelis rodiklis, kurio skirtumas buvo arti statistinio reikšmingo ribos, buvo kontrastą kaupiančių židinių nustatymas MRT (pacientų, kurių rezultatai išliko stabilūs arba pagerėjo, grupėje – 66,7 proc., o pacientų, kurių rezultatai pablogėjo, – 33,3 proc., p = 0,075).

Analizuojant standartizuotų laboratorinių ir motorinių rodiklių dinamiką, serumo NFL2 Z įvertis buvo didesnis pacientų, kurių SDMT rezultatai pablogėjo (0,51±1,26), negu pacientų, kurių rezultatai išliko stabilūs arba pagerėjo (0,08±1,37), tačiau skirtumas nebuvo statistiškai reikšmingas (p = 0,207) (20 lentelė).

20 lentelė. Pradinių ir pakartotinių biožymenų bei motorinių rodiklių Z įverčiai pagal BICAMS testų rezultatų pokyčius

Testas	Rodiklis	↓	=/↑	*p*
SDMT	Serumo NFL1 (Z)	1,86±1,56	1,51±1,75	0,415
	Serumo NFL2 (Z)	***0,51±1,26***	***0,08±1,37***	***0,207***
	SS NFL (ln)	6,94±0,96	6,81±0,90	0,605
	NHPT1 (Z)	1,74±1,57	2,03±2,14	0,554
	NHPT2 (Z)	1,70±2,44	1,73±1,53	0,965
	T25FWT1 (Z)	2,02±2,86	1,73±2,63	0,691
	T25FWT2 (Z)	2,21±3,84	2,32±2,76	0,899
BVMT	Serumo NFL1 (Z)	1,88±1,33	1,57±1,81	0,463
	Serumo NFL2 (Z)	0,52±1,11	0,17±1,43	0,308
	SS NFL (ln)	7,06±0,91	6,76±0,85	0,264
	NHPT1 (Z)	1,93±1,63	1,92±1,99	0,982
	NHPT2 (Z)	1,77±1,73	1,74±2,23	0,956
	T25FWT1 (Z)	***2,87±2,86***	***1,35±2,64***	***0,070***
	T25FWT2 (Z)	3,17±4,73	1,81±2,34	0,241
CVLT	Serumo NFL1 (Z)	1,48±1,75	1,84±1,56	0,406

Testas	Rodiklis	↓	=/↑	*p*
	Serumo NFL2 (Z)	0,13±1,24	0,44±1,39	0,358
	SS NFL (ln)	6,82±0,99	6,94±0,89	0,630
	NHPT1 (Z)	1,60±1,85	2,13±1,83	0,262
	NHPT2 (Z)	1,65±1,80	1,77±2,25	0,823
	T25FWT1 (Z)	2,07±3,42	1,68±2,04	0,617
	T25FWT2 (Z)	2,84±4,52	1,74±1,95	0,260
Bendrasis kognityvinis sutrikimas	Serumo NFL1 (Z)	1,72±1,69	1,71±1,52	0,998
	Serumo NFL2 (Z)	0,35±1,32	0,04±1,47	0,590
	SS NFL (ln)	6,91±0,95	6,88±0,64	0,911
	NHPT1 (Z)	1,76±1,67	2,74±2,81	0,366
	NHPT2 (Z)	1,72±2,07	1,89±2,05	0,830
	T25FWT1 (Z)	1,99±2,87	1,10±1,12	0,198
	T25FWT2 (Z)	***2,43±3,56***	***1,22±1,02***	***0,075***

↓ – rezultatai blogėjo; =/↑ – rezultatai išliko stabilūs arba pagerėjo; Z – Z įvertis; duomenys pateikiami kaip vidurkis±standartinis nuokrypis; p reikšmės apskaičiuotos taikant Stjudento t testą. Serumo NFL, NHPT ir T25FWT rodikliai standartizuoti į Z įverčius (M = 0, SN = 1) pagal pradinę KG (n = 37). SS NFL pateiktas atlikus ln transformaciją (Z įverčiai neskaičiuoti, nes KG SS nebuvo tirtas).
BVMT – Peržiūrėtas trumpasis vizualinės konstrukcinės atminties testas, CVLT-II – Kalifornijos žodinio išmokimo testo II leidimas, NFL – neurofilamentų lengvoji grandinė, NHPT – Devynių skylučių testas, SDMT – Simbolių skaitmenų modalumo testas, SS – smegenų skystis, T25FWT – 25 pėdų ėjimo testas.

Šis skirtumas, nors ir nepasiekė statistinio reikšmingumo, atitinka mažą ar vidutinį efekto dydį (Coheno $d \approx 0{,}32$) ir rodo kryptingą tendenciją. Pradinis serumo NFL1 ($p = 0{,}415$), SS NFL ($p = 0{,}605$) ir visi motoriniai rodikliai nesiskyrė tarp pacientų, kurių SDMT rezultatai blogėjo arba išliko stabilūs (ar pagerėjo) (visi $p > 0{,}4$).

T25FWT1 Z įvertis buvo didesnis (t. y. rodė blogesnę eiseną) pacientų, kurių BVMT rezultatai blogėjo (2,87±2,86), palyginti su pacientais, kurių rezultatai išliko stabilūs arba pagerėjo (1,35±2,64), o skirtumas buvo arti statistinio reikšmingumo ribos ($p = 0{,}070$). Šis skirtumas atitinka vidutinį efekto dydį (Coheno $d \approx 0{,}55$). Kiti motoriniai ir laboratoriniai rodikliai tarp grupių nesiskyrė (visi $p > 0{,}24$).

Nei biožymenys, nei motoriniai rodikliai tarp pacientų, kurių CVLT rezultatai blogėjo arba išliko stabilūs (ar pagerėjo), statistiškai reikšmingai nesiskyrė (visi $p > 0{,}26$).

Bendrojo kognityvinio sutrikimo atveju (kai blogėjo bent vieno testo rezultatas) T25FWT2 Z įvertis buvo didesnis pacientų, kurių rezultatai blogėjo (2,43±3,56), palyginti su pacientais, kurių visų tekstų rezultatai išliko

stabilūs arba pagerėjo (1,22±1,02), o skirtumas buvo arti statistinio reikšmingumo ribos (p = 0,075). Biožymenys ir kiti motoriniai rodikliai tarp grupių nesiskyrė (visi p > 0,19).

4.2.5. Veiksniai, prognozuojantys BICAMS testų rezultatų blogėjimą

Siekiant įvertinti NFL biožymenų prognostinę vertę prognozuojant kognityvinių funkcijų blogėjimą, sudaryti hierarchiniai logistinės regresijos modeliai kiekvienam kognityviniam domenui (BVMT, SDMT, CVLT) ir bendrajam kognityvinių funkcijų blogėjimo rodikliui (kai blogėjo bent vieno testo rezultatai). Prediktorių deriniai buvo formuojami naudojant vieną iš trijų pradinių klinikinių ar motorinių rodiklių (EDSS1, NHPT1, T25FWT1) ir vieną iš pradinio vertinimo metu matuotų NFL biožymenų: serumo NFL1 arba SS NFL. Kiekvienam iš šešių prediktorių derinių (3×2) sudaryti penki hierarchiniai modeliai, palaipsniui pridedant prediktorių grupes:

- 1 modelis – demografiniai veiksniai (amžius, lytis, išsilavinimas);
- 2 modelis – + klinikiniai ar motoriniai rodikliai;
- 3 modelis – + MRT aktyvumas (kontrasto kaupimas);
- 4 modelis – + NFL biožymuo (SS – 100 ng/ml, serumo – 10 pg/ml intervalais);
- 5 modelis – + gydymas (platforminiai medikamentai arba aukštesnio efektyvumo vaistai).

Iš viso testuota 120 modelių (4 testai × 6 deriniai × 5 hierarchiniai žingsniai). Modelių tinkamumas buvo vertinamas pagal AIC ir McFaddeno pseudodeterminacijos koeficientą, o prediktorių reikšmingumas gerinant modelį – pagal tikimybių santykio testą (angl. *likelihood ratio test*, LRT), nurodant galimybių santykį (OR) ir PI. Išsamios visų derinių lentelės pateiktos 3–6 prieduose. 21 lentelėje pateikti modeliai, kuriuose NFL biožymenys buvo statistiškai reikšmingi ar nustatyta statistinio reikšmingumo tendencija (p < 0,10).

21 lentelė. NFL biožymenų reikšmingumas hierarchiniuose modeliuose (p < 0,10)

Testas	Kombinacija	Modelis	OR	PI 95 %	p	AIC	Pseudo-R^2
SDMT	EDSS1 + serumo NFL1	4	1,56	1,01–2,39	**0,043**	77,2	0,138
		5	1,66	1,07–2,57	**0,024**	76	0,182
	NHPT1 + serumo NFL1	4	1,61	1,04–2,47	**0,031**	87,2	0,13
		5	1,61	1,05–2,46	**0,03**	85,2	0,178

Testas	Kombinacija	Modelis	OR	PI 95 %	*p*	AIC	Pseudo-R^2
	T25FWT1 + serumo NFL1	4	1,65	1,04–2,61	**0,034**	78,5	0,134
		5	1,66	1,05–2,61	**0,029**	76,1	0,194
BVMT	EDSS1 + SS NFL	4	8,54	1,15–63,52	**0,036**	36,7	0,575
		5	8,05	1,05–61,9	**0,045**	38,2	0,585
	NHPT1 + SS NFL	4	2,86	1,06–7,73	**0,038**	65,9	0,205
		5	2,76	1–7,63	*0,05*	65,3	0,246
	T25FWT1 + SS NFL	4	2,45	0,92–6,55	*0,074*	59,1	0,218
		5	2,33	0,86–6,29	*0,095*	60,7	0,225
CVLT	EDSS1 + serumo NFL1	5	0,7	0,46–1,07	*0,098*	76	0,164
	T25FWT1 + serumo NFL1	4	0,7	0,46–1,07	*0,099*	76,1	0,153
		5	0,7	0,46–1,06	*0,095*	77,7	0,158

AIC – Akaike informacijos kriterijus (angl. Akaike Information Criterion), OR – galimybių santykis (angl. odds ratio), PI – pasikliautinasis intervalas, p – statistinio reikšmingumo lygmuo: statistiškai reikšmingas – $p < 0,05$, tendencija – $0,05 \leq p < 0,10$, pseudo-R^2 – pseudodeterminacijos koeficientas. BVMT – Peržiūrėtas trumpasis vizualinės konstrukcinės atminties testas, CVLT-II – Kalifornijos žodinio išmokimo testo II leidimas, EDSS – Išplėstinė negalios vertinimo skalė, NFL – neurofilamentų lengvoji grandinė, NHPT – Devynių skylučių testas, SDMT – Simbolių skaitmenų modalumo testas, SS – smegenų skystis, T25FWT – 25 pėdų ėjimo testas.

IAG blogėjimui prognozuoti geriausias modelis buvo EDSS1 ir serumo NFL1 derinys. Hierarchinė analizė (7 priedas) parodė, kad serumo NFL1 reikšmingai pagerino modelio tinkamumą ($p = 0,028$), o gydymo tipo įtraukimas buvo arti statistinio reikšmingumo ribos ($p = 0,073$). Galutinis modelis paaiškino 18,2 proc. SDMT blogėjimo dispersijos (pseudo-$R^2 = 0,182$).

Galutiniame modelyje (22 lentelė) serumo NFL1 buvo reikšmingas nepriklausomas SDMT blogėjimą prognozuojantis rodiklis (OR = 1,66, 95 % PI: 1,07–2,57, $p = 0,024$). Kiekvienas ln(serumo NFL1) Z įverčio padidėjimas 1 SN padidino IAG blogėjimo galimybę 66 proc., nepriklausomai nuo demografinių, klinikinių, MRT ir gydymo veiksnių.

Kiti reikšmingi prediktoriai buvo kontrasto kaupimas MRT (OR = 0,19, $p = 0,037$) (rezultatai plačiau aptariami 5 dalyje) ir amžius (OR = 0,94, $p = 0,043$). Gydymo tipo apsauginio poveikio tendencija buvo arti statistinio reikšmingumo ribos (OR = 0,25, 95 % PI: 0,05–1,22, $p = 0,086$), t. y. AEV gavusių pacientų SDMT blogėjimo galimybės buvo 75 proc. mažesnės negu PM gavusių pacientų. Platus PI atspindi mažą AEV gavusių pacientų imtį (AEV: $n = 18$; PM: $n = 45$).

22 lentelė. Geriausio SDMT prognostinio modelio (EDSS1 + serumo NFL1) koeficientai

Prediktorius	Beta	SE	OR	95 % PI	*p*
Amžius, m.	–0,06	0,03	0,94	0,88–1,00	**0,043**
Lytis (moteris)	–0,05	0,69	0,96	0,25–3,67	0,948
Išsilavinimas, m.	0,05	0,12	1,06	0,83–1,35	0,662
EDSS1	0,30	0,35	1,35	0,68–2,66	0,394
Kontrasto kaupimas MRT	–1,66	0,80	0,19	0,04–0,91	**0,037**
Serumo NFL1 (ln, Z įvertis)	0,50	0,22	1,66	1,07–2,57	**0,024**
AEV	–1,39	0,81	0,25	0,05–1,22	0,086

AIC = 76,0; n = 53; pseudo-R^2 (McFaddeno) = 0,182; χ^2 = 13,3; df = 7; p = 0,065. OR – galimybių santykis, PI – pasikliautinasis intervalas, SE – standartinė paklaida. Paryškinti statistiškai reikšmingi prediktoriai (p < 0,05).
EDSS – Išplėstinė negalios vertinimo skalė, MRT – magnetinio rezonanso tomografija, NFL – neurofilamentų lengvoji grandinė, SDMT – Simbolių skaitmenų modalumo testas.

Serumo NFL1 reikšmingumas išliko nepriklausomai nuo motorinio rodiklio – poveikis taip pat buvo reikšmingas modeliuose su NHPT1 (OR = 1,61, *p* = 0,030–0,031) ir T25FWT1 (OR = 1,65–1,66, *p* = 0,029–0,034), o *p* reikšmės svyravo nuo 0,024 iki 0,043. Šis rezultatų atkartojamumas skirtinguose modelių deriniuose rodo tvirtą ir stabilų serumo NFL1 prognostinį poveikį SDMT blogėjimui. Gydymo įtraukimas nedidino modelio reikšmingumo (*p*LRT > 0,2 visuose deriniuose).

BVMT blogėjimą geriausiai prognozavo modelis su EDSS1 ir SS NFL deriniu (19 lentelė). Hierarchinė analizė (8 priedas) parodė, kad kontrasto kaupimas MRT ir SS NFL reikšmingai pagerino modelį (atitinkamai *p*(LRT) = 0,001 ir *p*(LRT) = 0,007). Galutinis modelis (23 lentelė) paaiškino 58,5 proc. BVMT blogėjimo dispersijos (pseudo-R^2 = 0,585) ir reikšmingai prognozavo blogėjimą (χ^2 = 31,3, *p* < 0,001).

23 lentelė. Geriausio BVMT prognostinio modelio (EDSS1 + SS NFL) koeficientai

Prediktorius	Beta	SE	OR	95 % PI	p
Amžius, m.	0,16	0,09	1,17	0,99–1,39	0,074
Lytis (moteris)	–1,86	1,36	0,16	0,01–2,24	0,171
Išsilavinimas, m.	–0,88	0,42	0,42	0,18–0,95	**0,038**
EDSS1	0,17	0,73	1,18	0,28–4,97	0,820
Kontrasto kaupimas MRT	–6,53	2,62	0,00	0,00–0,25	**0,013**
SS NFL (ln, Z įvertis)	2,09	1,04	8,05	1,05–61,90	**0,045**
Aukštesnio efektyvumo gydymas	1,08	1,51	2,95	0,15–56,26	0,472

AIC = 38,2; n = 42; pseudo-R^2 (McFaddeno) = 0,585; χ^2 = 31,3; df = 7; p < 0,001. OR – galimybių santykis, PI – pasikliautinasis intervalas, SE – standartinė paklaida. Paryškinti statistiškai reikšmingi prediktoriai (p < 0,05).
BVMT – Peržiūrėtas trumpasis vizualinės konstrukcinės atminties testas, EDSS – Išplėstinė negalios vertinimo skalė, MRT – magnetinio rezonanso tomografija, NFL – neurofilamentų lengvoji grandinė, SS – smegenų skystis.

Galutiniame modelyje SS NFL buvo stipriausias nepriklausomas BVMT blogėjimo prediktorius (OR = 8,05, 95 % PI: 1,05–61,90, $p = 0,045$). Kiekvienas ln(SS NFL) Z įverčio padidėjimas 1 standartiniu nuokrypiu buvo susijęs su 8 kartus didesne vizualinės erdvinės atminties blogėjimo rizika. Platus pasikliautinasis intervalas (1,05–61,90) atspindi mažesnę imtį su SS NFL duomenimis.

Kiti reikšmingi prediktoriai buvo išsilavinimas (OR = 0,42, $p = 0,038$) ir MRT kontrasto kaupimas (OR ~ 0,00, $p = 0,013$), abu rodė apsauginį poveikį (plačiau apžvelgta 5 dalyje, aptariant rezultatus). Aukštesnis išsilavinimas mažino blogėjimo riziką 58 proc. Amžius rodė blogėjimo rizikos didėjimo tendenciją (OR = 1,17, $p = 0,074$).

SS NFL reikšmingumas nepriklausė nuo pasirinkto motorinio rodiklio – poveikis išliko reikšmingas su NHPT1 (OR = 2,76–2,86, $p = 0,038–0,050$) ir rodė tendenciją su T25FWT (OR = 2,45, $p = 0,074$).

Nei serumo NFL, nei SS NFL nebuvo reikšmingi žodinės atminties blogėjimo ar bendrojo kognityvinio blogėjimo prediktoriai. Hierarchiniuose CVLT modeliuose pastebėta paradoksali aukštesnės serumo NFL1 koncentracijos apsauginio poveikio CVLT rezultatų blogėjimui tendencija (OR = 0,70, 95 % PI: 0,46–1,07, $p \sim 0,1$), tačiau paprastoje koreliacinėje analizėje šis ryšys nepasitvirtino ($r = –0,107$, $p = 0,402$). Tai gali rodyti statistinį artefaktą, susijusį su modelių sudėtingumu ir maža imtimi.

Vienalaikės sąsajos tarp pakartotinių rodiklių (EDSS2, NHPT2, T25FWT2 ir serumo NFL2) ir kognityvinio blogėjimo buvo silpnos ir nereikšmingos (9 priedas). Serumo NFL pokytis per stebėjimo laikotarpį tarp grupių nesiskyrė ($p = 0,652$) ir neturėjo papildomos prognostinės vertės (10 priedas).

Papildoma analize vertinta serumo NFL2 prognostinė vertė, siekiant nustatyti, ar dėl gydymo sumažėjusi NFL koncentracija (atspindinti „grynąją“ neurodegeneraciją, nesant ūminio uždegimo komponento) geriau prognozuoja blogėjimą. Testuoti hierarchiniai modeliai su serumo NFL2 vietoj serumo NFL1. Serumo NFL2 parodė prognostinę vertę SDMT blogėjimui modelyje su pradiniu ėjimo vertinimu (T25FWT1 + serumo NFL2, 24 lentelė). Hierarchinėje analizėje modelį su demografiniais, motoriniais ir MRT veiksniais reikšmingai pagerino serumo NFL2 (4 modelis: OR = 1,76, 95 % PI: 0,99–3,13, $p = 0,054$, LRT $p = 0,037$) ir AEV (5 modelis).

24 lentelė. Geriausiai SDMT blogėjimą prognozuojančio regresijos modelio hierarchinė analizė (T25FWT1 + serumo NFL2)

Modelis	Prediktoriai	n	AIC	Pseudo-R^2	*p*(LRT)*
1	Amžius + lytis + išsilavinimas	54	81,4	0,015	–

Modelis	Prediktoriai	n	AIC	Pseudo-R^2	*p*(LRT)*
2	+ T25FWT1	54	82,9	0,022	0,466
3	+ kontrasto kaupimas MRT	54	81,9	0,062	0,084
4	+ serumo NFL2	54	79,6	0,121	**0,037**
5	+ aukštesnio efektyvumo gydymas	54	76,6	0,187	**0,026**

Paryškinti statistiškai reikšmingi prediktoriai ($p < 0,05$).
AIC – Akaike informacijos kriterijus (angl. Akaike Information Criterion), LRT – tikimybių santykio testas, lyginantis kiekvieną modelį su ankstesniu, MRT – magnetinio rezonanso tomografija, NFL – neurofilamentų lengvoji grandinė, pseudo-R^2 – pseudodeterminacijos koeficientas, SDMT – Simbolių skaitmenų modalumo testas, T25FWT – 25 pėdų ėjimo testas.

Galutiniame modelyje serumo NFL2 išliko reikšmingas (OR = 1,97, 95 % PI: 1,02–3,79, p = 0,042) (25 lentelė). AEV rodė stiprų apsauginį poveikį (OR = 0,17, 95 % PI: 0,03–0,92, p = 0,039) – SDMT blogėjimo rizika buvo 83 proc. mažesnė, palyginti su platforminiais medikamentais.

Šis radinys buvo būdingas tik deriniui su T25FWT1 – kituose deriniuose su motoriniais rodikliais (EDSS, NHPT) ar kituose kognityviniuose domenuose (BVMT, CVLT) serumo NFL2 nebuvo reikšmingas (visi $p > 0,1$).

25 lentelė. Geriausio SDMT blogėjimo prognostinio modelio koeficientai (T25FWT1 + serumo NFL2)

Prediktorius	Beta	SE	OR	95 % PI	*p*
Amžius, m.	–0,090	0,043	0,91	0,84–0,99	**0,036**
Lytis (moteris)	–0,055	0,683	0,95	0,25–3,61	0,936
Išsilavinimas, m.	0,137	0,133	1,15	0,88–1,49	0,303
T25FWT1	0,306	0,186	1,36	0,94–1,95	0,099
Kontrasto kaupimas MRT	–0,978	0,770	0,38	0,08–1,70	0,204
Serumo NFL2	0,678	0,333	1,97	1,02–3,79	**0,042**
AEV	–1,761	0,854	0,17	0,03–0,92	**0,039**

AIC = 76,6; n = 54; pseudo-R^2 = 0,187; χ^2 = 14,0; df = 7; p = 0,052. OR – galimybių santykis, PI – pasikliautinasis intervalas, SE – standartinė paklaida. Paryškinti statistiškai reikšmingi prediktoriai ($p < 0,05$).
MRT – magnetinio rezonanso tomografija, NFL – neurofilamentų lengvoji grandinė, SDMT – Simbolių skaitmenų modalumo testas, T25FWT – 25 pėdų ėjimo testas.

Atlikus *post hoc* analizę, regresijos modeliams nustatytas vidutinis poveikio dydis (Coheno d = 0,50–0,65).

5. REZULTATŲ APTARIMAS

Šiuo perspektyviuoju kohortos tyrimu analizuota VUL Santaros klinikose 2020–2025 m. gydytų IS sergančių pacientų kognityvinių funkcijų, kiekybinių motorinių rodiklių ir NFL koncentracijos pokyčiai per 12 mėn. Pirmoje tyrimo dalyje ištirti 99 IS sergantys pacientai ir 37 KG asmenys. Visiems IS sergantiems pacientams, remiantis peržiūrėtais 2017 m. McDonaldo kriterijais, diagnozuota RRIS.

Praėjus 12 mėn., pakartotinai ištirti 64 IS sergantys pacientai ir 14 KG tiriamųjų. Perspektyviai stebėta IS sergančių pacientų grupė pagal pradinius rodiklius nesiskyrė nuo pradinės sergančiųjų IS grupės. Sergančiųjų IS grupės ir KG tiriamieji abiejose tyrimo dalyse nesiskyrė pagal amžių, lyčių pasiskirstymą ir išsilavinimą. Daugumai pacientų ankstesnių paūmėjimų metu buvo pasireiškusi piramidinė simptomatika, maždaug penktadaliui – spinaliniai ir kamieniniai židiniai. Vidutinė IS sergančių pacientų SS citozė ir baltymo koncentracija buvo normos ribose, daugumai (86,9 %) nustatytos oligoklonines juostos ir padidėjęs IgG/alb santykis. 30–40 proc. tiriamųjų MRT nustatyti aktyvūs demielinizuojantys židiniai, kaupiantys gadolinio kontrastą.

IS sergantys pacientai tiek pradinio, tiek pakartotinio vertinimo metu reikšmingai lėčiau atliko motorinius testus, o tai rodo blogesnę ėjimo ir smulkiosios motorikos funkciją jau nustačius diagnozę. Stebėjimo laikotarpiu reikšmingų neigiamų NHPT ir T25FWT rezultatų pokyčių nefiksuota. Pradiniai motoriniai rodikliai sergančiųjų IS grupėje silpnai koreliavo su EDSS1 ir vidutiniškai stipriai tarpusavyje. KG nustatyta silpna koreliacija tarp smulkiosios motorikos ir ėjimo funkcijos nebuvo statistiškai reikšminga (p = 0,072)

Nustačius diagnozę, visiems pacientams skirtas LEM gydymas. Didesnei daliai tiriamųjų skirti platforminiai medikamentai (interferonai, glatiramero acetatas, teriflunomidas, dimetilfumaratas arba ponezimodas), kitiems – aukštesnio efektyvumo vaistai (okrelizumabas, ofatumumabas, natalizumabas, kladribinas). Vaistai buvo skiriami pagal jų skyrimo tvarką reglamentuojantį Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro įsakymą [34]. Remiantis įsakymu, *de novo* aukštesnio efektyvumo vaistai skiriami tais atvejais, kai nustatoma sparčiai besivystanti sunki RRIS, apimanti atvejus, kai pacientas per vienus metus patiria du arba daugiau negalią sukeliančių ligos paūmėjimų ir atliekant galvos smegenų MRT tyrimą pacientui nustatomas vienas arba daugiau gadolinį kaupiančių židinių arba, palyginti su paskutiniu atliktu MRT tyrimu, padaugėja T2 režimu matomų židinių. Vienintelis reikšmingas radinys disertacijoje pristatomo tyrimo duomenyse, galintis atspindėti šio pacientų

pogrupio ligos sunkumą, buvo blogesnė rankų smulkiosios motorikos funkcija. Kontrasto kaupimas imtyje tarp grupių nesiskyrė. MRT židinių skaičius ir jų skaičiaus dinamika tyrime nevertinti, nes didesnei daliai pacientų jų tiksliai suskaičiuoti buvo neįmanoma, o MRT aprašymuose dažnai naudotas kokybinis įvertinimas („daugybiniai demielinizuojantys židiniai“). Beveik pusei pacientų, gydytų PM, stebėjimo laikotarpio metu keistas LEM gydymas: 45,83 proc. – dėl įvykusių paūmėjimų, likusiems 54,17 proc. – dėl šalutinių reiškinių arba vaisto netoleravimo. Pacientams, kuriems medikamentai keisti dėl paūmėjimų, gydymas pakeistas į AEV, remiantis jau minėtu įsakymu.

5.1. Smegenų skysčio NFL koncentracija ir dinamika

IS sergančių pacientų SS NFL koncentracijos mediana buvo 1062,80 ng/ml, o tai atitinka vertes, nurodomas mokslinėje literatūroje [4]. Disertacijoje pristatomame tyrime KG juosmeninė punkcija neatlikta ir SS NFL nevertinta, tačiau, remiantis Yilmaz ir kt. tyrimu [206], galima teigti, kad IS sergančių pacientų SS NFL mediana daugiau negu dvigubai viršijo sveikų 30 m. amžiaus asmenų normą (KG amžiaus mediana – 31 [10,0] m.) ir atitiko 60–70 m. amžiaus sveikų asmenų SS NFL normą. Toks koncentracijos padidėjimas iš esmės tiesiogiai atspindi vykstantį aktyvų CNS uždegimą ir aksonų degeneracijos procesą. Žinoma, kad NFL koncentracijai daro įtaką ligos sunkumas, ūminis uždegiminis aktyvumas, įskaitant gadolinio kontrastą kaupiančius židinius, ir paūmėjimų fenotipas. Atliekant tyrimą, nekeltas tikslas nagrinėti NFL koncentraciją lemiančius veiksnius, tačiau 1 lentelėje pateikti duomenys apie negalios sunkumą, kontrasto kaupimą MRT ir ankstesnių paūmėjimų simptomatiką – veiksnius, galėjusius daryti įtaką tirtos imties NFL koncentracijai.

5.2. Serumo NFL koncentracija ir dinamika

IS sergančių pacientų grupės serumo NFL1 koncentracijos mediana beveik dvigubai viršijo KG koncentraciją (11,8 pg/ml ir 5,8 pg/ml, $p < 0,001$), o tai atitiko mokslinės literatūros duomenis [231]. Be to, SS NFL ir serumo NFL1 koncentracijos gerai koreliavo tarpusavyje (*rho* = 0,607, $p < 0,001$), todėl galima teigti, kad NFL koncentracija serume yra patikimas CNS pažeidimo žymuo [231, 241]. Pakartotinio vertinimo metu IS sergančių pacientų serumo NFL mediana reikšmingai sumažėjo, o KG išliko panaši. Atitinkamai išnyko reikšmingas serumo NFL koncentracijos skirtumas tarp IS sergančių pacientų ir KG tiriamųjų. Serumo NFL koncentracijos sumažėjimą galima sieti su paskirtu LEM gydymu, kuris, mokslinės literatūros duomenimis, gali sumažinti

ar net normalizuoti NFL koncentraciją [248, 250]. Dėl geresnio prieinamumo ir mažesnio invazyvumo serumo NFL koncentracija gali būti potencialus gydymo atsako biožymuo.

5.3. NFL koreliacijos su demografija ir motoriniais rodikliais

SS NFL visiškai nekoreliavo su amžiumi IS sergančių pacientų grupėje, bet nustatyta reikšminga silpna neigiama jo koreliacija su išsilavinimu. Ryšio su amžiumi nebuvimas aprašytas mokslinėje literatūroje [4]. Manoma, kad didelio aksonų pažeidimo sukeltas NFL koncentracijos padidėjimas sergant IS užmaskuoja su amžiumi susijusį NFL koncentracijos augimą. Išsilavinimas daugelyje tyrimų įtraukiamas į regresines analizes, tačiau tiesioginio ryšio su SS NFL nenurodoma. Išsilavinimas gali didinti kognityvinį rezervą, bet neapsaugo nuo aksonų pažeidimo. Disertacijoje pristatomame tyrime nustatytas ryšys greičiausiai atspindi atsitiktinį mažos imties efektą. Tirtoje imtyje kitų reikšmingų SS NFL koreliacijų su pradiniais ar pakartotiniais motoriniais rodikliais nenustatyta.

Kalbant apie serumą, KG nustatyta vidutinė teigiama serumo NFL1 koreliacija su amžiumi, tačiau IS sergančių pacientų grupėje tokios koreliacijos nenustatyta, kaip ir SS NFL atveju. Iš motorinių rodiklių serumo NFL1 silpnai teigiamai koreliavo su EDSS1 ir NHPT1, bet ne T25FWT1. Toks serumo NFL ryšys su motoriniais rodikliais gerai dokumentuotas mokslinėje literatūroje. Galettos ir kt. [283] tyrime bazinis EDSS stipriai koreliavo su pradiniu serumo NFL, o Disanto ir kt. [241] atlikta analizė parodė, kad kiekvienas 1 EDSS balo padidėjimas atitinka ~14 proc. serumo NFL padidėjimą. Jakimovskio ir kt. [9] longitudiniame tyrime bazinis serumo NFL buvo susijęs su pradine rankų smulkiosios motorikos ir, kiek silpniau, ėjimo funkcija. Šie rezultatai rodo, kad bazinis serumo NFL atspindi bendrąjį neuronų aksonų pažeidimą, pasireiškiantį fizine negalia, kuri vertinama motoriniais testais ir EDSS.

Kitaip negu pradinė serumo NFL koncentracija, pakartotinė serumo NFL koncentracija gerai koreliavo su amžiumi. Tai logiška, nes serumo NFL2 koncentracija IS sergančių pacientų grupėje nesiskyrė nuo koncentracijos KG. Sveikų asmenų serumo NFL koncentracijos ryšys su vyresniu amžiumi gerai dokumentuotas. Serumo NFL2 taip pat gerai koreliavo tiek su pradiniais, tiek su pakartotiniais EDSS, NHPT ir T25FWT. Taigi galima daryti išvadą, kad serumo NFL2, kurio koncentracija sumažėja gydant LEM, atspindi likutinį kaupiamąjį aksonų degeneracijos mastą ir kartu – susikaupusią negalią.

Tiek pradiniai, tiek pakartotiniai EDSS ir motoriniai rodikliai gerai koreliavo tarpusavyje. Visi šie rodikliai taip pat buvo susiję su amžiumi – jam didėjant, blogėjo ir eisena, ir smulkiosios motorikos funkcija, ir bendroji negalia (EDSS).

5.4. Kognityvinių sutrikimų dinamika ir koreliacijos su demografiniais, laboratoriniais ir motoriniais rodikliais

Pradinio vertinimo metu IS sergantys pacientai visus BICAMS testus atliko blogiau negu KG, nors SDMT1 skirtumas tarp grupių nebuvo statistiškai reikšmingas. Disertacijoje pristatomo tyrimo rezultatai atitinka paskelbtus mokslinės literatūros duomenis [160, 163]. Kiek neįprasta, kad SDMT1 skirtumas tarp IS sergančių pacientų ir KG nebuvo reikšmingas, nes įprastai IAG laikomas jautriausiu IS paveikiamu kognityviniu domenu [84, 160, 284]. Lietuviškos BICAMS versijos validavimo tyrime [163] KG vidutinis SDMT rezultatas buvo 15 balų aukštesnis negu sergančiųjų IS, o disertacijoje pristatomo tyrimo imtyje SDMT1 vidurkių skirtumas buvo apie 7 balus ir nebuvo statistiškai reikšmingas. Vis dėlto minėtame tyrime vertinti pacientai, kurių vidutinė ligos trukmė buvo 11,7±9,2 m., o disertacijoje pristatomame tyrime dalyvavusiems pacientams diagnozė buvo ką tik nustatyta. Ilgesnė ligos trukmė reiškia ilgiau trunkančią aksonų degeneraciją ir didesnį smegenų atrofijos mastą ir tai gali lemti ryškesnį IAG sutrikimą. Taigi diagnozės nustatymo metu sąlygiškai normalus IAG potencialiai rodo „galimybių langą“ intervencijoms, kurios leistų užkirsti kelią šiai svarbiai KF sričiai blogėti.

5.5. Demografinių ir motorinių rodiklių koreliacijos su kognityvinėmis funkcijomis

Vyresnis amžius apskritai buvo susijęs su blogesniais BICAMS testų rezultatais, o aukštesnis išsilavinimas – su geresniais. Šios koreliacijos atspindi fiziologinį KF blogėjimą senstant ir galimą apsauginį išsilavinimo poveikį, o tai atitinka kognityvinio rezervo hipotezę.

Abu SDMT rezultatai neigiamai koreliavo su visais motoriniais rodikliais. Tai rodo, kad blogesnis IAG buvo susijęs su prastesne motorika. BVMT1 ir CVLT1 koreliavo su abiem pradiniais motoriniais rodikliais, o BVMT2 ir CVLT2 koreliacija išliko tik su abiem T25FWT matavimais. 125 IS sergančių pacientų skerspjūvio tyrimas parodė panašius rezultatus ir nustatė silpnas neigiamas BVMT ir CVLT koreliacijas su EDSS [181]. Polunosika ir kt. [285]

nurodo EDSS koreliaciją su SDMT ir BVMT. Galima daryti išvadą, kad motoriniai ir kognityviniai testai pakankamai stipriai susiję, nes atspindi specifinių funkcinių domenų, dažnai blogėjančių lygiagrečiai, būklę.

5.6. NFL koreliacijos su kognityvinėmis funkcijomis

Nenustatyta jokių tiesioginių SS NFL ir kognityvinių testų rezultatų koreliacijų. Mokslinės literatūros duomenys apie SS NFL ir kognityvinių funkcijų ryšį nevienareikšmiai. Gaetani ir kt. [286] tyrime SS NFL buvo susijęs su BKS, blogesniu IAG ir žodiniu sklandumu, tačiau naudota BRBN testų bateriją. Nedideliame tyrime [287], kuriame dalyvavo 51 pacientas, sergantis naujai diagnozuota IS, nustatyta koreliacija tarp SS NFL ir Žodžių sąrašo generavimo testo. Virgilio ir kt. [57] bei Kalatha ir kt. [288], taip pat nagrinėję pacientus, kuriems liga diagnozuota naujai, ryšio tarp SS NFL ir kognityvinių funkcijų taip pat nerado. Kalathos ir kt. [288] tyrime pacientų, kuriems diagnozuota progresuojanti IS, pogrupyje nustatyta koreliacija tarp BICAMS Z įverčių ir SS NFL, tačiau imtis buvo labai maža (n = 7). Galima daryti išvadą, kad SS NFL atspindi bendrąjį aksonų degeneracijos mastą, tačiau nėra specifinis kognityvinei disfunkcijai.

KG serumo NFL1 silpnai neigiamai koreliavo su SDMT1 ir CVLT1, tačiau IS sergančių pacientų grupėje tokios sąsajos nenustatyta. Viename 60 IS sergančių pacientų tyrime taip pat nenustatyta jokios reikšmingos koreliacijos tarp bazinio serumo NFL ir BICAMS kognityvinių testų [289], kitame 42 pacientų tyrime – pacientų, kurių plazmos NFL koncentracija buvo didesnė, SDMT rezultatai buvo blogesni, tačiau skirtumas nebuvo statistiškai reikšmingas [285]. Tai rodo, kad serumo NFL1 gali būti nepakankamai specifinis bazinei kognityvinei funkcijai vertinti, tačiau hierarchinėse regresijose šis rodiklis suteikia papildomos prognostinės vertės, kontroliuojant kitus veiksnius. Kita vertus, nustatyta silpna neigiama serumo NFL2 koreliacija su SDMT2, todėl serumo NFL2 buvo papildomai įtrauktas į tolesnes regresines analizes.

5.7. Kognityvinių sutrikimų dažnis

Toliau vertinta, kurių tiriamųjų KF pagal BICAMS vertinamus kognityvinius domenus būtų galima laikyti sutrikusiomis. Sutrikimu laikytas Z įvertis (suskaičiuotas pagal KG rezultatus), žemesnis negu –1,5 SN. Nustatyta, kad SDMT1 ir BVMT1 sutrikimo dažnis buvo 10,1 proc., o CVLT1 – 25,3 proc. KG SDMT1 ir CVLT1 sutrikimas nustatytas po vieną kartą. Dėl nedidelės imties statistiškai reikšmingą skirtumą nuo KG pasiekė tik CVLT1 sutrikimas.

BKS1, vertintas kaip bent vieno KF domeno sutrikimas, siekė 32,3 proc. ir reikšmingai skyrėsi nuo KG.

Lyginant pradinę ir stebėjimo kohortas, pastebėtas reikšmingas kognityvinių sutrikimų padažnėjimas visuose domenuose. SDMT sutrikimas padažnėjo 16,5 procentinio punkto (nuo 10,1 iki 26,6 proc.), BVMT – 10,2 procentinio punkto (nuo 10,1 iki 20,3 proc.), CVLT – 16,9 procentinio punkto (nuo 25,3 iki 42,2 proc.). Stebėjimo kohortoje (n = 64) BKS2 nustatytas 54,7 proc. (35/64) IS sergančių pacientų, o tai reikšmingai viršijo pradinį BKS dažnį. Dalyvavimas stebėjimo tyrime reikšmingai nesiskyrė tarp pacientų, kuriems pradinio vertinimo metu nustatytas BKS arba jis nenustatytas, taigi galima daryti išvadą, kad BKS padidėjimas pakartotinio vertinimo metu nebuvo susijęs su BKS1 (+) pacientų atrankos šališkumu (angl. *selection bias*).

Mokslinėje literatūroje [53, 290] nurodomi BKS dažniai labai skiriasi – siekia nuo 20 iki 65 proc. Minėtina metaanalizė [54], kurioje apskaičiuotas vidutinis paplitimas buvo 32,5 proc. Disertacijoje pristatomame tyrime nustatytas 32,3 proc. paplitimas beveik tiksliai atitinka šį vidurkį ir patenka į žemesnę nurodomo intervalo pusę. Taip gali būti todėl, kad BKS vertintas jau diagnozės nustatymo metu, o ne ligai pažengus. Vis dėlto BKS paplitimo skirtumas ankstyvose ir vėlyvose IS stadijose nėra iki galo aiškus. Tyrimuose, kuriuose dalyvavo pacientai, sergantys pažengusių stadijų IS [8, 9, 157], nurodomas 27,2–59,5 proc. BKS paplitimas, o tyrimuose, kuriuose dalyvavo naujai diagnozuoti pacientai [57–59, 287, 290], – 20–49 proc. Galima manyti, kad šį persidengimą lemia naudojamų kognityvinių testų ir BKS apibrėžimo įvairovė. Pavyzdžiui, vienuose tyrimuose BKS apibrėžiamas kaip Z įvertis, mažesnis negu –1,5 SN [9, 57, 59] arba mažesnis negu 5-asis procentilis [288] bent viename kognityviniame teste, kituose – kaip sutrikimas bent dviejuose [58, 157, 287] ar net trijuose [290] testuose. Aktas ir kt. [8] į atliekamą tyrimą įtraukė pacientus, kurių SDMT Z įverčiai buvo ≤–0,5, bet <–3,0. Kognityvinio testavimo metodologijų skirtumai taip pat gali lemti BKS dažnio įvairovę. Nors daugelyje tyrimų [9, 58, 59] dabar naudojama BICAMS baterija, kartais naudojami BICAMS ir kitų testų deriniai, pavyzdžiui, PASAT [157, 288], COWAT [233], dalinė BICAMS baterija (SDMT ir BVMT) ir kiti testai [8] arba tik SDMT ir kiti testai [283]. Viename tyrime [287] naudotas Skaičių sujungimo testas ir Žodžių sąrašo generavimo testas.

Kitas veiksnys, galintis daryti įtaką BKS paplitimui, yra LEM gydymas, kurį dažniausiai gauna dauguma pacientų, ypač ilgiau sergančių IS. Yra duomenų, kad LEM gydymas gali iš dalies pagerinti kognityvinius parametrus [51]. Kad būtų išvengta vaistų poveikio KF, viename tyrime [288] dalyvavo tik pacientai, kurie nebuvo gydomi natalizumabu.

5.8. KF sutrikimo blogėjimas stebėjimo metu

Toliau analizuota stebėjimo tyrime dalyvavusių IS sergančių pacientų BICAMS testų rezultatų dinamika. Pacientai suskirstyti į grupes pagal tai, ar jų SDMT, CVLT ir BVMT testų rezultatai per 12 mėn. pablogėjo, ar išliko stabilūs arba pagerėjo. SDMT rezultatai pablogėjo daugiau negu pusės pacientų, o BVMT ir CVLT – mažiau negu pusės (tai atspindi statistiškai nereikšmingus medianų pokyčius, lyginant pradinio ir pakartotinio vertinimo metu). Analizuojant pacientų, kurių BICAMS testų rezultatai blogėjo arba išliko stabilūs (ar pagerėjo), demografinius ir klinikinius rodiklius, vienintelis reikšmingas skirtumas buvo tai, kad tarp pacientų, kurių CVLT rezultatai blogėjo, buvo daugiau moterų. Paradoksalu, nes, mokslinės literatūros duomenimis [163, 291], moterys dažnai geriau atlieka žodinio išmokimo testus. Disertacijoje pristatomo tyrimo duomenimis, pradinis moterų CVLT balas galėjo būti didesnis, todėl jų rezultatai galėjo turėjo daugiau „vietos“ blogėti.

5.9. Veiksnių, darančių įtaką SDMT rezultatams, analizė

Siekiant įvertinti veiksnius, turinčius įtakos pradiniams BICAMS testų rezultatams, sudaryti daugialypės tiesinės ir logistinės regresijos modeliai. Tiesinės regresijos modeliuose reikšmingi SDMT1 rezultatų prediktoriai buvo amžius, išsilavinimas ir T25FWT1. Geriausiame logistinės regresijos modelyje, prognozuojančiame SDMT1 sutrikimą, serumo NFL1 buvo arti statistinio reikšmingumo ribos, o amžius buvo reikšmingas. Pridėjus motorinius rodiklius, geriausiame modelyje serumo NFL1 neteko statistinio reikšmingumo, o reikšmingas prediktorius liko pradinis ėjimo greitis. Aktas ir kt. [8] taip pat nenustatė reikšmingo ryšio tarp pradinio SDMT ir serumo NFL, priešingai negu Jakimovski ir kt. [9]. Disertacijoje pristatomo tyrimo imtyje statistinis reikšmingumas galėjo būti nepasiektas dėl mažos imties, tačiau nustatyta serumo NFL tendencija verta tolesnio tyrimo. Amžius – gerai žinomas IAG prognozuojantis veiksnys, nes IAG pradeda mažėti jau nuo maždaug 30 m. ir yra greičiausiai blogėjantis kognityvinis domenas [292, 293]. Ėjimo greitis taip pat aprašytas kaip stiprus prognostinis rodiklis, susijęs su SDMT [181]. Vis dėlto Strober ir kt. [98] argumentuoja, kad SDMT atspindi su IS susijusią negalią, kurios neparodo motoriniai testai, todėl ryšys tarp motorikos ir IAG nėra stiprus.

Vertinant perspektyviojo tyrimo dalies rezultatus, serumo NFL1 buvo reikšmingas nepriklausomas SDMT blogėjimo prognostinis rodiklis: kiekvienas ln(serumo NFL1) Z įverčio padidėjimas 1 SN padidino IAG blogėjimo riziką 66 proc., nepriklausomai nuo demografinių, klinikinių (motorinių),

MRT ir gydymo veiksnių. Kiti reikšmingi prediktoriai, paradoksaliai mažinę IAG blogėjimo riziką, buvo kontrasto kaupimas MRT ir amžius. Šie radiniai išsamiau aptarti kitame skyriuje. AEV rodė ryškią IAG blogėjimo rizikos mažėjimo tendenciją: pacientai, gydyti AEV, turėjo 75 proc. mažesnę SDMT blogėjimo riziką, palyginti su pacientais, gydytais PM.

SDMT blogėjimo modelyje amžius buvo netikėtai neigiamai susijęs su blogėjimu, t. y. vyresni pacientai turėjo mažesnę IAG blogėjimo riziką. Vis dėlto šis ryšys greičiausiai yra statistinis artefaktas, atspindintis pradinio funkcinio lygio skirtumus: vyresni pacientai turėjo reikšmingai žemesnius SDMT1 įverčius ($r = –0,57$, $p < 0,001$), o pacientų, kurių rezultatai blogėjo, pradiniai įverčiai buvo aukštesni (51,9 ir 45,6). Tai reiškia, kad blogėjimas, apibrėžtas kaip „pokytis nuo pradinio lygio“, lengviau nustatomas pacientams, kurių pradinė funkcija geresnė (jaunesniems), nes jų rezultatai turi daugiau „erdvės“ blogėti, o vyresni pacientai, kurių pradiniai įverčiai buvo žemesni, galėjo pasiekti „grindų“ efektą, todėl tolesnis rezultatų blogėjimas buvo mažiau tikėtinas. Šis radinys pabrėžia tikslaus blogėjimo apibrėžimo svarbą.

Serumo NFL2 turėjo reikšmingą prognostinę vertę SDMT blogėjimui modelyje su pradiniu ėjimo vertinimu. Be to, šiame modelyje AEV taip pat rodė stiprų apsauginį poveikį – 83 proc. mažesnę SDMT blogėjimo riziką, palyginti su PM. Šie duomenys apie vaistų apsauginį poveikį IAG – svarbus radinys, patvirtinantis mokslinės literatūros duomenis, kad efektyvesni vaistai gali apsaugoti KF ne tik mažindami uždegimą, bet ir lėtindami ar normalizuodami smegenų atrofijos greitį [294, 295].

Tyrimų, kuriuose longitudiškai vertinti serumo NFL ir BICAMS, kol kas atlikta nedaug. Jakimovski ir kt. [9] aprašė pradinio serumo NFL koreliaciją su baziniu ir vėlesniu IAG sutrikimu, o Chitnis ir kt. [245] bei Friedova ir kt. [296] nenustatė serumo NFL ryšio su longitudiniu IAG blogėjimu. Kita vertus, EXPAND klinikiniame tyrime, kuriame vertintas siponimodo ir placebo efektyvumas gydant APIS, nustatytas ryšys tarp pradinio serumo NFL ir blogesnių pradinių SDMT rezultatų bei 41 proc. didesnė rizika patirti kliniškai reikšmingą SDMT blogėjimą po 6 mėn. (apibrėžiamą kaip 4 balų sumažėjimas, palyginti su pradiniu rezultatu) [297]. Disertacijoje pristatomame tyrime vidutinis SDMT rezultatų sumažėjimas buvo mažesnis (–1,87 balo), tačiau skirtumas vis tiek buvo statistiškai reikšmingas. Apibendrinant turimą informaciją, galima teigti, kad duomenys apie serumo NFL ryšį su IAG yra nevienareikšmiški. Disertacijoje pristatomo tyrimo duomenimis, didesnė pradinė serumo NFL koncentracija gali būti susijusi su IAG blogėjimu, tačiau vien serumo NFL koncentracijos greičiausiai nepakanka jam prognozuoti. Kita vertus, derinamas su kitais molekuliniais, radiologiniais ar klinikiniais žymenimis, serumo NFL gali būti vertingas prognozuojant IAG sutrikimą [298].

5.10. Veiksnių, darančių įtaką BVMT rezultatams, analizė

Kalbant apie BVMT1 rezultatus, tiesinės regresijos modeliuose SS NFL koncentracija ir išsilavinimas buvo reikšmingi prognostiniai veiksniai. Nagrinėjant BVMT1 sutrikimo prognostinius veiksnius, SS NFL koncentracija buvo reikšminga pradiniame modelyje, nesant motorinių rodiklių, ir pridėjus EDSS bei NHPT. Pridėjus T25FWT, SS NFL neteko statistinio reikšmingumo. Galima manyti, kad blogiau einantys pacientai, sergantys IS, patiria didesnį neurodegeneracijos mastą tiek nugaros, tiek galvos smegenyse, o tai atsispindi ir apdorojant vizualinius stimulus. SS NFL taip pat atspindi bendrąją neurodegeneraciją, todėl disertacijoje pristatomo tyrimo radinys gali rodyti iš pirmo žvilgsnio neakivaizdų multikolinearumą tarp SS NFL ir T25FWT – ėjimo greitis, kaip bendros IS negalios rodiklis, gali atspindėti dalį dispersijos, kurią įprastai paaiškintų ir SS NFL. Šiuo atveju svarbu atsargiai interpretuoti sudėtingus daugialypius modelius.

Išsilavinimas buvo stipriausias ir nuosekliausias BVMT1 sutrikimo prediktorius visuose modeliuose. Kiekvieni papildomi išsilavinimo metai BVMT1 sutrikimo riziką mažino 39,8–48,3 proc., o tai atitinka kognityvinio rezervo hipotezę.

Vertinant BVMT blogėjimo prognozę, SS NFL buvo stipriausias nepriklausomas BVMT blogėjimo prediktorius. Kiti reikšmingi prediktoriai buvo išsilavinimas ir MRT kontrasto kaupimas (abu rodė apsauginį poveikį). Aukštesnis išsilavinimas mažino blogėjimo riziką 58 proc. Amžius rodė blogėjimo rizikos didėjimo tendenciją.

Disertacijoje pristatomame tyrime nustatytas SS NFL koncentracijos ir BVMT ryšys yra nestandartinis radinys. Daugelyje jau minėtų tyrimų tokio ryšio (nei su kraujo, nei su SS NFL) nenustatyta [288, 299]. Tai galima paaiškinti tuo, kad NFL labiau atspindi baltosios medžiagos pažeidimą, tačiau silpniau koreliuoja su pilkosios medžiagos struktūrų, dalyvaujančių atminties procesuose (hipokampo, parietalinių sričių), pažeidimu. Disertacijoje pristatomo tyrimo imtyje nustatytas SS NFL ir BVMT ryšys gali būti atsitiktinis radinys.

MRT kontrasto kaupimo poveikis mažinant BVMT ir SDMT blogėjimo riziką iš pirmo žvilgsnio yra netikėtas, nes aktyvi liga įprastai siejama su didesne negalia. Vis dėlto papildoma analizė atskleidė iškreipimą parenkant gydymą (angl. *confounding by indication*): pacientai, kuriems nustatyta kontrastą kaupiančių židinių, buvo reikšmingai jaunesni (31,2 ir 40,3 m.), turėjo didesnę NFL koncentraciją ir buvo gydomi intensyviau, todėl „apsauginis“ poveikis greičiausiai atspindi jaunesnio amžiaus kompensacines galimybes ir gydymo efektyvumą, o ne tikrą aktyvių židinių apsauginį mechanizmą. Šis

radinys pabrėžia iškreipimo dėl gydymo parinkimo (angl. *confounding*) kontrolės svarbą interpretuojant prognozinius modelius.

5.11. Veiksnių, darančių įtaką CVLT rezultatams, analizė

CVLT1 tiesinės regresijos analizėje rezultatus prognozavo amžius ir lytis. Baziniai CVLT1 sutrikimo logistinės regresijos modeliai, nesant motorinių rodiklių, buvo statistiškai reikšmingi, tačiau, pridėjus motorinius rodiklius, statistinio reikšmingumo neteko. Tai rodo, kad EDSS, NHPT ir T25FWT neprisideda prie CVLT1 sutrikimo prognozavimo, kai jie derinami su demografiniais veiksniais ir NFL biožymenimis. Iš demografinių kintamųjų ir NFL biožymenų reikšmingas prognostinis veiksnys buvo tik moteriškoji lytis, kuri mažino CVLT1 sutrikimo riziką. Tai atitinka ankstesnius VUL Santaros klinikų publikuotus rezultatus [163] ir mokslinės literatūros duomenis, rodančius, kad žodinės atminties testus moterys atlieka geriau [291]. CVLT blogėjimo analizėje reikšmingų prediktorių nenustatyta.

5.12. Veiksnių, darančių įtaką BKS, analizė

Pradinio BKS prognostiniai veiksniai buvo lytis ir amžius. Baziniuose modeliuose reikšmingas prediktorius buvo ir SS NFL, kuris išlaikė statistinį reikšmingumą modeliuose su EDSS ir NHPT, tačiau geriausiame modelyje su T25FWT SS NFL neteko statistinio reikšmingumo. BKS blogėjimo regresinėje analizėje konkrečių reikšmingų prediktorių nenustatyta. Galima daryti išvadą, kad bendrajam kognityviniam sutrikimui didesnę įtaką daro demografiniai rodikliai, o laboratorinių ar motorinių veiksnių įtaka, kurią galima aptikti atliekant specifinius testus, yra per maža bendrajam pažeidimui paaiškinti.

5.13. Tyrimo trūkumai ir apribojimai

Vienas iš svarbiausių disertacijoje pristatomo tyrimo trūkumų – palyginti maža imtis, ypač antroje tyrimo dalyje. Regresinių modelių *post hoc* analizė parodė ribotą statistinę galią, todėl padidėja II tipo klaidų rizika (gali būti neaptikti reikšmingi ryšiai tarp susijusių veiksnių). Be to, gali atsirasti netikėtų statistinių artefaktų.

12 mėn. stebėjimo trukmė taip pat yra gana trumpa tokiai lėtinei ligai kaip IS. Tikėtina, kad tokio stebėjimo laiko nepakanka kliniškai reikšmingiems KF pokyčiams aptikti. Nors SDMT rezultatų pablogėjimas disertacijoje

pristatomo tyrimo imtyje buvo statistiškai reikšmingas, vidutinis 1,87 balo sumažėjimas greičiausiai nėra pastebimas ar reikšmingas klinikinėje praktikoje ir pacientų kasdienybėje. Kaip minėta, kliniškai reikšmingu SDMT pokyčiu laikomas sumažėjimas 4 balais.

Kitas disertacijoje pristatomo tyrimo apribojimas – stebėjimo metu kai kuriems pacientams keistas gydymas. Tai apsunkina statistinę analizę; be to, skirstymas į dvi plačias gydymo kategorijas neleidžia įvertinti skirtingų veikimo mechanizmų įtakos nustatytiems ryšiams. Į tyrimą taip pat neįtraukti išsamesni radiologiniai duomenys, atskirai nevertintas pacientų nerimas ir depresiškumas, kurie gali paveikti kognityvinių testų rezultatus. Nors į tyrimą neįtraukti pacientai, sergantys reikšmingomis gretutinėmis ligomis, vertinga būtų fiksuoti rodiklius, kurie gali turėti įtakos ir NFL koncentracijai, – KMI, inkstų funkcijos rodiklius, glikemiją, rūkymą ir alkoholio vartojimą.

Nepaisant šių apribojimų, tyrimas pateikia kliniškai reikšmingų duomenų, kad serumo NFL koncentracija, ypač vertinama kartu su kiekybiniais motoriniais rodikliais, gali būti naudinga vertinant naujai diagnozuotų pacientų, sergančių IS, KF blogėjimo riziką.

IŠVADOS

1. Pacientų, sergančių IS, serumo NFL koncentracija diagnozės nustatymo metu yra reikšmingai didesnė negu sveikų tiriamųjų.
2. IS sergantys pacientai motorinius testus diagnozės nustatymo metu atliko lėčiau, o kognityvinius testus – prasčiau negu KG tiriamieji. IS grupėje dažniausiai nustatytas žodinės atminties ir išmokimo sutrikimas.
3. Pradinė serumo NFL koncentracija buvo silpnai, o pradinis ėjimo greitis stipriai susijęs su IAG sutrikimu diagnozės nustatymo metu. Vizualinės atminties ir išmokimo sutrikimas nustatant diagnozę buvo silpnai susijęs su SS NFL koncentracija ir stipriai – su pradiniu ėjimo greičiu.
4. Pradinė serumo NFL koncentracija prognozavo SDMT rezultatų blogėjimą per 12 mėn.
5. Serumo NFL koncentracija per 12 mėn. reikšmingai sumažėjo. Didesnė pakartotinai išmatuoto serumo NFL koncentracija kartu su pradiniu ėji-mo greičiu buvo susijusi su IAG blogėjimu.
6. Vyresnis amžius, žemesnis išsilavinimas ir vyriškoji lytis buvo svarbiausi demografiniai rodikliai, turėję įtakos KF blogėjimui per 12 mėn. Aukštesnio efektyvumo gydymas buvo susijęs su mažesne IAG blogėjimo rizika.

PRAKTINĖS REKOMENDACIJOS IR PASIŪLYMAI

Remiantis atlikto tyrimo rezultatais, pateikiamos rekomendacijos tolesnei klinikinei praktikai:

1. KF vertinimas rekomenduotinas jau IS diagnozės nustatymo metu ir turėtų būti atliekamas reguliariais intervalais, kad būtų laiku nustatyti skirtingų kognityvinių sričių sutrikimai. Šiam vertinimui tinka BICAMS testų baterija, kuriai atlikti reikia nedaug laiko ir nereikia specifinių neuropsichologinių žinių. Minimaliam KF vertinimui rekomenduojama naudoti bent SDMT, nes juo vertinamas informacijos apdorojimo greitis yra viena iš anksčiausiai pažeidžiamų ir greičiausiai blogėjančių kognityvinių sričių.
2. Rekomenduojama išplėsti fizinės negalios vertinimą, prie EDSS skalės pridedant Devynių skylučių ir 25 pėdų ėjimo testus diagnozės nustatymo metu ir vėliau reguliariais intervalais. Šie trumpi ir nesudėtingi testai padėtų išsamiau įvertinti pacientų būklę ir greičiau nustatyti jos blogėjimą, kuris gali ilgiau neatsispindėti EDSS įverčiuose dėl šios skalės ribotumų.
3. Serumo NFL koncentracijos vertinimas diagnozės nustatymo metu būtų vertingas kaip prognostinis rodiklis kognityviniam blogėjimui numatyti, o vertinimas dinamikoje – atsakui į gydymą stebėti.
4. KF sutrikimas diagnozės nustatymo metu galėtų būti vienas iš klinikinių veiksnių, į kuriuos atsižvelgiama parenkant aukštesnio efektyvumo vaistus *de novo*, o nustatytas KF blogėjimas – paskata keisti gydymą į efektyvesnį.

LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Benedict RHB, Amato MP, DeLuca J, Geurts JJG. Cognitive impairment in multiple sclerosis: clinical management, MRI, and therapeutic avenues. Lancet Neurol 2020; 19(10): 860–871. DOI: 10.1016/S1474-4422(20)30277-5.
2. Langdon DW, Amato MP, Boringa J, et al. Recommendations for a brief international cognitive assessment for multiple sclerosis (BICAMS). Mult Scler J 2012; 18(6): 891–898. DOI: 10.1177/1352458511431076.
3. Petzold A. Neurofilament phosphoforms: Surrogate markers for axonal injury, degeneration and loss. J Neurol Sci 2005; 233(1–2): 183–198. DOI: 10.1016/J.JNS.2005.03.015.
4. Bridel C, Van Wieringen WN, Zetterberg H, et al. Diagnostic value of cerebrospinal fluid neurofilament light protein in neurology: A systematic review and meta-analysis. JAMA Neurol 2019; 76(9): 1035–1048. DOI: 10.1001/jamaneurol.2019.1534.
5. Cai L, Huang J. Neurofilament light chain as a biological marker for multiple sclerosis: A meta-analysis study. Neuropsychiatr Dis Treat 2018; 14: 2241–2254. DOI: 10.2147/NDT.S173280.
6. Damasceno A, Dias-Carneiro RPC, Moraes AS, et al. Clinical and MRI correlates of CSF neurofilament light chain levels in relapsing and progressive MS. Mult Scler Relat Disord 2019; 30: 149–153. DOI: 10.1016/j.msard.2019.02.004.
7. Yuan A, Nixon RA. Neurofilament proteins as biomarkers to monitor neurological diseases and the efficacy of therapies. Front Neurosci 2021; 15: 1242. DOI: 10.3389/FNINS.2021.689938/BIBTEX.
8. Aktas O, Renner A, Huss A, et al. Serum neurofilament light chain: No clear relation to cognition and neuropsychiatric symptoms in stable MS. Neurol Neuroimmunol neuroiNFLammation 2020; 7(6). DOI: 10.1212/NXI.0000000000000885.
9. Jakimovski D, Zivadinov R, Ramanthan M, et al. Serum neurofilament light chain level associations with clinical and cognitive performance in multiple sclerosis: A longitudinal retrospective 5-year study. Mult Scler J 2019. DOI: 10.1177/1352458519881428.
10. Lassmann H. Multiple sclerosis pathology. Cold Spring Harb Perspect Med 2018; 8(3): a028936. DOI: 10.1101/CSHPERSPECT.A028936.
11. Walton C, King R, Rechtman L, et al. Rising prevalence of multiple sclerosis worldwide: Insights from the Atlas of MS, 3rd ed. Mult Scler 2020; 26(14): 1816. DOI: 10.1177/1352458520970841.

12. Orton SM, Herrera BM, Yee IM, et al. Sex ratio of multiple sclerosis in Canada: A longitudinal study. Lancet Neurol 2006; 5(11): 932–936. DOI: 10.1016/S1474-4422(06)70581-6.
13. Canto E, Oksenberg JR. Multiple sclerosis genetics. Mult Scler J 2018; 24(1): 75–79. DOI: 10.1177/1352458517737371.
14. Alfredsson L, Olsson T. Lifestyle and environmental factors in multiple sclerosis. Cold Spring Harb Perspect Med 2019; 9(4): a028944. DOI: 10.1101/CSHPERSPECT.A028944.
15. Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: Results of an international survey. Neurology 1996; 46(4): 907–911. DOI: 10.1212/WNL.46.4.907.
16. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: An expanded disability status scale (EDSS). Neurology 1983; 33(11): 1444–1452. DOI: 10.1212/WNL.33.11.1444.
17. Lublin FD, Baier M, Cutter G. Effect of relapses on development of residual deficit in multiple sclerosis. Neurology 2003; 61(11): 1528–1532. DOI: 10.1212/01.WNL.0000096175.39831.21.
18. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. Lancet 2008; 372(9648): 1502–1517. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)61620-7.
19. Lisak M, Trkanjec Z. Cognitive aspects in multiple sclerosis. Med Acad Most 2021; 33(2): 177–182.
20. Klineova S, Lublin FD. Clinical course of multiple sclerosis. Cold Spring Harb Perspect Med 2018; 8(9): a028928. DOI: 10.1101/CSHPERSPECT.A028928.
21. Confavreux C, Hutchinson M, Hours MM, Cortinovis-Tourniaire P, Moreau T. Rate of pregnancy-related relapse in multiple sclerosis. N Engl J Med 1998; 339(5): 285–291. DOI: 10.1056/NEJM199807303390501.
22. Rovaris M, Confavreux C, Furlan R, Kappos L, Comi G, Filippi M. Secondary progressive multiple sclerosis: Current knowledge and future challenges. Lancet Neurol 2006; 5(4): 343–354. DOI: 10.1016/S1474-4422(06)70410-0.
23. Kappos L, Wolinsky JS, Giovannoni G, et al. Contribution of relapse-independent progression vs relapse-associated worsening to overall confirmed disability accumulation in typical relapsing multiple sclerosis in a pooled analysis of 2 randomized clinical trials. JAMA Neurol 2020; 77(9): 1. DOI: 10.1001/JAMANEUROL.2020.1568.
24. Lassmann H. Pathogenic mechanisms associated with different clinical courses of multiple sclerosis. Front Immunol 2019; 10(JAN): 3116. DOI: 10.3389/fimmu.2018.03116.
25. Okuda DT, Siva A, Kantarci O, et al. Radiologically isolated syndrome:

5-year risk for an initial clinical event. PLoS One 2014; 9(3). DOI: 10.1371/JOURNAL.PONE.0090509.
26. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: The 2013 revisions. Neurology 2014; 83(3): 278–286. DOI: 10.1212/WNL.0000000000000560.
27. Okuda DT, Mowry EM, Beheshtian A, et al. Incidental MRI anomalies suggestive of multiple sclerosis: The radiologically isolated syndrome. Neurology 2009; 72(9): 800–805. DOI: 10.1212/01.WNL.0000335764.14513.1A.
28. Schumacher GA, Beebe G, Kibler RF, et al. Problems of experimental trials of therapy in multiple sclerosis: Report by the panel on the evaluation of experimental trials of therapy in multiple sclerosis. Ann N Y Acad Sci 1965; 122(1): 552–568. DOI: 10.1111/J.1749-6632.1965.TB20235.X.
29. McDonald WI, Compston A, Edan G, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines from the International Panel on the Diagnosis of Multiple Sclerosis. Ann Neurol 2001; 50(1): 121–127. DOI: 10.1002/ANA.1032.
30. Polman CH, Reingold SC, Edan G, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 Revisions to the "McDonald Criteria." Ann Neurol 2005; 58(6): 840–846. DOI: 10.1002/ANA.20703.
31. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria. Ann Neurol 2011; 69(2): 292–302. DOI: 10.1002/ANA.22366;PAGE:STRING:ARTICLE/CHAPTER.
32. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. Lancet Neurol 2018; 17(2): 162–173. DOI: 10.1016/S1474-4422(17)30470-2.
33. Klotz L, Saraste M, Airas L, Kuhlmann T. Multiple sclerosis: 2024 update. Free Neuropathol 2025; 6: 14. DOI: 10.17879/FREENEUROPATHOLOGY-2025-6762.
34. Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerija. (2008). Dėl Išsėtinės sklerozės gydymo ligą modifikuojančiais vaistais, kompensuojamais iš Privalomojo sveikatos draudimo fondo biudžeto, skyrimo tvarkos aprašo tvirtinimo (2008 m. rugpjūčio 1 d. įsakymas Nr. V-729). https://e-seimas.lrs.lt/portal/legalAct/lt/TAD/TAIS.325833/asr
35. Montalban X, Lebrun-Frénay C, Oh J, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2024 revisions of the McDonald criteria. Lancet Neurol 2025; 24(10): 850–865. DOI: 10.1016/S1474-4422(25)00270-4.
36. Sarbu N, Shih RY, Jones RV, Horkayne-Szakaly I, Oleaga L,

Smirniotopoulos JG. White matter diseases with radiologic-pathologic correlation. Radiographics 2016; 36(5): 1426–1447. DOI: 10.1148/RG.2016160031.
37. ECTRIMS 2024 – oral presentations. Mult Scler J 2024; 30(3_suppl): 4–124. DOI: 10.1177/13524585241269218.
38. MRI for MS – consortium of multiple sclerosis centers. Accessed August 3, 2025. https://www.mscare.org/mri/
39. Gordon-Lipkin E, Chodkowski B, Reich DS, et al. Retinal nerve fiber layer is associated with brain atrophy in multiple sclerosis. Neurology 2007; 69(16): 1603–1609. DOI: 10.1212/01.WNL.0000295995.46586.AE.
40. Graves JS. Optical coherence tomography in multiple sclerosis. Semin Neurol 2019; 39(6): 711–717. DOI: 10.1055/S-0039-1700528/ID/JR190040-18/BIB.
41. Fustes OJH, Kay CSK, Lorenzoni PJ, Ducci RDP, Werneck LC, Scola RH. Somatosensory evoked potentials in clinical practice: A review. Arq Neuropsiquiatr 2021; 79(9): 824–831. DOI: 10.1590/0004-282X-ANP-2020-0427.
42. Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerija. (2008). Dėl Išsėtinės sklerozės gydymo ligą modifikuojančiais vaistais, kompensuojamais iš Privalomojo sveikatos draudimo fondo biudžeto, skyrimo tvarkos aprašo tvirtinimo (2008 m. rugpjūčio 1 d. įsakymas Nr. V-729). https://www.e-tar.lt/portal/fr/legalAct/TAR.AEE0CDC16634/asr
43. Stangel M, Fredrikson S, Meinl E, Petzold A, Stüve O, Tumani H. The utility of cerebrospinal fluid analysis in patients with multiple sclerosis. Nat Rev Neurol 2013; 9(5): 267–276. DOI: 10.1038/nrneurol.2013.41.
44. Andersson M, Alvarez-Cermeñio J, Bernardi G, et al. Cerebrospinal fluid in the diagnosis of multiple sclerosis: A consensus report. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1994; 57(8): 897. DOI: 10.1136/JNNP.57.8.897.
45. Liu Z, Liao Q, Wen H, Zhang Y. Disease modifying therapies in relapsing-remitting multiple sclerosis: A systematic review and network meta-analysis. Autoimmun Rev 2021; 20(6). DOI: 10.1016/j.autrev.2021.102826.
46. Lorenzut S, Negro I Del, Pauletto G, et al. Exploring the pathophysiology, diagnosis, and treatment options of multiple sclerosis. J Integr Neurosci 2025; 24(1). DOI: 10.31083/JIN25081.
47. Rashid W, Ciccarelli O, Leary SM, et al. Using disease-modifying treatments in multiple sclerosis: Association of British Neurologists (ABN) 2024 guidance. Pract Neurol 2025; 25(1): 18–24. DOI: 10.1136/PN-2024-004228.
48. Spelman T, Magyari M, Piehl F, et al. Treatment escalation vs

immediate initiation of highly effective treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: Data from 2 different national strategies. JAMA Neurol 2021; 78(10): 1197–1204. DOI: 10.1001/JAMANEUROL.2021.2738.

49. Harding K, Williams O, Willis M, et al. Clinical outcomes of escalation vs early intensive disease-modifying therapy in patients with multiple sclerosis. JAMA Neurol 2019; 76(5): 536–541. DOI: 10.1001/jamaneurol.2018.4905.
50. Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2008 m. rugpjūčio 1 d. įsakymas Nr. V-729 „Dėl Išsėtinės sklerozės gydymo ligą modifikuojančiais vaistais, kompensuojamais iš Privalomojo sveikatos draudimo fondo biudžeto, skyrimo tvarkos aprašo tvirtinimo“. Teisės aktų registras. Galiojanti suvestinė redakcija nuo 2023 m. lapkričio 21 d. https://e-seimas.lrs.lt/portal/legalAct/lt/TAD/TAIS.325833/asr
51. Landmeyer NC, Bürkner PC, Wiendl H, et al. Disease-modifying treatments and cognition in relapsing-remitting multiple sclerosis: A meta-analysis. Neurology 2020; 94(22): E2373–E2383. DOI: 10.1212/WNL.0000000000009522.
52. Chen MH, Goverover Y, Genova HM, DeLuca J. Cognitive efficacy of pharmacologic treatments in multiple sclerosis: A systematic review. CNS Drugs 2020; 34(6): 599–628. DOI: 10.1007/S40263-020-00734-4.
53. Peyser JM, Rao SM, LaRocca NG KE. Guidelines for neuropsychological research in multiple sclerosis. Archives of Neurology 2025. https://sci-hub.se/10.1001/archneur.1990.00530010120030
54. Wu W, Francis H, Lucien A, Wheeler TA, Gandy M. The prevalence of cognitive impairment in relapsing-remitting multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. Neuropsychol Rev 2024; 35(2). DOI: 10.1007/S11065-024-09640-8.
55. Johnen A, Landmeyer NC, Bürkner PC, Wiendl H, Meuth SG, Holling H. Distinct cognitive impairments in different disease courses of multiple sclerosis – a systematic review and meta-analysis. Neurosci Biobehav Rev 2017; 83: 568–578. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2017.09.005.
56. Williams T, Tur C, Eshaghi A, et al. Serum neurofilament light and MRI predictors of cognitive decline in patients with secondary progressive multiple sclerosis: Analysis from the MS-STAT randomised controlled trial. Mult Scler J 2022; 28(12): 1913–1926. DOI: 10.1177/13524585221114441.
57. Virgilio E, Vecchio D, Crespi I, et al. Cerebrospinal fluid biomarkers and cognitive functions at multiple sclerosis diagnosis. J Neurol 2022;

269(6): 3249–3257. DOI: 10.1007/S00415-021-10945-4/TABLES/5.
58. Skorve E, Lundervold AJ, Torkildsen Ø, Myhr KM. A two-year longitudinal follow-up of cognitive performance assessed by BICAMS in newly diagnosed patients with MS. Mult Scler Relat Disord 2020; 46. DOI: 10.1016/J.MSARD.2020.102577.
59. Glanz BI, Holland CM, Gauthier SA, et al. Cognitive dysfunction in patients with clinically isolated syndromes or newly diagnosed multiple sclerosis. Mult Scler 2007; 13(8): 1004–1010. DOI: 10.1177/1352458507077943.
60. Hynčicová E, Vyhnálek M, Kalina A, et al. Cognitive impairment and structural brain changes in patients with clinically isolated syndrome at high risk for multiple sclerosis. J Neurol 2017; 264(3): 482–493. DOI: 10.1007/S00415-016-8368-9.
61. Labiano-Fontcuberta A, Martínez-Ginés ML, Aladro Y, et al. A comparison study of cognitive deficits in radiologically and clinically isolated syndromes. Mult Scler 2016; 22(2): 250–253. DOI: 10.1177/1352458515591072.
62. Amato MP, Ponziani G, Siracusa G, Sorbi S. Cognitive dysfunction in early-onset multiple sclerosis: A reappraisal after 10 years. Arch Neurol 2001; 58(10): 1602–1606. DOI: 10.1001/ARCHNEUR.58.10.1602.
63. DeLuca J, Chiaravalloti ND, Sandroff BM. Treatment and management of cognitive dysfunction in patients with multiple sclerosis. Nat Rev Neurol 2020; 16(6): 319–332. DOI: 10.1038/S41582-020-0355-1.
64. Portaccio E, Amato MP. Cognitive impairment in multiple sclerosis: An update on assessment and management. NeuroSci 2022; 3(4): 667. DOI: 10.3390/NEUROSCI3040048.
65. Piacentini C, Argento O, Nocentini U. Cognitive impairment in multiple sclerosis: “Classic” knowledge and recent acquisitions. Arq Neuropsiquiatr 2023; 81(6): 585. DOI: 10.1055/S-0043-1763485.
66. Ruano L, Portaccio E, Goretti B, et al. Age and disability drive cognitive impairment in multiple sclerosis across disease subtypes. Mult Scler 2017; 23(9): 1258–1267. DOI: 10.1177/1352458516674367/suppl_file/msj674367_supplementary_table_2.pdf
67. Cavaco S, Ferreira I, Moreira I, et al. Cognitive dysfunction and mortality in multiple sclerosis: Long-term retrospective review. Mult Scler J 2022; 28(9): 1382–1391. DOI: 10.1177/13524585211066598.
68. Cortese M, Riise T, Bjørnevik K, et al. Preclinical disease activity in multiple sclerosis: A prospective study of cognitive performance prior to first symptom. Ann Neurol 2016; 80(4): 616–624.

DOI: 10.1002/ANA.24769.
69. Giedraitiene N, Kaubrys G, Kizlaitiene R. Cognition during and after multiple sclerosis relapse as assessed with the brief international cognitive assessment for multiple sclerosis. Sci Rep 2018; 8(1): 8169. DOI: 10.1038/S41598-018-26449-7.
70. Giedraitiene N, Kaubrys G. Distinctive pattern of cognitive disorders during multiple sclerosis relapse and recovery based on computerized CANTAB tests. Front Neurol 2019; 10(JUN): 572. DOI: 10.3389/FNEUR.2019.00572/FULL.
71. Benedict RHB, Pol J, Yasin F, et al. Recovery of cognitive function after relapse in multiple sclerosis. Mult Scler J 2021; 27(1): 71–78. DOI: 10.1177/1352458519898108.
72. Pozzilli V, Cruciani A, Capone F, et al. A true isolated cognitive relapse in multiple sclerosis. Neurol Sci 2023; 44(1): 339–342. DOI: 10.1007/S10072-022-06441-W.
73. Pardini M, Uccelli A, Grafman J, Yaldizli Ö, Mancardi G, Roccatagliata L. Isolated cognitive relapses in multiple sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2014; 85(9): 1035–1037. DOI: 10.1136/JNNP-2013-307275.
74. Mirmosayyeb O, Dehghani Firouzabadi D, Oraee S, et al. Dementia in people with multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. Brain Behav 2025; 15(6): e70588. DOI: 10.1002/BRB3.70588.
75. Rao SM, Leo GJ, Ellington L, Nauertz T, Bernardin L, Unverzagt F. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. II. Impact on employment and social functioning. Neurology 1991; 41(5): 692–696. DOI: 10.1212/WNL.41.5.692.
76. Kavaliunas A, Danylaite Karrenbauer V, Gyllensten H, et al. Cognitive function is a major determinant of income among multiple sclerosis patients in Sweden acting independently from physical disability. Mult Scler J 2019; 25(1): 104–112. DOI: 10.1177/1352458517740212.
77. Cattaneo D, Lamers I, Bertoni R, Feys P, Jonsdottir J. Participation restriction in people with multiple sclerosis: Prevalence and correlations with cognitive, walking, balance, and upper limb impairments. Arch Phys Med Rehabil 2017; 98(7): 1308–1315. DOI: 10.1016/j.apmr.2017.02.015.
78. Goverover Y, Chiaravalloti N, Deluca J. Brief international cognitive assessment for multiple sclerosis (BICAMS) and performance of everyday life tasks: Actual reality. Mult Scler 2016; 22(4): 544–550. DOI: 10.1177/1352458515593637.
79. Morrow SA, Classen S, Monahan M, et al. On-road assessment of

fitness-to-drive in persons with MS with cognitive impairment: A prospective study. Mult Scler J 2018; 24(11): 1499–1506. DOI: 10.1177/1352458517723991.
80. Giedraitiene N, Taluntiene V, Kaubrys G. Relationship between cognition and treatment adherence to disease-modifying therapy in multiple sclerosis: A prospective, cross-sectional study. Sci Rep 2022; 12(1). DOI: 10.1038/S41598-022-16790-3.
81. Figved N, Myhr KM, Larsen JP, Aarsland D. Caregiver burden in multiple sclerosis: The impact of neuropsychiatric symptoms. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2007; 78(10): 1097. DOI: 10.1136/JNNP.2006.104216.
82. Labiano-Fontcuberta A, Mitchell AJ, Moreno-García S, Benito-León J. Anxiety and depressive symptoms in caregivers of multiple sclerosis patients: The role of information processing speed impairment. J Neurol Sci 2015; 349(1–2): 220–225. DOI: 10.1016/j.jns.2015.01.024.
83. Thorpe LU, Knox K, Jalbert R, Hyun-Ja Lim J, Nickel D, Hader WJ. Predictors of institutionalization for people with multiple sclerosis. Disabil Health J 2015; 8(2): 271–277. DOI: 10.1016/j.dhjo.2014.10.002.
84. Chiaravalloti ND, DeLuca J. Cognitive impairment in multiple sclerosis. Lancet Neurol 2008; 7(12): 1139–1151. DOI: 10.1016/S1474-4422(08)70259-X.
85. Costa SL, Genova HM, Deluca J, Chiaravalloti ND. Information processing speed in multiple sclerosis: Past, present, and future. Mult Scler 2017; 23(6): 772–789. DOI: 10.1177/1352458516645869.
86. Guimarães J, Sá MJ. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. Front Neurol 2012; 3: 74. DOI: 10.3389/FNEUR.2012.00074.
87. Van Schependom J, D'Hooghe MB, Cleynhens K, et al. Reduced information processing speed as primum movens for cognitive decline in MS. Mult Scler J 2015; 21(1): 83–91. DOI: 10.1177/1352458514537012.
88. Bergendal G, Fredrikson S, Almkvist O. Selective decline in information processing in subgroups of multiple sclerosis: An 8-year longitudinal study. Eur Neurol 2007; 57(4): 193–202. DOI: 10.1159/000099158.
89. Moroso A, Ruet A, Lamargue-Hamel D, et al. Posterior lobules of the cerebellum and information processing speed at various stages of multiple sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2016; 88(2): 146–151. DOI: 10.1136/JNNP-2016-313867.
90. DeLuca J, Chelune GJ, Tulsky DS, Lengenfelder J, Chiaravalloti ND. Is speed of processing or working memory the primary information processing deficit in multiple sclerosis? J Clin Exp Neuropsychol 2004;

26(4): 550–562. DOI: 10.1080/13803390490496641.
91. Salthouse TA. The processing-speed theory of adult age differences in cognition. Psychol Rev 1996; 103(3): 403–428. DOI: 10.1037/0033-295X.103.3.403.
92. Smith A. Symbol digit modalities test. Western Psychological Services. (Los Angeles, 1982). https://psycnet.apa.org/doiLanding?doi=10.1037/t27513-000
93. Gronwall DMA. Paced auditory serial addition task: A measure of recovery from concussion. Percept Mot Skills 1977; 44(2): 367–373. DOI: 10.2466/PMS.1977.44.2.367.
94. Islas MÁM, Ciampi E. Assessment and impact of cognitive impairment in multiple sclerosis: An overview. Biomedicines 2019; 7(1): 22. DOI: 10.3390/BIOMEDICINES7010022.
95. LaRocca NG, Hudson LD, Rudick R, et al. The MSOAC approach to developing performance outcomes to measure and monitor multiple sclerosis disability. Mult Scler 2017; 24(11): 1469. DOI: 10.1177/1352458517723718.
96. Benedict RHB, Deluca J, Phillips G, LaRocca N, Hudson LD, Rudick R. Validity of the Symbol Digit Modalities Test as a cognition performance outcome measure for multiple sclerosis. Mult Scler 2017; 23(5): 721. DOI: 10.1177/1352458517690821.
97. Benedict RHB, Smerbeck A, Parikh R, Rodgers J, Cadavid D, Erlanger D. Reliability and equivalence of alternate forms for the Symbol Digit Modalities Test: Implications for multiple sclerosis clinical trials. Mult Scler J 2012; 18(9): 1320–1325. DOI: 10.1177/1352458511435717.
98. Strober L, DeLuca J, Benedict RHB, et al. Symbol Digit Modalities Test: A valid clinical trial endpoint for measuring cognition in multiple sclerosis. Mult Scler 2018; 25(13): 1781. DOI: 10.1177/1352458518808204.
99. Tulving E, Schacter DL. Priming and human memory systems. Science 1990; 247(4940): 301–306. DOI: 10.1126/SCIENCE.2296719.
100. Rao SM, Grafman J, DiGiulio D, et al. Memory dysfunction in multiple sclerosis: Its relation to working memory, semantic encoding, and implicit learning. Neuropsychology 1993; 7(3): 364–374. DOI: 10.1037/0894-4105.7.3.364.
101. Brissart H, Morele E, Baumann C, Debouverie M. Verbal episodic memory in 426 multiple sclerosis patients: Impairment in encoding, retrieval or both? Neurol Sci 2012; 33(5): 1117–1123. DOI: 10.1007/S10072-011-0915-7.
102. Arnett PA, Strober LB. Cognitive and neurobehavioral features in

multiple sclerosis. Expert Rev Neurother 2011; 11(3): 411–424. DOI: 10.1586/ERN.11.12.
103. Thornton AE, Raz N, Tucker KA. Memory in multiple sclerosis: Contextual encoding deficits. J Int Neuropsychol Soc 2002; 8(3): 395–409. DOI: 10.1017/S1355617702813200.
104. Gich J, Salavedra-Pont J, Coll-Martinez C, et al. The nature of memory impairment in multiple sclerosis: Understanding different patterns over the course of the disease. Front Psychol 2023; 14: 1269794. DOI: 10.3389/FPSYG.2023.1269794/FULL.
105. Baddeley AD, Hitch G. Working memory. Psychol Learn Motiv – Adv Res Theory 1974; 8(C): 47–89. DOI: 10.1016/S0079-7421(08)60452-1.
106. Kouvatsou Z, Masoura E, Kimiskidis V. Working memory deficits in multiple sclerosis: An overview of the findings. Front Psychol 2022; 13: 866885. DOI: 10.3389/FPSYG.2022.866885.
107. Baddeley A. The episodic buffer: A new component of working memory? Trends Cogn Sci 2000; 4(11): 417–423. DOI: 10.1016/S1364-6613(00)01538-2.
108. Panou T, Mastorodemos V, Papadaki E, Simos PG, Plaitakis A. Early signs of memory impairment among multiple sclerosis patients with clinically isolated syndrome. Behav Neurol 2012; 25: 311–326. DOI: 10.3233/BEN-2012-110201.
109. Clough M, Mitchell L, Millist L, et al. Ocular motor measures of cognitive dysfunction in multiple sclerosis II: Working memory. J Neurol 2015; 262(5): 1138–1147. DOI: 10.1007/S00415-015-7644-4.
110. Oreja-Guevara C, Blanco TA, Ruiz LB, Pérez MÁH, Meca-Lallana V, Ramió-Torrentà L. Cognitive dysfunctions and assessments in multiple sclerosis. Front Neurol 2019; 10(JUN): 581. DOI: 10.3389/FNEUR.2019.00581.
111. Arnett PA, Strober LB. Cognitive and neurobehavioral features in multiple sclerosis. Expert Rev Neurother 2011; 11(3): 411–424. DOI: 10.1586/ERN.11.12.
112. Piacentini C, Argento O, Nocentini U. Cognitive impairment in multiple sclerosis: “Classic” knowledge and recent acquisitions. Arq Neuropsiquiatr 2023; 81(6): 585. DOI: 10.1055/S-0043-1763485.
113. Tabibian F, Azimzadeh K, Shaygannejad V, Ashtari F, Adibi I, Sanayei M. Patterns of attention deficit in relapsing and progressive phenotypes of multiple sclerosis. Sci Rep 2023; 13(1): 13045. DOI: 10.1038/S41598-023-40327-X.
114. Vleugels L, Lafosse C, van Nunen A n, et al. Visuoperceptual impairment in multiple sclerosis patients diagnosed with

neuropsychological tasks. Mult Scler 2000; 6(4): 241–254. DOI: 10.1177/135245850000600406.
115. DeSousa EA, Albert RH, Kalman B. Cognitive impairments in multiple sclerosis: A review. Am J Alzheimers Dis Other Demen 2002; 17(1): 23. DOI: 10.1177/153331750201700104.
116. Rao SM, Leo GJ, Bernardin L, Unverzagt F. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. I. Frequency, patterns, and prediction. Neurology 1991; 41(5): 685–691. DOI: 10.1212/WNL.41.5.685.
117. Laatu S, Revonsuo A, Hämäläinen P, Ojanen V, Ruutiainen J. Visual object recognition in multiple sclerosis. J Neurol Sci 2001; 185(2): 77–88. DOI: 10.1016/S0022-510X(01)00461-0.
118. Vleugels L, Lafosse C, van Nunen A, Charlier M, Ketelaer P, Vandenbussche E Visuoperceptual impairment in MS patients: Nature and possible neural origins. Mult Scler 2001; 7(6): 389–401. DOI: 10.1177/135245850100700608.
119. Lopes Costa S, Goncąlves OF, DeLuca J, Chiaravalloti N, Chakravarthi R, Almeida J. The temporal dynamics of visual processing in multiple sclerosis. Appl Neuropsychol 2016; 23(2): 133–140. DOI: 10.1080/23279095.2015.1020157.
120. Freedman DE, Feinstein A, Oh J, Feinstein A. How does time of testing iNFLuence cognitive performance in multiple sclerosis? Can J Neurol Sci 2025. DOI: 10.1017/CJN.2025.10125.
121. Borkowska AR, Daniluk B, Adamczyk K. Significance of the diagnosis of executive functions in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. Int J Environ Res Public Health 2021; 18(19): 10527. DOI: 10.3390/IJERPH181910527.
122. Bobholz JA, Rao SM. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis: A review of recent developments. Curr Opin Neurol 2003; 16(3): 283–288. DOI: 10.1097/01.WCO.0000073928.19076.84.
123. Cerezo García M, Martín Plasencia P, Aladro Benito Y. Alteration profile of executive functions in multiple sclerosis. Acta Neurol Scand 2015; 131(5): 313–320. DOI: 10.1111/ANE.12345.
124. Drew M, Tippett LJ, Starkey NJ, Isler RB. Executive dysfunction and cognitive impairment in a large community-based sample with Multiple Sclerosis from New Zealand: A descriptive study. Arch Clin Neuropsychol 2008; 23(1): 1–19. DOI: 10.1016/J.ACN.2007.09.005.
125. Genova HM, Deluca J, Chiaravalloti N, Wylie G. The relationship between executive functioning, processing speed and white matter integrity in multiple sclerosis. J Clin Exp Neuropsychol 2013; 35(6): 631. DOI: 10.1080/13803395.2013.806649.

126. Henry JD, Beatty WW. Verbal fluency deficits in multiple sclerosis. Neuropsychologia 2006; 44(7): 1166–1174. DOI: 10.1016/j.neuropsychologia.2005.10.006.
127. Viterbo RG, Iaffaldano P, Trojano M. Verbal fluency deficits in clinically isolated syndrome suggestive of multiple sclerosis. J Neurol Sci 2013; 330(1–2): 56–60. DOI: 10.1016/j.jns.2013.04.004.
128. Grech LB, Kiropoulos LA, Kirby KM, Butler E, Paine M, Hester R. Executive function is an important consideration for coping strategy use in people with multiple sclerosis. J Clin Exp Neuropsychol 2017; 39(8): 817–831. DOI: 10.1080/13803395.2016.1270907.
129. Ntoskou K, Messinis L, Nasios G, et al. Cognitive and language deficits in multiple sclerosis: Comparison of relapsing remitting and secondary progressive subtypes. Open Neurol J 2018; 12(1): 19. DOI: 10.2174/1874205X01812010019.
130. Naro LD, Spinello RS, Cantone M, et al. Rehabilitative treatment in a case of aphasia as onset of multiple sclerosis. Neurol Sci 2021; 42(9): 3919–3921. DOI: 10.1007/S10072-021-05364-2.
131. Demirkiran M, Özeren A, Sönmezler A, Bozdemir H. Crossed aphasia in multiple sclerosis. Mult Scler 2006; 12(1): 116–119. DOI: 10.1191/135248506MS1255CR.
132. Amin M, Ontaneda D. Thalamic injury and cognition in multiple sclerosis. Front Neurol 2021; 11: 623914. DOI: 10.3389/FNEUR.2020.623914.
133. Dineen RA, Vilisaar J, Hlinka J, et al. Disconnection as a mechanism for cognitive dysfunction in multiple sclerosis. Brain 2009; 132(1): 239–249. DOI: 10.1093/BRAIN/AWN275.
134. Rossi F, Giorgio A, Battaglini M, et al. Relevance of brain lesion location to cognition in relapsing multiple sclerosis. PLoS One 2012; 7(11): e44826. DOI: 10.1371/JOURNAL.PONE.0044826.
135. Silveira C, Guedes R, Maia D, Curral R, Coelho R. Neuropsychiatric symptoms of multiple sclerosis: State of the art. Psychiatry Investig 2019; 16(12): 877. DOI: 10.30773/PI.2019.0106.
136. Marrie RA, Reingold S, Cohen J, et al. The incidence and prevalence of psychiatric disorders in multiple sclerosis: A systematic review. Mult Scler 2015; 21(3): 305. DOI: 10.1177/1352458514564487.
137. Boeschoten RE, Braamse AMJ, Beekman ATF, et al. Prevalence of depression and anxiety in Multiple Sclerosis: A systematic review and meta-analysis. J Neurol Sci 2017; 372: 331–341. DOI: 10.1016/j.jns.2016.11.067.
138. Marrie RA, Fisk JD, Yu BN, et al. Mental comorbidity and multiple

sclerosis: Validating administrative data to support population-based surveillance. BMC Neurol 2013; 13: 16. DOI: 10.1186/1471-2377-13-16.
139. Margoni M, Preziosa P, Rocca MA, Filippi M. Depressive symptoms, anxiety and cognitive impairment: Emerging evidence in multiple sclerosis. Transl Psychiatry 2023; 13(1): 264. DOI: 10.1038/S41398-023-02555-7.
140. Altieri M, Cerciello F, Gallo A, Santangelo G. The relationship between depression and cognitive performance in multiple sclerosis: A meta-analysis. Clin Neuropsychol 2024; 38(1): 21–41. DOI: 10.1080/13854046.2023.2192963.
141. Morrow SA, Rosehart H, Pantazopoulos K. Anxiety and depressive symptoms are associated with worse performance on objective cognitive tests in MS. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 2016; 28(2): 118–123. DOI: 10.1176/APPI.NEUROPSYCH.15070167.
142. Guillemin C, Lommers E, Delrue G, Gester E, Maquet P, Collette F. The Complex interplay between trait fatigue and cognition in multiple sclerosis. Psychol Belg 2022; 62(1): 108. DOI: 10.5334/PB.1125.
143. Oliva Ramirez A, Keenan A, Kalau O, Worthington E, Cohen L, Singh S. Prevalence and burden of multiple sclerosis-related fatigue: A systematic literature review. BMC Neurol 2021; 21(1): 468. DOI: 10.1186/S12883-021-02396-1.
144. Wheeler YS, Heaton K. Distinguishing the diagnosis and management of sleep disturbance and sleep disorders in multiple sclerosis. Nurs Clin North Am 2021; 56(2): 157–174. DOI: 10.1016/j.cnur.2021.02.001.
145. Golabi B, Razmaray H, Seyedi-Sahebari S, et al. Sleep and cognitive outcomes in multiple sclerosis: A systematic review. BMC Psychiatry 2024; 24(1): 638. DOI: 10.1186/S12888-024-06103-5.
146. Sumowski JF, Leavitt VM. Cognitive reserve in multiple sclerosis. Mult Scler 2013; 19(9): 1122–1127. DOI: 10.1177/1352458513498834.
147. Pettigrew C, Soldan A. Defining cognitive reserve and implications for cognitive aging. Curr Neurol Neurosci Rep 2019; 19(1): 1. DOI: 10.1007/S11910-019-0917-Z.
148. Benedict RHB, Fischer JS, Archibald CJ, et al. Minimal neuropsychological assessment of MS patients: A consensus approach. Clin Neuropsychol 2002; 16(3): 381–397. DOI: 10.1076/CLIN.16.3.381.13859.
149. Benedict RHB, Munschauer F, Linn R, et al. Screening for multiple sclerosis cognitive impairment using a self-administered 15-item questionnaire. Mult Scler 2003; 9(1): 95–101.

DOI: 10.1191/1352458503MS861OA.
150. Deloire MSA, Bonnet MC, Salort E, et al. How to detect cognitive dysfunction at early stages of multiple sclerosis? Mult Scler 2006; 12(4): 445–452. DOI: 10.1191/1352458506MS1289OA.
151. Beatty WW, Goodkin DE. Screening for cognitive impairment in multiple sclerosis: An evaluation of the minimental state examination. Arch Neurol 1990; 47(3): 297–301. DOI: 10.1001/ARCHNEUR.1990.00530030069018.
152. Rao S. A manual for the brief repeatable battery of neuropsychological tests in multiple sclerosis. A Man Br Batter Neuropsychol tests Mult Scler 1990. https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=A manual for the brief repeatable battery of neuropsychological tests in multiple sclerosis&publication_year=1990&
153. Benedict RHB, Groninger L, Schretlen D, Dobraski M, Shpritz B. Revision of the brief visuospatial memory test: Studies of normal performance, reliability, and, validity. Psychol Assess 1996; 8(2): 145–153. DOI: 10.1037/1040-3590.8.2.145.
154. Delis DC, Kramer JH, Kaplan E, Ober BA. California Verbal Learning Test – second edition. PsycTESTS Dataset 2016. DOI: 10.1037/T15072-000.
155. Delis DC, Kaplan E, Kramer JH. Delis-Kaplan executive function system. PsycTESTS Dataset 2012. DOI: 10.1037/T15082-000.
156. Qualls CE, Bliwise NG, Stringer AY. Short forms of the Benton Judgment of Line Orientation Test: Development and psychometric properties. Arch Clin Neuropsychol 2000; 15(2): 159–163. DOI: 10.1016/S0887-6177(98)00043-2.
157. Benedict RHB, Cookfair D, Gavett R, et al. Validity of the minimal assessment of cognitive function in multiple sclerosis (MACFIMS). J Int Neuropsychol Soc 2006; 12(4): 549–558. DOI: 10.1017/S1355617706060723.
158. Strober L, Englert J, Munschauer F, Weinstock-Guttman B, Rao S, Benedict RHB. Sensitivity of conventional memory tests in multiple sclerosis: Comparing the Rao Brief Repeatable Neuropsychological Battery and the Minimal Assessment of Cognitive Function in MS. Mult Scler J 2009; 15(9): 1077–1084. DOI: 10.1177/1352458509106615.
159. Grzegorski T, Losy J. Cognitive impairment in multiple sclerosis – a review of current knowledge and recent research. Rev Neurosci 2017; 28(8): 845–860. DOI: 10.1515/REVNEURO-2017-0011.
160. Potticary H, Langdon D. A systematic review and meta-analysis of the brief cognitive assessment for multiple sclerosis (BICAMS)

international validations. J Clin Med 2023; 12(2): 703. DOI: 10.3390/JCM12020703.
161. Benedict RHB, Amato MP, Boringa J, et al. Brief International Cognitive Assessment for MS (BICAMS): International standards for validation. BMC Neurol 2012; 12. DOI: 10.1186/1471-2377-12-55.
162. Brunner R, Schaefer D, Hess K, Parzer P, Resch F, Schwab S. Effect of high-dose cortisol on memory functions. Ann N Y Acad Sci 2006; 1071: 434–437. DOI: 10.1196/ANNALS.1364.037.
163. Giedraitienė N, Kizlaitienė R, Kaubrys G. The BICAMS battery for assessment of Lithuanian-speaking multiple sclerosis patients: Relationship with age, education, disease disability, and duration. Med Sci Monit 2015; 21: 3853. DOI: 10.12659/MSM.896571.
164. Amato MP, Portaccio E, Goretti B, et al. Relevance of cognitive deterioration in early relapsing-remitting MS: A 3-year follow-up study. Mult Scler 2010; 16(12): 1474–1482. DOI: 10.1177/1352458510380089.
165. Strober L, Chiaravalloti N, Moore N, Deluca J. Unemployment in multiple sclerosis (MS): Utility of the MS functional composite and cognitive testing. Mult Scler 2014; 20(1): 112–115. DOI: 10.1177/1352458513488235.
166. Wojcik CM, Beier M, Costello K, et al. Computerized neuropsychological assessment devices in multiple sclerosis: A systematic review. Mult Scler 2019; 25(14): 1848. DOI: 10.1177/1352458519879094.
167. Ruet A, Deloire MSA, Charré-Morin J, Hamel D, Brochet B. A new computerised cognitive test for the detection of information processing speed impairment in multiple sclerosis. Mult Scler J 2013; 19(12): 1665–1672. DOI: 10.1177/1352458513480251.
168. Rao SM, Losinski G, Mourany L, et al. Processing speed test: Validation of a self-administered, iPad®-based tool for screening cognitive dysfunction in a clinic setting. Mult Scler 2017; 23(14): 1929–1937. DOI: 10.1177/1352458516688955.
169. Bigi S, Marrie RA, Till C, et al. The computer-based Symbol Digit Modalities Test: Establishing age-expected performance in healthy controls and evaluation of pediatric MS patients. Neurol Sci 2017; 38(4): 635–642. DOI: 10.1007/S10072-017-2813-0.
170. Kalb R, Beier M, Benedict RHB, et al. Recommendations for cognitive screening and management in multiple sclerosis care. Mult Scler J 2018; 24(13): 1665–1680. DOI: 10.1177/1352458518803785.
171. Beck AT, Steer RA, Ball R, Ranieri WF. Comparison of beck depression

inventories-IA and II in psychiatric outpatients. J Pers Assess 1996; 67(3): 588–597. DOI: 10.1207/S15327752JPA6703_13.
172. Zigmond AS, Snaith RP. The Hospital Anxiety and Depression Scale. Acta Psychiatr Scand 1983; 67(6): 361–370. DOI: 10.1111/J.1600-0447.1983.TB09716.X.
173. Uitdehaag BMJ. Disability Outcome Measures in phase III clinical trials in multiple sclerosis. CNS Drugs 2018; 32(6): 543. DOI: 10.1007/S40263-018-0530-8.
174. Sadigh-Eteghad S, Garravnd NA, Feizollahi M, Talebi M. The Expanded Disability Status Scale Score and demographic indexes are correlated with the severity of cognitive impairment in multiple sclerosis patients. J Clin Neurol 2021; 17(1): 113. DOI: 10.3988/JCN.2021.17.1.113.
175. Fischer JS, Rudick RA, Cutter GR, Reingold SC. The multiple sclerosis functional composite measure (MSFC): An integrated approach to MS clinical outcome assessment. Mult Scler 1999; 5(4): 244–250. DOI: 10.1177/135245859900500409.
176. Kieseier BC, Pozzilli C. Assessing walking disability in multiple sclerosis. Mult Scler 2012; 18(7): 914–924. DOI: 10.1177/1352458512444498.
177. van Munster CEP, Burggraaff J, Steinheimer S, et al. Assessment of multiple aspects of upper extremity function independent from ambulation in patients with multiple sclerosis. Int J MS Care 2023; 25(5): 226. DOI: 10.7224/1537-2073.2021-069.
178. Polman CH, Rudick RA. The multiple sclerosis functional composite a clinically meaningful measure of disability. Neurology 2010; 74(17 Suppl 3). DOI: 10.1212/WNL.0B013E3181DBB571.
179. Motl RW, Cohen JA, Benedict R, et al. Validity of the timed 25-foot walk as an ambulatory performance outcome measure for multiple sclerosis. Mult Scler 2017; 23(5): 704. DOI: 10.1177/1352458517690823.
180. Hauser SL, Dawson DM, Lehrich JR, et al. Intensive immunosuppression in progressive multiple sclerosis. A randomized, three-arm study of high-dose intravenous cyclophosphamide, plasma exchange, and ACTH. N Engl J Med 1983; 308(4): 173–180. DOI: 10.1056/NEJM198301273080401.
181. Mirmosayyeb O, Vaheb S, Mohammadi I, et al. Timed 25-foot walk test is independently associated with cognitive function in multiple sclerosis: A cross-sectional study. Eur J Med Res 2025; 30(1). DOI: 10.1186/S40001-025-02533-3.

182. Solaro C, Cattaneo D, Brichetto G, et al. Clinical correlates of 9-hole peg test in a large population of people with multiple sclerosis. Mult Scler Relat Disord 2019; 30: 1–8. DOI: 10.1016/j.msard.2019.01.043.
183. Kellor M, Frost J, Silberberg K, Iversen I, Cummings R. Hand strength and dexterity. Am J Occup Ther 1971. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5551515/
184. Khedr EM, Hassan MM, Ezzeldeen MY, EL-Kady MS, El-Mokhtar MA, Shokry AE. Motor symptoms at onset and manual dexterity predict cognitive impairment in drug-naïve individuals with multiple sclerosis. J Neuroimmunol 2025; 401: 578571. DOI: 10.1016/J.JNEUROIM.2025.578571.
185. van Asperen J V., Kotaich F, Caillol D, Bomont P. Neurofilaments: Novel findings and future challenges. Curr Opin Cell Biol 2024; 87: 102326. DOI: 10.1016/J.CEB.2024.102326.
186. Yuan A, Rao M V., Veeranna, Nixon RA. Neurofilaments and neurofilament proteins in health and disease. Cold Spring Harb Perspect Biol 2017; 9(4): a018309. DOI: 10.1101/CSHPERSPECT.A018309.
187. Sanchez JD, Martirosian RA, Mun KT, et al. Temporal patterning of neurofilament light as a blood-based biomarker for stroke: A systematic review and meta-analysis. Front Neurol 2022; 13: 841898. DOI: 10.3389/FNEUR.2022.841898/FULL.
188. Traenka C, Disanto G, Seiffge DJ, et al. Serum neurofilament light chain levels are associated with clinical characteristics and outcome in patients with cervical artery dissection. Cerebrovasc Dis 2015; 40(5–6): 222–227. DOI: 10.1159/000440774.
189. Turner MR, Thompson AG, Teunissen CE. Blood level of neurofilament light chain as a biomarker for neurological disorders. BMJ Med 2025; 4(1): e000958. DOI: 10.1136/BMJMED-2024-000958.
190. Gravesteijn G, Rutten JW, Verberk IMW, et al. Serum neurofilament light correlates with CADASIL disease severity and survival. Ann Clin Transl Neurol 2018; 6(1): 46. DOI: 10.1002/ACN3.678.
191. Yuan A, Nixon RA. Neurofilament proteins as biomarkers to monitor neurological diseases and the efficacy of therapies. Front Neurosci 2021; 15: 689938. DOI: 10.3389/FNINS.2021.689938.
192. Xu H, Lin H, Qin R, et al. Blood neurofilament light chain as a predictive biomarker for functional outcome of acute ischemic stroke: A systematic review and meta-analysis. J Comp Eff Res 2025; 14(11). DOI: 10.57264/CER-2025-0130.
193. Nylén K, Csajbok LZ, Öst M, et al. CSF – neurofilament correlates with outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Neurosci Lett

2006; 404(1–2): 132–136. DOI: 10.1016/j.neulet.2006.05.029.
194. Hoiland RL, Rikhraj KJK, Thiara S, et al. Neurologic prognostication after cardiac arrest using brain biomarkers: A systematic review and meta-analysis. JAMA Neurol 2022; 79(4): 390–398. DOI: 10.1001/JAMANEUROL.2021.5598.
195. Moseby-Knappe M, Mattsson N, Nielsen N, et al. Serum neurofilament light chain for prognosis of outcome after cardiac arrest. JAMA Neurol 2019; 76(1): 64–71. DOI: 10.1001/JAMANEUROL.2018.3223.
196. Nolan JP, Sandroni C, Cariou A, et al. European Resuscitation Council and European Society of Intensive Care Medicine Guidelines 2025 post-resuscitation care. Resuscitation 2025; 215: 110809. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2025.110809.
197. Del Rios M, Bartos JA, Panchal AR, et al. Part 1: Executive summary: 2025 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. Circulation 2025; 152(162): S284–S312.
DOI: 10.1161/CIR.0000000000001372/FORMAT/EPUB.
198. Karantali E, Kazis D, McKenna J, Chatzikonstantinou S, Petridis F, Mavroudis I. Neurofilament light chain in patients with a concussion or head impacts: A systematic review and meta-analysis. Eur J Trauma Emerg Surg 2022; 48(3): 1555–1567. DOI: 10.1007/S00068-021-01693-1.
199. Guedes VA, Lange RT, Lippa SM, et al. Extracellular vesicle neurofilament light is elevated within the first 12-months following traumatic brain injury in a U.S military population. Sci Rep 2022; 12(1): 4002. DOI: 10.1038/S41598-022-05772-0.
200. Shahim P, Pham DL, van der Merwe AJ, et al. Serum NFL and GFAP as biomarkers of progressive neurodegeneration in TBI. Alzheimer's Dement 2024; 20(7): 4663. DOI: 10.1002/ALZ.13898.
201. Slot RER, Helbok R, Van Der Jagt M. Update on traumatic brain injury in the ICU. Curr Opin Anaesthesiol 2025; 38(2): 93. DOI: 10.1097/ACO.0000000000001468.
202. Krut JJ, Mellberg T, Price RW, et al. Biomarker evidence of axonal injury in neuroasymptomatic HIV-1 patients. PLoS One 2014; 9(2). DOI: 10.1371/journal.pone.0088591.
203. Peluso MJ, Meyerhoff DJ, Price RW, et al. Cerebrospinal fluid and neuroimaging biomarker abnormalities suggest early neurological injury in a subset of individuals during primary HIV infection. Published online 2013. DOI: 10.1093/infdis/jit088.
204. Peterson J, Gisslen M, Zetterberg H, et al. Cerebrospinal fluid (CSF)

neuronal biomarkers across the spectrum of HIV infection: Hierarchy of injury and detection. PLoS One 2014; 9(12). DOI: 10.1371/journal.pone.0116081.
205. Mellgren Å, Price RW, Hagberg L, Rosengren L, Brew BJ, Gisslén M. Antiretroviral treatment reduces increased CSF neurofilament protein (NFL) in HIV-1 infection. Neurology 2007; 69(15): 1536–1541. DOI: 10.1212/01.wnl.0000277635.05973.55.
206. Yilmaz A, Blennow K, Hagberg L, et al. Neurofilament light chain protein as a marker of neuronal injury: Review of its use in HIV-1 infection and reference values for HIV-negative controls. Expert Rev Mol Diagn 2017; 17(8): 761–770. DOI: 10.1080/14737159.2017.1341313.
207. Lu CH, Macdonald-Wallis C, Gray E, et al. Neurofilament light chain: A prognostic biomarker in amyotrophic lateral sclerosis. Neurology 2015; 84(22): 2247–2257. DOI: 10.1212/WNL.0000000000001642.
208. Obara K, Ito D, Nilsson C, et al. Diagnostic and prognostic value of blood and cerebrospinal fluid biomarkers in amyotrophic lateral sclerosis: A systematic review and meta-analysis. Eur J Neurol 2025; 32(10): e70382. DOI: 10.1111/ENE.70382.
209. Shi J, Qin X, Chang X, Wang H, Guo J, Zhang W. Neurofilament markers in serum and cerebrospinal fluid of patients with amyotrophic lateral sclerosis. J Cell Mol Med 2021; 26(2): 583. DOI: 10.1111/JCMM.17100.
210. Dong S, Liu X, Zhou Y, et al. Prognostic value of cerebrospinal fluid and serum neurofilament light chain in amyotrophic lateral sclerosis: A correlation study. Brain Behav 2025; 15(1). DOI: 10.1002/BRB3.70256.
211. Steinacker P, Blennow K, Halbgebauer S, et al. Neurofilaments in blood and CSF for diagnosis and prediction of onset in Creutzfeldt-Jakob disease. Sci Rep 2016; 6(1): 1–6. DOI: 10.1038/srep38737.
212. Benatar M, Wuu J, Andersen PM, Lombardi V, Malaspina A. Neurofilament light: A candidate biomarker of presymptomatic amyotrophic lateral sclerosis and phenoconversion. Ann Neurol 2018; 84(1): 130–139. DOI: 10.1002/ana.25276.
213. CHMP. I priedas. Preparato charakteristikų santrauka.
214. Hamad AA, Alkhawaldeh IM, Nashwan AJ, Meshref M, Imam Y. Tofersen for SOD1 amyotrophic lateral sclerosis: A systematic review and meta-analysis. Neurol Sci 2025; 46(5): 1977. DOI: 10.1007/S10072-025-07994-2.
215. Buhmann C, Magnus T, Choe C, et al. Blood neurofilament light chain

in Parkinson's disease. J Neural Transm 2023; 130(6): 755. DOI: 10.1007/S00702-023-02632-7.
216. Gaetani L, Blennow K, Calabresi P, Di Filippo M, Parnetti L, Zetterberg H. Neurofilament light chain as a biomarker in neurological disorders. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2019; 90(8): 870–881. DOI: 10.1136/jnnp-2018-320106.
217. Kou W, Li S, Yan R, Zhang J, Wan Z, Feng T. Cerebrospinal fluid and blood neurofilament light chain in Parkinson's disease and atypical parkinsonian syndromes: A systematic review and Bayesian network meta-analysis. J Neurol 2025; 272(4). DOI: 10.1007/S00415-025-13051-X.
218. Mwape C, Qureshi AA, Saeed MZ, et al. AMT-130 gene therapy: A promising disease-modifying approach for Huntington's disease. Ann Med Surg 2025; 88(1): 1144–1145. DOI: 10.1097/MS9.0000000000004574.
219. Wang SY, Chen W, Xu W, et al. Neurofilament light chain in cerebrospinal fluid and blood as a biomarker for neurodegenerative diseases: A systematic review and meta-analysis. J Alzheimer's Dis 2019: 1–9. DOI: 10.3233/JAD-190615.
220. Niemelä V, Landtblom AM, Blennow K, Sundblom J. Tau or neurofilament light-Which is the more suitable biomarker for Huntington's disease? PLoS One 2017; 12(2): e0172762. DOI: 10.1371/journal.pone.0172762.
221. Byrne LM, Rodrigues FB, Blennow K, et al. Neurofilament light protein in blood as a potential biomarker of neurodegeneration in Huntington's disease: A retrospective cohort analysis. Lancet Neurol 2017; 16(8): 601–609. DOI: 10.1016/S1474-4422(17)30124-2.
222. Staffaroni AM, Kramer AO, Casey M, et al. Association of blood and cerebrospinal fluid Tau level and other biomarkers with survival time in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. JAMA Neurol 2019; 76(8): 969–977. DOI: 10.1001/jamaneurol.2019.1071.
223. Fan Z, Liu X, Liu J, Chen C, Zhou M. Neurofilament light chain as a potential biomarker in plasma for Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: A systematic review and a meta-analysis. J Integr Neurosci 2023; 22(4). DOI: 10.31083/J.JIN2204085.
224. Gaetani L, Parnetti L, Calabresi P, Di Filippo M. Tracing neurological diseases in the presymptomatic phase: Insights from neurofilament light chain. Front Neurosci 2021; 15: 672954. DOI: 10.3389/FNINS.2021.672954.
225. Thomas K, Spin P, Sir N, et al. Neurofilament light (NFL) chain levels

predict clinical decline in Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis. J Alzheimer's Dis reports 2025; 9. DOI: 10.1177/25424823251379878.
226. Jin M, Cao L, Dai Y. Role of neurofilament light chain as a potential biomarker for Alzheimer's disease: A correlative meta-analysis. Front Aging Neurosci 2019; 11. DOI: 10.3389/fnagi.2019.00254.
227. Rosengren LE, Karlsson JE, Karlsson JO, Persson LI, Wikkelsø C. Patients with amyotrophic lateral sclerosis and other neurodegenerative diseases have increased levels of neurofilament protein in CSF. J Neurochem 1996; 67(5): 2013–2018. DOI: 10.1046/j.1471-4159.1996.67052013.x.
228. Ebrahimi R, Seifi M, Masouri MM, et al. Blood neurofilament light chain in patients with multiple sclerosis: A systematic review and updated meta-analysis. Exp Gerontol 2026; 213: 112992. DOI: 10.1016/J.EXGER.2025.112992.
229. Kuhle J, Plattner K, Bestwick JP, et al. A comparative study of CSF neurofilament light and heavy chain protein in MS. Mult Scler J 2013; 19(12): 1597–1603. DOI: 10.1177/1352458513482374.
230. Martin SJ, McGlasson S, Hunt D, Overell J. Cerebrospinal fluid neurofilament light chain in multiple sclerosis and its subtypes: A meta-analysis of case–control studies. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2019; 90(9): 1059. DOI: 10.1136/JNNP-2018-319190.
231. Ning L, Wang B. Neurofilament light chain in blood as a diagnostic and predictive biomarker for multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. PLoS One 2022; 17(9): e0274565. DOI: 10.1371/JOURNAL.PONE.0274565.
232. Johnsson M, Stenberg YT, Farman HH, et al. Serum neurofilament light for detecting disease activity in individual patients in multiple sclerosis: A 48-week prospective single-center study. Mult Scler 2024; 30(6): 664. DOI: 10.1177/13524585241237388.
233. Thebault S, Reaume M, Marrie RA, et al. High or increasing serum NFL is predictive of impending multiple sclerosis relapses. Mult Scler Relat Disord 2022; 59. DOI: 10.1016/j.msard.2022.103535.
234. Barro C, Benkert P, Disanto G, et al. Serum neurofilament as a predictor of disease worsening and brain and spinal cord atrophy in multiple sclerosis. Brain 2018; 141(8): 2382–2391. DOI: 10.1093/BRAIN/AWY154.
235. Disanto G, Adiutori R, Dobson R, et al. Serum neurofilament light chain levels are increased in patients with a clinically isolated syndrome. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2016; 87(2): 126–129. DOI: 10.1136/JNNP-2014-309690.

236. Håkansson I, Tisell A, Cassel P, et al. Neurofilament light chain in cerebrospinal fluid and prediction of disease activity in clinically isolated syndrome and relapsing–remitting multiple sclerosis. Eur J Neurol 2017; 24(5): 703–712. DOI: 10.1111/ene.13274.
237. Arrambide G, Espejo C, Eixarch H, et al. Neurofilament light chain level is a weak risk factor for the development of MS. Neurology 2016; 87(11): 1076–1084. DOI: 10.1212/WNL.0000000000003085.
238. Rival M, Thouvenot E, De Terdonck LDT, et al. Neurofilament light chain levels are predictive of clinical conversion in radiologically isolated syndrome. Neurol Neuroimmunol neuroiNFLammation 2022; 10(1). DOI: 10.1212/NXI.0000000000200044.
239. Matute-Blanch C, Villar LM, Álvarez-Cermeño JC, et al. Neurofilament light chain and oligoclonal bands are prognostic biomarkers in radiologically isolated syndrome. Brain 2018; 141(4): 1085–1093. DOI: 10.1093/BRAIN/AWY021.
240. Bjornevik K, Munger KL, Cortese M, et al. Serum neurofilament light chain levels in patients with presymptomatic multiple sclerosis. JAMA Neurol 2020; 77(1): 58–64. DOI: 10.1001/JAMANEUROL.2019.3238.
241. Disanto G, Barro C, Benkert P, et al. Serum neurofilament light: A biomarker of neuronal damage in multiple sclerosis. Ann Neurol 2017; 81(6): 857–870. DOI: 10.1002/ana.24954.
242. Rosso M, Gonzalez CT, Healy BC, et al. Temporal association of serumo NFL and gad-enhancing lesions in multiple sclerosis. Ann Clin Transl Neurol 2020; 7(6): 945. DOI: 10.1002/ACN3.51060.
243. Freedman MS, Abdelhak A, Bhutani MK, et al. The role of serum neurofilament light (serumo NFL) as a biomarker in multiple sclerosis: Insights from a systematic review. J Neurol 2025; 272(6): 400. DOI: 10.1007/S00415-025-13093-1.
244. Daponte A, Koros C, Skarlis C, et al. Neurofilament biomarkers in neurology: From neuroiNFLammation to neurodegeneration, bridging established and novel analytical advances with clinical practice. Int J Mol Sci 2025; 26(19): 9739. DOI: 10.3390/IJMS26199739.
245. Chitnis T, Gonzalez C, Healy BC, et al. Neurofilament light chain serum levels correlate with 10-year MRI outcomes in multiple sclerosis. Ann Clin Transl Neurol 2018; 5(12): 1478. DOI: 10.1002/ACN3.638.
246. Buchmann A, Pirpamer L, Pinter D, et al. High serum neurofilament light chain levels correlate with brain atrophy and physical disability in multiple sclerosis. Eur J Neurol 2023; 30(5): 1389–1399. DOI: 10.1111/ENE.15742.
247. Axelsson M, Malmeström C, Gunnarsson M, et al. Immunosuppressive

therapy reduces axonal damage in progressive multiple sclerosis. Mult Scler 2014; 20(1): 43–50. DOI: 10.1177/1352458513490544.
248. Gunnarsson M, Malmeström C, Axelsson M, et al. Axonal damage in relapsing multiple sclerosis is markedly reduced by natalizumab. Ann Neurol 2011; 69(1): 83–89. DOI: 10.1002/ana.22247.
249. Kuhle J, Disanto G, Lorscheider J, et al. Fingolimod and CSF neurofilament light chain levels in relapsing-remitting multiple sclerosis. Neurology 2015; 84(16): 1639–1643. DOI: 10.1212/WNL.0000000000001491.
250. Bar-Or A, Thanei GA, Harp C, et al. Blood neurofilament light levels predict non-relapsing progression following anti-CD20 therapy in relapsing and primary progressive multiple sclerosis: Findings from the ocrelizumab randomised, double-blind phase 3 clinical trials. eBioMedicine 2023; 93: 104662. DOI: 10.1016/J.EBIOM.2023.104662.
251. Sejbaek T, Nielsen HH, Penner N, et al. Dimethyl fumarate decreases neurofilament light chain in CSF and blood of treatment naïve relapsing MS patients. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2019; 90(12): 1324–1330. DOI: 10.1136/JNNP-2019-321321.
252. Cutter G, Rudick RA, de Moor C, et al. Serum neurofilament light-chain levels and long-term treatment outcomes in relapsing-remitting multiple sclerosis patients: A post hoc analysis of the randomized CombiRx trial. Mult Scler J – Exp Transl Clin 2023; 9(2). DOI: 10.1177/20552173231169463.
253. Domingues RB, Fernandes GBP, Leite FBVDM, Senne C. Neurofilament light chain in the assessment of patients with multiple sclerosis. Arq Neuropsiquiatr 2019; 77(6): 436–441. DOI: 10.1590/0004-282x20190060.
254. Benkert P, Meier S, Schaedelin S, et al. Serum neurofilament light chain for individual prognostication of disease activity in people with multiple sclerosis: A retrospective modelling and validation study. Lancet Neurol 2022; 21(3): 246–257. DOI: 10.1016/S1474-4422(22)00009-6.
255. Piehl F, Kockum I, Khademi M, et al. Plasma neurofilament light chain levels in patients with MS switching from injectable therapies to fingolimod. Mult Scler 2018; 24(8): 1046–1054. DOI: 10.1177/1352458517715132.
256. Kuhle J, Barro C, Andreasson U, et al. Comparison of three analytical platforms for quantification of the neurofilament light chain in blood samples: ELISA, electrochemiluminescence immunoassay and Simoa. Clin Chem Lab Med 2016; 54(10): 1655–1661. DOI: 10.1515/cclm-2015-1195.

257. Mielke MM. Consideration of sex differences in the measurement and interpretation of Alzheimer's disease-related biofluid-based biomarkers. J Appl Lab Med 2020; 5(1): 158. DOI: 10.1373/JALM.2019.030023.
258. Khalil M, Pirpamer L, Hofer E, et al. Serum neurofilament light levels in normal aging and their association with morphologic brain changes. Nat Commun 2020; 11(1): 812. DOI: 10.1038/S41467-020-14612-6.
259. Ladang A, Kovacs S, Lengelé L, et al. Neurofilament light chain concentration in an aging population. Aging Clin Exp Res 2022; 34(2): 331. DOI: 10.1007/S40520-021-02054-Z.
260. Traxinger K, Kelly C, Johnson BA, Lyles RH, Glass JD. Prognosis and epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: Analysis of a clinic population, 1997–2011. Neurol Clin Pract 2013; 3(4): 313. DOI: 10.1212/CPJ.0B013E3182A1B8AB.
261. Barro C, Chitnis T, Weiner HL. Blood neurofilament light: A critical review of its application to neurologic disease. Ann Clin Transl Neurol 2020; 7(12): 2508. DOI: 10.1002/ACN3.51234.
262. Reiber H. Flow rate of cerebrospinal fluid (CSF) – a concept common to normal blood-CSF barrier function and to dysfunction in neurological diseases. J Neurol Sci 1994; 122(2): 189–203. DOI: 10.1016/0022-510X(94)90298-4.
263. Manouchehrinia A, Piehl F, Hillert J, et al. Confounding effect of blood volume and body mass index on blood neurofilament light chain levels. Ann Clin Transl Neurol 2020; 7(1): 139. DOI: 10.1002/acn3.50972.
264. Polymeris AA, Helfenstein F, Benkert P, et al. Renal function and body mass index contribute to serum neurofilament light chain levels in elderly patients with atrial fibrillation. Front Neurosci 2022; 16: 819010. DOI: 10.3389/fnins.2022.819010.
265. Bertolotto A, Valentino P, Bava CI, et al. Serum neurofilament light chain increases in healthy postpartum: Is it subclinical brain damage or neuroplasticity? MedRxiv 2025. DOI: 10.1101/2025.11.01.25338915.
266. Evers KS, Atkinson A, Barro C, et al. Neurofilament as neuronal injury blood marker in preeclampsia. Hypertens (Dallas, Tex 1979) 2018; 71(6): 1178–1184. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10314.
267. Sanghavi M, Rutherford JD. Cardiovascular physiology of pregnancy. Circulation 2014; 130(12): 1003–1008. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.009029.
268. Akamine S, Marutani N, Kanayama D, et al. Renal function is associated with blood neurofilament light chain level in older adults. Sci Rep 2020; 10(1): 20350. DOI: 10.1038/s41598-020-76990-7.
269. van der Plas E, Lullmann O, Hopkins L, Schultz JL, Nopoulos PC,

Harshman LA. Associations between neurofilament light chain protein, brain structure and chronic kidney disease. Pediatr Res 2021; 91(7): 1735. DOI: 10.1038/s41390-021-01649-6.
270. Ciardullo S, Muraca E, Bianconi E, et al. Diabetes mellitus is associated with higher serum neurofilament light chain levels in the general US population. J Clin Endocrinol Metab 2023; 108(2): 361–367. DOI: 10.1210/clinem/dgac580.
271. Moheet A, Mangia S, Seaquist ER. Impact of diabetes on cognitive function and brain structure. Ann N Y Acad Sci 2015; 1353(1): 60–71. DOI: 10.1111/nyas.12807.
272. Aulin J, Sjölin K, Lindbäck J, et al. Neurofilament light chain and risk of stroke in patients with atrial fibrillation. Circulation 2024; 150(14): 1090–1100. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.124.069440.
273. Wurm R, Prausmüller S, Ponleitner M, et al. Serum markers of neurodegeneration are strongly linked to heart failure severity and outcome. JACC Hear Fail 2024; 12(6): 1073–1085. DOI: 10.1016/j.jchf.2024.03.005.
274. Liu J, Zhang Y. Serum neurofilament light chain: A novel biomarker for cardiovascular diseases in individuals without hypertension. Sci Rep 2024; 14(1). DOI: 10.1038/s41598-024-77446-y.
275. Zhu N, Zhu J, Lin S, Yu H, Cao C. Correlation analysis between smoke exposure and serum neurofilament light chain in adults: A cross-sectional study. BMC Public Heal 2024; 24(1): 353. DOI: 10.1186/s12889-024-17811-8.
276. Li Y, Duan R, Gong Z, et al. Neurofilament light chain is a promising biomarker in alcohol dependence. Front Psychiatry 2021; 12. DOI: 10.3389/fpsyt.2021.754969.
277. Huang MC, Tu HY, Chung RH, et al. Changes of neurofilament light chain in patients with alcohol dependence following withdrawal and the genetic effect from ALDH2 polymorphism. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 2023; 274(2): 423. DOI: 10.1007/s00406-023-01635-5.
278. Hviid CVB, Knudsen CS, Parkner T. Reference interval and preanalytical properties of serum neurofilament light chain in Scandinavian adults. Scand J Clin Lab Invest 2020; 80(4): 291–295. DOI: 10.1080/00365513.2020.1730434.
279. Simren J, Andreasson U, Gobom J, et al. Establishment of reference values for plasma neurofilament light based on healthy individuals aged 5–90 years. Brain Commun 2022; 4(4): fcac174. DOI: 10.1093/braincomms/fcac174.
280. Benkert P, Meier S, Schaedelin S, et al. Serum neurofilament light chain

for individual prognostication of disease activity in people with multiple sclerosis: A retrospective modelling and validation study. Lancet Neurol 2022; 21(3): 246–257. DOI: 10.1016/S1474-4422(22)00009-6.
281. Vermunt L, Otte M, Verberk IMW, et al. Age- and disease-specific reference values for neurofilament light presented in an online interactive support interface. Ann Clin Transl Neurol 2022; 9(11): 1832–1837. DOI: 10.1002/acn3.51676.
282. Benedict: Brief visuospatial memory test – revised. „Google“ mokslinčius. https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Brief visuospatial memory test-revised: Professional manual&author=RHB Benedict&publication_year=1997&
283. Galetta K, Deshpande C, Healy BC, et al. Serum neurofilament levels and patient-reported outcomes in multiple sclerosis. Ann Clin Transl Neurol 2021; 8(3): 631. DOI: 10.1002/acn3.51305.
284. Costa SL, Genova HM, Deluca J, Chiaravalloti ND. Information processing speed in multiple sclerosis: Past, present, and future. Mult Scler 2017; 23(6): 772–789. DOI: 10.1177/1352458516645869.
285. Polunosika E, Simren J, Akmene A, et al. Functional and cognitive impairment in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: Cognitive tests and plasma neurofilament light chain levels. Med 2025; 61(1). DOI: 10.3390/medicina61010070.
286. Gaetani L, Salvadori N, Lisetti V, et al. Cerebrospinal fluid neurofilament light chain tracks cognitive impairment in multiple sclerosis. J Neurol 2019; 266(9): 2157–2163. DOI: 10.1007/S00415-019-09398-7.
287. Quintana E, Coll C, Salavedra-Pont J, et al. Cognitive impairment in early stages of multiple sclerosis is associated with high cerebrospinal fluid levels of chitinase 3-like 1 and neurofilament light chain. Eur J Neurol 2018; 25(9): 1189–1191. DOI: 10.1111/ene.13687.
288. Kalatha T, Arnaoutoglou M, Koukoulidis T, et al. Does cognitive dysfunction correlate with neurofilament light polypeptide levels in the CSF of patients with multiple sclerosis? J Int Med Res 2019; 47(5): 2187–2198. DOI: 10.1177/0300060519840550.
289. `Sayed A, Ashmawy GA, Ramadan I, Galeel AA, Hamed M. Cognitive profile in Egyptian multiple sclerosis patients has no correlation with serum neurofilament level. Egypt J Neurol Psychiatry Neurosurg 2024; 60(1): 68. DOI: 10.1186/s41983-024-00841-9.
290. `Patti F, Amato MP, Trojano M, et al. Cognitive impairment and its relation with disease measures in mildly disabled patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: Baseline results from the

Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis (COGIMUS) study 2009; 15(7): 779–788. DOI: 10.1177/1352458509105544.
291. Goretti B, Niccolai C, Hakiki B, et al. The brief international cognitive assessment for multiple sclerosis (BICAMS): Normative values with gender, age and education corrections in the Italian population. BMC Neurol 2014; 14(1): 171. DOI: 10.1186/s12883-014-0171-6.
292. Harada CN, Natelson Love MC, Triebel KL. Normal cognitive aging. Clin Geriatr Med 2013; 29(4): 737–752. DOI: 10.1016/j.cger.2013.07.002.
293. Salthouse T. Consequences of age-related cognitive declines. Annu Rev Psychol 2011; 63: 201. DOI: 10.1146/annurev-psych-120710-100328.
294. Benedict RH, Kappos L, Miller A, et al. Cognitive effects of ocrelizumab vs interferon β-1a in relapsing multiple sclerosis: A post hoc analysis of the OPERA I/II trials. Mult Scler Relat Disord 2025; 95. DOI: 10.1016/j.msard.2025.106310.
295. Kania K, Ambrosius W, Kozubski W, Kalinowska-Łyszczarz A. The impact of disease modifying therapies on cognitive functions typically impaired in multiple sclerosis patients: A clinician's review. Front Neurol 2023; 14: 1222574. DOI: 10.3389/FNEUR.2023.1222574/BIBTEX.
296. Friedova L, Motyl J, Srpova B, et al. The weak association between neurofilament levels at multiple sclerosis onset and cognitive performance after 9 years. Mult Scler Relat Disord 2020; 46. DOI: 10.1016/j.msard.2020.102534.
297. Kappos L, Bar-Or A, Cree BAC, et al. Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): A double-blind, randomised, phase 3 study. Lancet 2018; 391(10127): 1263–1273. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30475-6.
298. Bittner S, Oh J, Havrdová EK, Tintoré M, Zipp F. The potential of serum neurofilament as biomarker for multiple sclerosis. Brain 2021; 144(10): 2954–2963. DOI: 10.1093/BRAIN/AWAB241.
299. Polunosika E, Simren J, Akmene A, et al. Functional and cognitive impairment in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: Cognitive tests and plasma neurofilament light chain levels. Medicina (B Aires) 2025; 61(1): 70. DOI: 10.3390/MEDICINA61010070.

PRIEDAI

1 priedas. Leidimas atlikti biomedicininį tyrimą

VILNIAUS REGIONINIS BIOMEDICININIŲ TYRIMŲ ETIKOS KOMITETAS
***sui generis* darinys prie VILNIAUS UNIVERSITETO**

LEIDIMAS
ATLIKTI BIOMEDICININĮ TYRIMĄ

2020 02 25 Nr.2020/2-1200-685

Tyrimo pavadinimas:

Išsėtine skleroze ir demielinizuojančiu susirgimu sergančių pacientų neurofilamentų koncentracijos likvore ir serume ryšys su kognityvinių, eisenos bei smulkiosios motorikos testų rezultatais

Protokolo Nr.:	COGNFL-2019
Versija:	001
Data:	2019 12 11
Informuoto asmens sutikimo forma:	2 2020 02 13
Pagrindinis tyrėjas:	**Rasa Kizlaitienė**
Įstaigos pavadinimas:	VšĮ Vilniaus universiteto ligoninė Santaros klinikos
Adresas:	Santariškių g. 2, Vilnius
Leidimas galioja iki:	**2025 12**

Leidimas išduotas Vilniaus regioninio biomedicininių tyrimų etikos komiteto posėdžio (protokolas Nr. 2020/2), vykusio 2020 m. vasario 25 d. sprendimu.

Pirmininkas prof. dr. (HP) Saulius Vosylius

Viešoji įstaiga
Universiteto g. 3
01513 Vilnius

Duomenys kaupiami ir saugomi
Juridinių asmenų registre
Kodas 211950810

Komiteto duomenys:
M. K. Čiurlionio g. 21, LT-03101 Vilnius
Tel. (8 5) 268 6998, el. p. rbtek@imf.vu.lt

2 priedas. Leidimo atlikti biomedicininį tyrimą papildymas

VILNIAUS REGIONINIS BIOMEDICININIŲ TYRIMŲ ETIKOS KOMITETAS
***sui generis* darinys prie VILNIAUS UNIVERSITETO**

Biomedicininio tyrimo „Išsėtine skleroze ir demielinizuojančiu susirgimu sergančių pacientų neurofilamentų koncentracijos likvore ir serume ryšys su kognityvinių, eisenos bei smulkiosios motorikos testų rezultatais“ 2023-11-14 Nr. 2023-LP-91
pagrindinei tyrėjai Rasai Kizlaitienei

PRITARIMAS
BIOMEDICININIO TYRIMO DOKUMENTŲ PAKEITIMAMS

Leidimo Nr. 2020/2-1200-685 pakeitimas Nr. 1

Vilniaus regioninis biomedicininių tyrimų etikos komitetas išnagrinėjęs prašymą atlikti su vykdomu biomedicininiu tyrimu *„Išsėtine skleroze ir demielinizuojančiu susirgimu sergančių pacientų neurofilamentų koncentracijos likvore ir serume ryšys su kognityvinių, eisenos bei smulkiosios motorikos testų rezultatais“* (leidimas Nr. 2020/2-1200-685, išduotas 2020 02 25 d.) susijusių dokumentų pakeitimus nusprendė, kad pakeitimai **atitinka** Lietuvos Respublikos biomedicininių tyrimų etikos įstatymo II skyriuje nustatytiems biomedicininių tyrimų etikos reikalavimams. Atsižvelgiant į tai **pritariama**, kad būtų:

- vadovaujamasi protokolu (Nr. COGNFL-2019, versijos Nr. 002, data 2023 10 22 d.);
- vadovaujamasi atnaujinta etinio vertinimo anketa (data 2023 10 22 d.)
- teikiamos informuoto asmens sutikimo formos: tiriamajam (versijos Nr. 3, data 2023 10 22 d.), kontrolinės grupės asmeniui (versijos Nr. 3, data 2023 10 22 d.).

Pirmininkas doc. dr. Alfredas Laurinavičius

Viešoji įstaiga
Universiteto g. 3
01513 Vilnius

Duomenys kaupiami ir saugomi
Juridinių asmenų registre
Kodas 211950810

Komiteto duomenys:
M. K. Čiurlionio g. 21, LT- 03101 Vilnius
Tel. (8 5) 268 6998, el. p. rbiek@mf.vu.lt

Visi stebėjimo tyrimo logistinės regresijos modeliai.

3 priedas. SDMT blogėjimas – visos testuotos kombinacijos

Kombinacija	Mod-elis	Prediktoriai	N	AIC	Pseudo-R2	*p* (LRT)
EDSS1 + serumo NFL1	1	amžius + lytis + išsilavinimas	53	79	0,032	
EDSS1 + serumo NFL1	2	+ EDSS1	53	80,6	0,037	0,526
EDSS1 + serumo NFL1	3	+ kontrasto kaupimas	53	80	0,072	0,112
EDSS1 + serumo NFL1	4	+ serumo NFL1	53	77,2	0,138	0,028
EDSS1 + serumo NFL1	5	+ gydymas	53	76	0,182	0,073
EDSS1 + SS NFL	1	+ amžius + lytis + išsilavinimas	45	69,2	0,018	
EDSS1 + SS NFL	2	+ EDSS1	45	71,1	0,021	0,673
EDSS1 + SS NFL	3	+ kontrasto kaupimas	45	72	0,038	0,306
EDSS1 + SS NFL	4	+ SS NFL	45	73,8	0,041	0,658
EDSS1 + SS NFL	5	+ gydymas	45	74	0,07	0,174
NHPT1 + serumo NFL1	1	+ amžius + lytis + išsilavinimas	61	90,5	0,02	
NHPT1 + serumo NFL1	2	+ NHPT1	61	92,5	0,02	0,85
NHPT1 + serumo NFL1	3	+ kontrasto kaupimas	61	90,6	0,066	0,05
NHPT1 + serumo NFL1	4	+ serumo NFL1	61	87,2	0,13	0,02
NHPT1 + serumo NFL1	5	+ gydymas	61	85,2	0,178	0,045
NHPT1 + SS NFL	1	+ amžius + lytis + išsilavinimas	53	79,5	0,015	
NHPT1 + SS NFL	2	+ NHPT1	53	81,2	0,018	0,615
NHPT1 + SS NFL	3	+ kontrasto kaupimas	53	81,4	0,043	0,179
NHPT1 + SS NFL	4	+ SS NFL	53	82,2	0,059	0,279
NHPT1 + SS NFL	5	+ gydymas	53	80,8	0,107	0,063
T25FWT1 + serumo NFL1	1	+ amžius + lytis + išsilavinimas	54	81,4	0,015	
T25FWT1 + serumo NFL1	2	+ T25FWT1	54	82,9	0,022	0,466

Kombinacija	Mod-elis	Prediktoriai	N	AIC	Pseudo-R2	*p* (LRT)
T25FWT1 + serumo NFL1	3	+ kontrasto kaupi-mas	54	81,9	0,062	0,084
T25FWT1 + serumo NFL1	4	+ serumo NFL1	54	78,5	0,134	0,02
T25FWT1 + serumo NFL1	5	+ gydymas	54	76,1	0,194	0,035
T25FWT1 + SS NFL	1	+ amžius + lytis + išsilavinimas	47	70,5	0,033	
T25FWT1 + SS NFL	2	+ T25FWT1	47	72,3	0,036	0,636
T25FWT1 + SS NFL	3	+ kontrasto kaupi-mas	47	72,6	0,062	0,194
T25FWT1 + SS NFL	4	+ SS NFL	47	73	0,087	0,203
T25FWT1 + SS NFL	5	+ gydymas	47	70,7	0,153	0,039

AIC – Akaike informacijos kriterijus (angl. Akaike Information Criterion), p(LRT) – tikimybių santykio testo (angl. Likelihood Ratio Test) p reikšmė, pseudo-R^2– pseudodeterminacijos koeficientas.

EDSS – Išplėstinė negalios vertinimo skalė, NFL – neurofilamentų lengvoji grandinė, NHPT – Devynių skylučių testas, SDMT – Simbolių skaitmenų modalumo testas, SS – smegenų skystis, T25FWT – 25 pėdų ėjimo testas.

4 priedas. BVMT blogėjimas – visos testuotos kombinacijos

Kombinacija	Mod-elis	Prediktoriai	N	AIC	Pseudo-R2	*p*(LRT)
EDSS1 + serumo NFL1	1	amžius + lytis + išsilavinimas	50	66,2	0,071	
EDSS1 + serumo NFL1	2	+ EDSS1	50	63,4	0,148	0,028
EDSS1 + serumo NFL1	3	+ kontrasto kaupimas	50	55,3	0,309	0,001
EDSS1 + serumo NFL1	4	+ serumo NFL1	50	56,8	0,317	0,486
EDSS1 + serumo NFL1	5	+ gydymas	50	57,8	0,333	0,314
EDSS1 + SS NFL	1	+ amžius + lytis + išsilavinimas	42	48,5	0,243	
EDSS1 + SS NFL	2	+ EDSS1	42	50,3	0,246	0,702
EDSS1 + SS NFL	3	+ kontrasto kaupimas	42	41,9	0,44	0,001
EDSS1 + SS NFL	4	+ SS NFL	42	36,7	0,575	0,007
EDSS1 + SS NFL	5	+ gydymas	42	38,2	0,585	0,468
NHPT1 + serumo NFL1	1	+ amžius + lytis + išsilavinimas	58	81,5	0,016	
NHPT1 + serumo NFL1	2	+ NHPT1	58	83,3	0,019	0,642
NHPT1 + serumo NFL1	3	+ kontrasto kaupimas	58	80,3	0,087	0,025
NHPT1 + serumo NFL1	4	+ serumo NFL1	58	80,4	0,111	0,176
NHPT1 + serumo NFL1	5	+ gydymas	58	80,2	0,141	0,137
NHPT1 + SS NFL	1	+ amžius + lytis + išsilavinimas	50	69,5	0,059	
NHPT1 + SS NFL	2	+ NHPT1	50	69,8	0,085	0,195
NHPT1 + SS NFL	3	+ kontrasto kaupimas	50	68,9	0,129	0,088
NHPT1 + SS NFL	4	+ SS NFL	50	65,9	0,205	0,026
NHPT1 + SS NFL	5	+ gydymas	50	65,3	0,246	0,102
T25FWT1 + serumo NFL1	1	+ amžius + lytis + išsilavinimas	51	71,7	0,038	
T25FWT1 + serumo NFL1	2	+ T25FWT1	51	72,2	0,061	0,224

Kombinacija	Mod-elis	Prediktoriai	N	AIC	Pseudo-R2	*p*(LRT)
T25FWT1 + serumo NFL1	3	+ kontrasto kaupimas	51	70,8	0,112	0,066
T25FWT1 + serumo NFL1	4	+ serumo NFL1	51	71,5	0,132	0,252
T25FWT1 + serumo NFL1	5	+ gydymas	51	72,8	0,142	0,416
T25FWT1 + SS NFL	1	+ amžius + lytis + išsi-lavinimas	44	60,6	0,088	
T25FWT1 + SS NFL	2	+ T25FWT1	44	61,4	0,108	0,277
T25FWT1 + SS NFL	3	+ kontrasto kaupimas	44	60,7	0,156	0,098
T25FWT1 + SS NFL	4	+ SS NFL	44	59,1	0,218	0,058
T25FWT1 + SS NFL	5	+ gydymas	44	60,7	0,225	0,516

AIC – Akaike informacijos kriterijus (angl. Akaike Information Criterion); p(LRT) – tikimybių santykio testo (angl. Likelihood Ratio Test) p reikšmė, pseudo-R^2 – pseudodeterminacijos koeficientas.

BVMT – Peržiūrėtas trumpasis vizualinės konstrukcinės atminties testas, EDSS – Išplėstinė negalios vertinimo skalė, NFL – neurofilamentų lengvoji grandinė, NHPT – Devynių skylučių testas, SDMT – Simbolių skaitmenų modalumo testas, SS – smegenų skystis,T25FWT – 25 pėdų ėjimo testas.

5 priedas. CVLT blogėjimas – visos testuotos kombinacijos

Kombinacija	Modelis	Prediktoriai	N	AIC	pseudo-R2	*p*(LRT)
EDSS1 + serumo NFL1	1	amžius + lytis + išsilavinimas	52	73	0,094	
EDSS1 + serumo NFL1	2	+ EDSS1	52	73,9	0,11	0,275
EDSS1 + serumo NFL1	3	+ kontrasto kaupimas	52	75,3	0,118	0,461
EDSS1 + serumo NFL1	4	+ serumo NFL1	52	74,7	0,155	0,104
EDSS1 + serumo NFL1	5	+ gydymas	52	76	0,164	0,42
EDSS1 + SS NFL	1	+ amžius + lytis + išsilavinimas	44	60,3	0,142	
EDSS1 + SS NFL	2	+ EDSS1	44	61,2	0,16	0,289
EDSS1 + SS NFL	3	+ kontrasto kaupimas	44	63,2	0,16	0,983
EDSS1 + SS NFL	4	+ SS NFL	44	64,2	0,176	0,327
EDSS1 + SS NFL	5	+ gydymas	44	66,1	0,179	0,702
NHPT1 + serumo NFL1	1	+ amžius + lytis + išsilavinimas	60	81,7	0,107	
NHPT1 + serumo NFL1	2	+ NHPT1	60	82,9	0,117	0,363
NHPT1 + serumo NFL1	3	+ kontrasto kaupimas	60	84,2	0,126	0,39
NHPT1 + serumo NFL1	4	+ serumo NFL1	60	83,5	0,159	0,101
NHPT1 + serumo NFL1	5	+ gydymas	60	83,9	0,178	0,201
NHPT1 + SS NFL	1	+ amžius + lytis + išsilavinimas	52	68,5	0,16	
NHPT1 + SS NFL	2	+ NHPT1	52	70,2	0,164	0,599
NHPT1 + SS NFL	3	+ kontrasto kaupimas	52	72	0,166	0,684
NHPT1 + SS NFL	4	+ SS NFL	52	72,3	0,191	0,183
NHPT1 + SS NFL	5	+ gydymas	52	73,7	0,199	0,446
T25FWT1 + serumo NFL1	1	+ amžius + lytis + išsilavinimas	53	73,9	0,101	
T25FWT1 + serumo NFL1	2	+ T25FWT1	53	75,9	0,101	0,879

Kombinacija	Mod-elis	Prediktoriai	N	AIC	pseudo-R2	*p*(LRT)
T25FWT1 + serumo NFL1	3	+ kontrasto kaupimas	53	77	0,113	0,356
T25FWT1 + serumo NFL1	4	+ serumo NFL1	53	76,1	0,153	0,085
T25FWT1 + serumo NFL1	5	+ gydymas	53	77,7	0,158	0,548
T25FWT1 + SS NFL	1	+ amžius + lytis + išsilav-inimas	46	64,7	0,111	
T25FWT1 + SS NFL	2	+ T25FWT1	46	66,1	0,121	0,442
T25FWT1 + SS NFL	3	+ kontrasto kaupimas	46	67,6	0,129	0,478
T25FWT1 + SS NFL	4	+ SS NFL	46	66,9	0,17	0,105
T25FWT1 + SS NFL	5	+ gydymas	46	68,9	0,17	0,863

AIC – Akaike informacijos kriterijus (angl. Akaike Information Criterion), p(LRT) – tikimybių santykio testo (angl. Likelihood Ratio Test) p reikšmė, pseudo-R^2 – pseudodeterminacijos koeficientas.

CVLT-II – Kalifornijos žodžių išmokimo testo II leidimas, EDSS – Išplėstinė negalios vertinimo skalė, NFL – neurofilamentų lengvoji grandinė, NHPT – Devynių skylučių testas, SDMT – Simbolių skaitmenų modalumo testas, SS – smegenų skystis, T25FWT – 25 pėdų ėjimo testas.

6 priedas. Bendrasis kognityvinis blogėjimas – visos testuotos kombinacijos

Kombinacija	Modelis	Prediktoriai	N	AIC	Pseudo-R2	*p*(LRT)
EDSS1 + serumo NFL1	1	amžius + lytis + išsilavinimas	52	49,8	0,064	
EDSS1 + serumo NFL1	2	+ EDSS1	52	51,7	0,066	0,74
EDSS1 + serumo NFL1	3	+ kontrasto kaupimas	52	44,2	0,279	0,002
EDSS1 + serumo NFL1	4	+ serumo NFL1	52	45,7	0,29	0,484
EDSS1 + serumo NFL1	5	+ gydymas	52	47,4	0,296	0,607
EDSS1 + SS NFL	1	+ amžius + lytis + išsilavinimas	44	36,4	0,088	
EDSS1 + SS NFL	2	+ EDSS1	44	36,2	0,159	0,139
EDSS1 + SS NFL	3	+ kontrasto kaupimas	44	35,5	0,244	0,103
EDSS1 + SS NFL	4	+ SS NFL	44	37,3	0,252	0,612
EDSS1 + SS NFL	5	+ gydymas	44	38,9	0,265	0,536
NHPT1 + serumo NFL1	1	+ amžius + lytis + išsilavinimas	60	52,6	0,054	
NHPT1 + serumo NFL1	2	+ NHPT1	60	52,9	0,089	0,199
NHPT1 + serumo NFL1	3	+ kontrasto kaupimas	60	45,7	0,284	0,002
NHPT1 + serumo NFL1	4	+ serumo NFL1	60	46,8	0,305	0,327
NHPT1 + serumo NFL1	5	+ gydymas	60	48,7	0,306	0,776
NHPT1 + SS NFL	1	+ amžius + lytis + išsilavinimas	52	38,3	0,078	
NHPT1 + SS NFL	2	+ NHPT1	52	36,5	0,195	0,05
NHPT1 + SS NFL	3	+ kontrasto kaupimas	52	36,5	0,256	0,157
NHPT1 + SS NFL	4	+ SS NFL	52	38,5	0,256	0,968
NHPT1 + SS NFL	5	+ gydymas	52	40	0,272	0,472
T25FWT1 + serumo NFL1	**1**	**+ amžius + lytis + išsilavinimas**	**53**	**35,9**	**0,157**	
T25FWT1 + serumo NFL1	**2**	**+ T25FWT1**	**53**	**37,9**	**0,157**	**0,983**

T25FWT1 + serumo NFL1	**3**	**+ kontrasto kaupimas**	**53**	**26,8**	**0,552**	**0**
T25FWT1 + serumo NFL1	**4**	**+ serumo NFL1**	**53**	**26,7**	**0,615**	**0,149**
T25FWT1 + serumo NFL1	**5**	**+ gydymas**	**53**	**25,4**	**0,716**	**0,068**
T25FWT1 + SS NFL	1	+ amžius + lytis + išsilavinimas	46	29,1	0,048	
T25FWT1 + SS NFL	2	+ T25FWT1	46	31,1	0,048	0,975
T25FWT1 + SS NFL	3	+ kontrasto kaupimas	46	25,8	0,378	0,007
T25FWT1 + SS NFL	4	+ SS NFL	46	27,8	0,379	0,951
T25FWT1 + SS NFL	5	+ gydymas	46	27,6	0,476	0,143

AIC – Akaike informacijos kriterijus (angl. Akaike Information Criterion), p(LRT) – tikimybių santykio testo (angl. Likelihood Ratio Test) p reikšmė, pseudo-R^2 – pseudodeterminacijos koeficientas.

EDSS – Išplėstinė negalios vertinimo skalė, NFL – neurofilamentų lengvoji grandinė, NHPT – Devynių skylučių testas, SDMT – Simbolių skaitmenų modalumo testas, SS – smegenų skystis, T25FWT – 25 pėdų ėjimo testas.

7 priedas. SDMT blogėjimo hierarchinis modelis (EDSS1 + serumo NFL1)

Modelis	Prediktoriai	n	AIC	Pseudo- R^2	*p* (LRT)*
1	Amžius + lytis + išsila-vinimas	53	79,0	0,032	–
2	+ EDSS	53	80,6	0,037	0,526
3	+ kontrasto kaupimas MRT	53	80,0	0,072	0,112
4	+ serumo NFL1	53	77,2	0,138	**0,028**
5	+ gydymas	53	76,0	0,182	0,073

AIC – Akaike informacijos kriterijus (angl. Akaike Information Criterion), LRT – tikimybių santykio testas, lyginantis kiekvieną modelį su ankstesniu, pseudo-R^2 – pseudodeterminacijos koeficientas, N – atvejų skaičius. Paryškintas statistiškai reikšmingas modelio pagerinimas ($p < 0,05$).

EDSS – Išplėstinė negalios vertinimo skalė, MRT – magnetinio rezonanso tomografija, NFL – neurofilamentų lengvoji grandinė, NHPT – Devynių skylučių testas, SDMT – Simbolių skaitmenų modalumo testas.

8 priedas. BVMT blogėjimo hierarchinis modelis (EDSS1 + SS NFL)

Modelis	Prediktoriai	n	AIC	Pseudo- R^2	*p*(LRT)*
1	Amžius + lytis + išsila-vinimas	42	48,5	0,243	–
2	+ EDSS	42	50,3	0,246	0,702
3	+ kontrasto kaupimas MRT	42	41,9	0,440	**0,001**
4	+ SS NFL	42	36,7	0,575	**0,007**
5	+ gydymas	42	38,2	0,585	0,468

AIC – Akaike informacijos kriterijus (angl. Akaike Information Criterion), LRT – tikimybių santykio testas, lyginantis kiekvieną modelį su ankstesniu, pseudo-R^2 – pseudodeterminacijos koeficientas, N – atvejų skaičius. Paryškintas statistiškai reikšmingas modelio pagerinimas ($p < 0,05$).

BVMT – Peržiūrėtas trumpasis vizualinės konstrukcinės atminties testas, EDSS – Išplėstinė negalios vertinimo skalė, MRT – magnetinio rezonanso tomografija, NFL – neurofilamentų lengvoji grandinė, NHPT – Devynių skylučių testas, SS – smegenų skystis.

9 priedas. Pakartotinių rodiklių sąsajos su kognityviniu blogėjimu

Testas	Pakartotinai vertinti rodikliai	Blogėję rodikliai (vidurkis ± SN)	Stabilūs rodikliai (vidurkis ± SN)	t	*p*	Coheno *d*
SDMT	Serumo NFL2	0,51±1,26	0,08±1,37	–1,28	0,207	0,32
	NHPT2	1,70±2,44	1,73±1,53	0,04	0,965	–0,01
	T25FWT2	2,21±3,84	2,32±2,76	0,13	0,899	–0,03
	EDSS2	3,05±1,11	2,93±1,19	–0,39	0,697	0,10
BVMT	Serumo NFL2	0,52±1,11	0,17±1,43	–1,03	0,308	0,27
	NHPT2	1,77±1,73	1,74±2,23	–0,06	0,956	0,01
	T25FWT2	3,17±4,73	1,81±2,34	–1,20	0,241	0,36
	EDSS2	3,34±1,20	2,87±1,10	–1,47	0,153	0,41
CVLT	Serumo NFL2	0,13±1,24	0,44±1,39	0,93	0,358	–0,23
	NHPT2	1,65±1,80	1,77±2,25	0,22	0,823	–0,06
	T25FWT2	2,84±4,52	1,74±1,95	–1,15	0,260	0,31
	EDSS2	3,09±1,30	2,91±0,98	–0,60	0,552	0,15
Bendras blogėjimas	Serumo NFL2	0,35±1,32	0,04±1,47	–0,56	0,590	0,22
	NHPT2	1,72±2,07	1,89±2,05	0,22	0,830	–0,08
	T25FWT2	**2,43±3,56**	**1,22±1,02**	**–1,86**	**0,075**	**0,46**
	EDSS2	3,03±1,13	2,81±1,28	–0,45	0,663	0,18

Artimiausia statistinio reikšmingumo tendencija – T25FWT2 ir bendrasis blogėjimas (p = 0,075), tačiau dėl mažos stabilios grupės (n = 6) rezultatas nestabilus; t – Stjudento t testas, p – p reikšmė, Coheno d – efekto dydis.

BVMT – Peržiūrėtas trumpasis vizualinės konstrukcinės atminties testas, CVLT-II – Kalifornijos žodinio išmokimo testo II leidimas, EDSS – Išplėstinė negalios vertinimo skalė, NFL – neurofilamentų lengvoji grandinė, NHPT – Devynių skylučių testas, SDMT – Simbolių skaitmenų modalumo testas, SN – standartinis nuokrypis, SS – smegenų skystis, T25FWT – 25 pėdų ėjimo testas.

10 priedas. Serumo NFL pokyčio analizė pagal kognityvinių funkcijų blogėjimą

Testas	Blogėję rodikliai (vidurkis ± SN)	n	Stabilūs rodikliai (vidurkis ± SN)	n	t	*p*	Coheno *d*
SDMT	–1,35±1,72	34	–1,43±1,96	29	–0,17	0,864	0,04
BVMT	–1,36±1,57	20	–1,40±1,97	41	–0,09	0,929	0,02
CVLT	–1,35±1,87	29	–1,39±1,80	34	–0,10	0,923	0,02
Bendras blogėjimas	–1,37±1,85	54	–1,67±1,73	8	–0,47	0,652	0,17

t – Stjudento t testas, p – p reikšmė, Coheno d – efekto dydis.
BVMT – Peržiūrėtas trumpasis vizualinės konstrukcinės atminties testas, CVLT-II – Kalifornijos žodinio išmokimo testo II leidimas, NFL – neurofilamentų lengvoji grandinė, SDMT – Simbolių skaitmenų modalumo testas, SN – standartinis nuokrypis.

DISERTACIJOS SANTRAUKA ANGLŲ KALBA

ABBREVIATIONS

AIC – Akaike Information Criterion
BICAMS - the Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis
BVMT – the Brief Visuospatial Memory Test Revised
CF – cognitive function
CG – control group
CI – cognitive impairment
CNS – central nervous system
COWAT – the Controlled Oral Word Association Test
CSF – cerebrospinal fluid
CVLT - the California Verbal Learning Test II
DMT – disease-modifying treatment
EDSS – The Expanded Disability Status Scale
IgG/alb – Immunoglobulin G and albumin concentration ratio in the CSF and serum
IPS – information processing speed
IQR – interquartile range
Ln – logarithmic transformation
MRI – magnetic resonance imaging
MS – multiple sclerosis
NF – neurofilaments
NFL – neurofilament light chain
NHPT – the Nine-Hole Peg Test
OR – odds ratio
PASAT – The Paced Auditory Serial Addition Test
SE – standard error
SD – standard deviation
sNFL – serum NFL
SDMT – the Symbol Digit Modalities Test
T25FWT – the Timed 25-Foot Walk Test
95% CI – 95% confidence interval

10.1. INTRODUCTION

10.1.1. Scientific context and relevance of the topic

Multiple sclerosis (MS) is a chronic demyelinating disease of central nervous system (CNS), usually manifesting in young adulthood. The most common disease course in younger individuals is relapsing-remitting MS (RRMS), whereas primary progressive MS more often begins at an older age and is characterized by gradual symptom progression without distinct relapses and remissions.

Due to the multifocal nature of CNS involvement, MS presents with a wide range of clinical symptoms. Currently, the majority of patients receive disease-modifying treatments (DMTs). While classical manifestations of MS include visual, motor, sensory, coordination and pelvic symptoms, cognitive dysfunction is also highly prevalent. The prevalence of MS-related cognitive impairment (CI) has been reported to reach up to 75%[1]. Nevertheless, cognitive function (CF) is not routinely assessed in clinical practice, largely due to time constraints and limited clinical experience.

The Expanded Disability Status Scale (EDSS) is the most widely used tool for the assessment of MS-related disability. In the EDSS, ambulation is evaluated based on walking distance and the need for assistive devices. Upper limb function is typically assessed by evaluating muscle strength using the Medical Research Council scale, together with reflexes, muscle tone, coordination, and sensory function. However, these assessments are examiner-dependent and may lack reproducibility. In contrast, objective and easily repeatable quantitative motor performance tests, such as the Timed 25-Foot Walk Test (T25FWT) or the Nine-Hole Peg Test (NHPT), are still infrequently used in routine clinical practice.

Cognitive function within the EDSS is assessed only broadly as mild, moderate or marked decrease in mentation or overt dementia, without the differentiation of specific cognitive domains. The most commonly used tool for detecting CI in MS is the Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS)[2] which evaluates information processing speed (IPS), visual and verbal memory and learning. However, even when cognition is assessed, there is a lack of clear guidelines on how to improve cognitive outcomes or how CI should inform therapeutic decision-making.

Neurofilaments (NF) are neuronal structural proteins that can be detected in the cerebrospinal fluid (CSF) and blood as markers of axonal degeneration. They are classified into subunits based on molecular weight, the most abun-

dant being the NF light chain (NFL). NFL is the most extensively studied subunit, partly due to its small size and solubility[3]. NFL is detectable in healthy individuals, and the concentration increases with age as a result of normal age-related brain atrophy. However, significantly elevated NFL levels can observed in various neurological diseases. As NFL concentration reflects the extent of axonal damage, the highest levels are found in conditions such as amyotrophic lateral sclerosis, frontotemporal dementia, human immunodeficiency virus-associated encephalopathy and others[4].

Patients with MS exhibit higher NFL levels compared to healthy individuals[5]; and levels are typically higher in progressive forms of the disease. NFL concentration increases during relapses[6] and with disease progression but may decrease after the initiation of DMTs[7]. Therefore, NFL is considered a promising biomarker for disease activity, progression and treatment response in MS.

The relationship between NFL and CI in MS lately has been increasingly investigated in recent years. However, findings remain inconsistent. Some studies report no significant association between NFL levels and cognitive performance in MS, while others suggest that NFL may have prognostic value for future cognitive decline[8,9]. In Lithuania, NFL is not routinely measured in clinical practice, therefore data on NFL levels in patients with MS and their association with cognitive status are currently lacking.

10.1.2 Aim of the study

To evaluate the associations between cognitive function, CSF and serum NFL concentrations, and quantitative motor performance in patients newly diagnosed with MS.

10.1.3 Objectives

1. To measure CSF NFL and serum NFL concentrations in patients with newly diagnosed MS and compare serum NFL levels with those of healthy controls.
2. To compare cognitive function and quantitative motor measures between patients newly diagnosed with MS and healthy controls.
3. To analyze the association of cognitive function, CSF and serum NFL concentrations, and quantitative motor measures in patients with MS at the time of diagnosis.
4. To evaluate the prognostic value of CSF and serum NFL concentrations and quantitative motor measures at the time of MS

diagnosis for predicting changes in cognitive function over 12 months.

5. To evaluate changes in cognitive function in patients with newly diagnosed MS over 12 months and to analyze their association with changes in serum NFL concentrations and quantitative motor measures over the same period.
6. To analyze demographic and clinical factors associated with cognitive function and its changes over 12 months in patients with MS.

10.1.4 Hypotheses

1. Serum NFL concentrations are higher in newly diagnosed MS patients compared to healthy controls
2. Cognitive function and quantitative motor measures are worse in newly diagnosed MS patients, compared to healthy controls
3. Higher baseline serum NFL concentrations, together with worse quantitative motor measures, are associated with cognitive impairment at the time of MS diagnosis.
4. Higher baseline serum NFL concentrations, together with worse quantitative motor measures, at the time of MS diagnosis, are associated with cognitive impairment over 12 months.
5. Serum NFL concentrations at 12 months are associated with cognitive impairment at 12 months and/or cognitive decline over the same period.
6. The main factors associated with cognitive impairment at the time of MS diagnosis, are age, sex and education, while cognitive impairment at 12 months is associated with disease-modifying treatment.

10.2. METHODOLOGY

The study was designed to achieve the stated objectives and consisted of two stages:

1) First part – a cross-sectional study.

This single-center study screened patients with suspected MS, who presented to Neurology department for planned diagnostic work-up, and a control group (CG) of healthy volunteers. Only patients who met the inclusion criteria after the work-up were included in the study.

Data collection retrospectively from hospital records and through participant interviews included demographic and clinical characteristics, and comorbidities. Data, collected in the MS group, were time of first symptoms,

neurological evaluation (neurological signs/syndromes), EDSS scores, radiological data (location and quantity of demyelinating lesions on MRI, contrast enhancement), the results of CSF and serum cytological and biochemical tests, CSF NFL concentration, presence of oligoclonal bands, results of other diagnostic procedures (such as visual and somatosensory evoked potentials). NFL concentrations in the CSF and serum were measured.
Cognitive function and quantitative motor performance were assessed using standardized tests (BICAMS, T25FWT and NHPT). The T25FWT and NHPT are hereafter collectively referred to as quantitative motor measures. Testing lasted up to 30 minutes. All assessments were performed during remission, at least one month after treatment with intravenous methylprednisolone pulse therapy and/or plasma exchange, in the absence of oral corticosteroid use, and before the initiation of DMTs.

Healthy controls were recruited separately, provided informed consent, and underwent collection of demographic and clinical data (age, education level, handedness, comorbidities), blood sampling for serum NFL measurement, and cognitive and motor testing (duration up to 30 minutes).

2) Second stage – prospective observational study

Participants underwent follow-up evaluation at 12 ± 1 months. This included repeat measurement of serum NFL concentrations, cognitive and motor assessments, and disability evaluation (EDSS). Additional data on relapses and DMTs over the follow-up period were collected. Subsequent analyses examined associations between NFL concentrations in the CSF and serum, cognitive function, and quantitative motor measures, as well as their changes over time.

This study was approved by the Ethics Committee for Scientific Research of the Faculty of Medicine of Vilnius University (2020/2-1200-685; 2023-LP-91). All study participants provided informed consent in writing prior to their involvement in the research.

10.2.1 Participants

The study was conducted at the Neurology Department and the Neurology Outpatient Clinic of Vilnius University Santaros Clinics between 2020 to 2025. The study population was formed according to predefined inclusion criteria.
Inclusion criteria for the MS group were as follows:

- Age 18-65 years;

- RRMS diagnosed according to the 2017 revision of the McDonald criteria;
- No other diagnosed CNS, psychiatric or systemic conditions that could cause physical disability or affect cognitive function;
- No comorbidities that could influence NFL concentrations (e.g. hypertension, diabetes, small vessel disease or other autoimmune disease);
- No visual or hearing impairment that could interfere with cognitive assessment;
- No known substance abuse;
- Written informed consent provided.

Exclusion criteria for MS group:

- Refusal to participate;
- Diagnosis other than relapsing MS;
- Technical difficulties in obtaining CSF or blood samples.

The same inclusion and exclusion criteria were applied to the CG, except for the diagnosis of MS diagnosis.

Data on DMTs was collected. In Lithuania, MS treatment decisions are made according to the regulations of the Ministry of Health of Lithuania which generally follow escalation strategy. Platform medications are usually used as first-line therapy. Patients may be prescribed higher-efficacy DMTs if they experience at least one clinical relapse while on platform therapy and have either at least one gadolinium-enhancing lesion or no fewer than nine demyelinating lesions on MRI. However, a subset of patients is eligible to get higher-efficacy DMTs as first-line if they present with two or more disabling exacerbations within one year, in combination with at least one contrast-enhancing lesion or increasing number of T2 lesions on subsequent MRI. The prescription of DMTs is only limited by EDSS score – those who exceed 6 are not started on DMTs. In our study, all patients were prescribed treatment according to these regulations.

Glatiramer acetate, interferons beta 1a or beta 1b, teriflunomide and dimethyl fumarate were classified as platform DMTs, while fingolimod, ponesimod, cladribine and monoclonal antibodies – as higher-efficacy DMTs. Treatment changes during the follow-up period were also noted, as well as possible reasons for that: adverse reactions or intolerance or relapse activity.

10.2.2 Cognitive assessment

Cognitive abilities were tested using BICAMS, a set of rapid and easily repeatable tests, which consists of the Symbol Digit Modalities Test (SDMT)[10], the Brief Visuospatial Memory Test Revised (BVMT)[11] and the California Verbal Learning Test II (CVLT)[12]. Alternate versions of all BICAMS tests were used at follow-up to mitigate learning effect. CG results were used to calculate Z-scores of patients with MS using medians/means and interquartile range [IQR]/standard deviation (SD). Impairment on each BICAMS test was defined as a Z-score below -1.5 SD. Overall CI was defined as at least one abnormal cognitive score out of three BICAMS tests.

SDMT evaluates information processing speed (IPS). The test was performed on a worksheet with the key at the top, where nine symbols were paired with numbers. The rest of the worksheet consisted of pseudo-randomly arranged sequence of those symbols. Initially, participants analyzed the symbol-number pairings in the key, then they dictated as many corresponding numbers as possible for 90 seconds.

BVMT is a test of immediate visual recall and learning. Participants were presented with six abstract geometric figures on the sheet of paper, arranged in three rows of two for ten seconds. Then they were required to reproduce the figures on a different sheet of paper. Points were allocated for the correct shape (one point) and location (one point) of every figure. The final result was the sum of three trials (maximum score being 36).

Immediate verbal recall and learning was tested using CVLT, where the investigator read a randomly arranged 16-word list, consisting of four semantic categories with four items in each category. Participants were required to recall as many items as possible after each of five readings. The final score was the total amount of items recalled during all trials.

For clarity, cognitive tests are hereafter referred to as baseline (1) and follow-up (2) assessments throughout the text.

10.2.3 Disability and quantitative motor measures

Physical disability was assessed using EDSS[13] scores at baseline and follow-up. Quantitative motor measures - ambulation and lower extremity function - were evaluated using T25FWT[14]. This test records the mean time needed to safely walk 25 feet during two trials.

Manual dexterity was evaluated using NHPT[15]. Testing board has a hollow containing nine pegs on one side, and nine holes on the other side. Participants were required to rapidly arrange pegs into holes and then bring

them back to the hollow twice with each hand. The mean time of all trials was recorded. Shorter time to complete both T25FWT and NHPT meant better ambulation and manual dexterity.

For clarity, EDSS and quantitative motor performance measures are hereafter referred to as baseline (1) and follow-up (2) assessments throughout the text.

10.2.4 Laboratory testing

CSF NFL concentration was analyzed using ELISA immunoassay (NF-light®, UmanDiagnostics, Umea, Sweden; distributed by IBL International GMBH, Germany).

Serum samples were analyzed using Simoa assay (NFlight by Quanterix). For clarity, serum NFL concentrations are referred to as baseline (1) and follow-up (2) measurements throughout the text.

10.2.5 Statistical analysis

To establish adequate study power, we calculated the required number of subjects using G_Power for Windows version 3.1. Power (1-beta) was set at 0.85, the level of significance at the level of $p < 0.05$, one-way, and the effect size was set at 0.5, as expected to find medium effect sizes (f). The Mann-Whitney test required a minimum of 122 participants.

Data are presented as mean ± SD or median [IQR], as appropriate. Normality of distributions was assessed using the Shapiro-Wilk test. Correlations between normally distributed variables were evaluated using Pearson correlation coefficient, while Spearman's rank correlation coefficient was used for non-normally distributed variables.

Group differences of categorical variables were assessed using the chi-square test or Fisher's exact test, as appropriate. Continuous variables were compared using the Student's t-test or the Mann-Whitney U test, depending on data distribution. Longitudinal comparisons were performed using the related samples t-test for normally distributed variables and the Wilcoxon signed-rank test for non-normally distributed variables.

Z-scores were calculated for cognitive and motor test scores and NFL concentrations based on CG values (except for CSF NFL, for which control-based standardization was not available). Non-normally distributed variables were log-transformed prior to further analysis.

Linear and logistic regression analyses were performed to evaluate associations between CI (both domain-specific and overall) and NFL concentrations, quantitative motor measures, as well as clinical and demographic factors. Each regression model included sex, age and education, one disability or motor measure (EDSS, T25FWT, or NHPT) to avoid collinearity, and either CSF of serum NFL concentration. A more detailed description of the statistical analysis is provided in the relevant Results section. Statistical significance was set at $p < 0.05$.

10.3. RESULTS

10.3.1 Characteristics of our population

116 patients were screened for inclusion in this study. 1 person declined participation, 16 patients were not diagnosed with RMS or otherwise did not meet the inclusion criteria. A total of 99 patients with MS and 37 healthy controls were included in a cross-sectional study. Their demographic, clinical and laboratory characteristics are presented in Table 1.

Table 1. Baseline demographic, clinical and laboratory characteristics of study participants

Variable	MS	CG	*p*
Female, n (%)	63 (63.6%)	29 (78.4%)	0.102
Age, years	32 [19]	31.0 [10]	0.308
Education, years	16 [3]	16.0 [2]	0.135
Disability/quantitative motor measures			
EDSS	2.0 [1.5]	-	-
NHPT, s	22.9 [6.9]	18,6 [2.9]	**< 0.001**
T25FWT, s	4.1 [1.4]	3,5 [0.7]	**< 0.001**
Phenotype / topography of previous relapse			
Motor syndrome, n (%)	95 (96.0)	-	-
Spinal syndrome, n (%)	22 (22.2)	-	-
Brainstem syndrome, n (%)	21 (21.2)	-	-
Cerebellar lesions, n (%)	41 (41.4)	-	-
Brainstem lesions, n (%)	47 (47.5)	-	-
Spinal lesions, n (%)	37 (37.4)	-	-
Contrast enhancement on MRI, n (%)	31 (31.3)	-	-
Cognitive assessment			
SDMT	48.6 ± 12.2	55.6 ± 10.3	0.110

Variable	MS	CG	*p*
BVMT	27 [8]	31.0 [6]	**0.003**
CVLT	54[19]	64.0 [10]	**< 0.001**
Laboratory testing			
CSF cell count, cells/μL	5.00 [10.00]	-	-
CSF protein, g/l	0.39 [0.14]	-	-
Oligoclonal bands, n (%)	86 (86.9)	-	-
IgG/alb ratio	0.88 [0.50]	-	-
CSF NFL, ng/mL	1062.8 [2083.3]	-	-
Serum NFL, pg/mL	11.8 [13.8]	5.8 [4.3]	**< 0.001**

BVMT – the Brief Visuospatial Memory Test – Revised, CG – control group, CSF - cerebrospinal fluid, CVLT – the California Verbal Learning Test II edition, EDSS – the Expanded Disability Status Scale, IgG/alb ratio – the ratio of imunoglobulin G and albumin in the CSF and serum, MRI – magnetic resonance imaging, MS – multiple sclerosis, ng/ml – nanograms per mililiter, NFL – neurofilament light chain, pg/ml – picograms per mililiter, s – seconds, SDMT – the Symbol Digit Modalities Test, T25FWT – the Timed 25-Foot Walk test, NHPT – the Nine-Hole Peg Test

***In bold** – significant p values (<0.05).*

The groups did not differ in demographic characteristics such as age, education or sex distribution. Table 1 also includes variables previously reported to influence serum NFL levels, such as relapse phenotype, lesion topography and the presence of contrast enhancement.

There were more females in both groups (MS: 63.6%, CG: 78.4%, p = 0.102). The median EDSS was 2.0 [1.5]. The majority of patients with MS (96.0%) had experienced motor symptoms during a previous relapse; 22.2% had spinal symptoms and 21.2% had brainstem symptoms. Cerebellar lesions on MRI were found in 41.4% of cases, brainstem lesions in 47.5%, and spinal lesions in 37.5%. Active lesions with contrast enhancement were observed in approximately one-third of cases (31.3%).

CSF analysis showed that cell counts and protein concentrations were generally within normal ranges in patients with MS (cell count = 5 [10.0] cells/μL, protein = 0.39 [0.14] g/l). The mean IgG/alb ratio was elevated (0.88 [0.50]). The majority of the MS group had oligoclonal bands (86.9%). Median CSF NFL concentration was 1062.8 ng/ml, while median serum NFL1 was almost twice as high as in the CG (11.8 pg/ml vs 5.8 pg/ml, $p < 0.001$).

The CG demonstrated significantly better performance on the BVMT and CVLT compared to the MS group (31.0 vs 27.0 and 64.0 ir 54.0 points, respectively). Healthy controls also performed better on the SDMT, however, the difference was not statistically significant (55.6 vs 48.6 points). The CG also had significantly better results on quantitative motor measures.

In the MS group, age did not correlate with CSF NFL (*rho* = -0.091, *p* = 0.369) or serum NFL1 (*rho* = 0.100, *p* = 0.323). However, there was a positive association of age with all motor measures and negative association with SDMT and CVLT, indicating that older patients had slower motor and poorer cognitive performance. Baseline EDSS correlated with sNFL1 (*rho* = 0.254, *p* = 0.011), quantitative motor measures (NHPT1: *rho* = 0.359, *p* < 0.001; T25FWT1: *rho* = 0.310, *p* = 0.004) and SDMT1 (*rho* = -0.273, *p* = 0.006).

A strong positive correlation was observed between CSF and serum NFL1 (*rho* = 0.607, *p* < 0.001). Baseline serum NFL correlated with baseline NHPT performance (*rho* = 0.292, *p* = 0.004), but not T25FWT (*rho* = 0.169, *p* = 0.121) or cognitive test scores. However, a trend toward an association between higher sNFL1 and lower SDMT1 scores was observed (weak negative correlation, *rho* = -0.172, *p* = 0.091).

Quantitative motor measures moderately correlated with each other (NHPT1 and T25FWT1: *rho* = 0.583, p < 0.001). All cognitive tests showed positive intercorrelation (*rho* 0.356 – 0.499, all *p* < 0.001). In contrast, motor and cognitive tests were negatively correlated (*rho* -0.331 - -0.608, all *p* < 0.001), indicating that poorer motor performance (longer completion times) was associated with lower cognitive scores.

10.3.2 Prevalence of cognitive impairment

BICAMS scores from healthy controls were used to calculate Z-scores for the MS group. An abnormal test result was defined as a Z-score below -1.5 SD in any of the three BICAMS tests. Overall CI was defined as impairment in at least one cognitive domain. The prevalence of impairment in each specific domain and overall is presented in Table 2.

Table 2. Prevalence of cognitive impairment of study participants

Below norm	MS	CG	*p*
SDMT1, n (%)	10 (10.1)	0	0.062
BVMT1, n (%)	10 (10.1)	1 (2.7)	0.288
CVLT1, n (%)	25 (25.3)	0	**< 0.001**
Overal CI1, n (%)	33 (32.3)	1 (2.7)	**< 0.001**

BVMT – the Brief Visuospatial Memory Test – Revised, CG – control group, CI – cognitive impairment, CVLT – the California Verbal Learning Test II Edition, MS – multiple sclerosis, SDMT – the Symbol Digit Modalities Test
***In bold** – significant p values (<0.05).*

In the CG, only one participant (2.7%) had an abnormal BVMT1 score, while SDMT1 and CVLT1 scores were within normal ranges. In contrast, among patients with MS, 10 (10.1%) showed impairment on the SDMT1 and BVMT1, and 25 (25.3%) had abnormal CVLT1 scores. The MS group had a significantly higher prevalence of overall CI compared to the CG (32.3% ir 2.7%, $p < 0.001$).

Patients with MS were stratified into groups according to the results of baseline cognitive tests and overall CI. Group characteristics are presented in Table 4 of the main text. No significant differences in NFL concentrations were observed between the groups. Patients with intact IPS (SDMT[+] group) had significantly shorter completion times of NHPT and T25FWT. Similarly, the BVMT intact group (BVMT[+]) performed significantly faster on the NHPT.

10.3.3 Regression analysis of cross-sectional study

10.3.3.1 Factors influencing the results of BICAMS tests

Multiple linear regression models were used to identify variables predicting BICAMS battery scores. All models included age, sex, and education, along with one disability or quantitative motor marker (EDSS, NHPT, or T25FWT) to avoid collinearity. In addition, NFL concentrations in either CSF or serum were included as independent variables. Six models were constructed for each BICAMS test.

The statistically significant linear regression models that explained the largest proportion of variance in BICAMS scores and included NFL or motor parameters as significant predictors are shown in Table 3. All models are provided in Tables 5-7 of the main text.

These tables include the following parameters: R^2, the coefficient of determination, indicating the proportion of variance in the dependent variable explained by the model; adjusted R^2, corrected for the number of predictors; standard error of the estimate, reflecting the average deviation between observed and predicted values; residual sum of squares, representing unexplained variability; k, the number of predictors; Akaike Information Criterion (AIC), a measure of model fit; the F-statistic, indicating overall model significance; and the corresponding p value for the F-statistic. The best-fitting models were selected based on AIC and the F-statistic. In the text, unstandardized regression coefficients (B), 95% confidence intervals (95% CI) and, where appropriate, standardized coefficients are reported for significant predictors.

Table 3. Linear regression models predicting BICAMS battery test scores.

Dependent variable	Motor measure	NFL source	R^2	Adj. R^2	Std. error	Res. sum of square	k	AIC	F	*p*
SDMT1	T25FWT1	CSF	0.506	0.47	8.65	5537.69	6	410.40	15.15	<0.001
BVMT1	T25FWT1	CSF	0.241	0.19	5.68	2292.52	6	323.09	4.51	0.001
CVLT1	T25FWT1	CSF	0.253	0.20	10.45	7856.55	6	445.02	4.87	0.001

BVMT – the Brief Visuospatial Memory Test – Revised, CSF – cerebrospinal fluid, CVLT - the California Verbal Learning Test II Edition, NFL – neurofilament light chain, SDMT – the Symbol Digit Modalities Test, T25FWT – the Timed 25-Foot Walk Test

The best-fitting models for each BICAMS test included CSF NFL concentrations and T25FWT1 scores. In the SDMT1 model, independent predictors were age (B = -0.36, 95% CI: -0.56 – -0.16, $p = 0.001$), sex (B = 4.58, 95% CI: 0.52 – 8.63, $p = 0.030$) and T25FWT1 performance (B = -3.82, 95% CI: -5.66 – -1.97, $p < 0.001$). In the BVMT1 model, independent predictors were education (B = 0.966, 95% CI: 0.441 – 1.491, $p = 0.001$) and CSF NFL concentration (B = -0.000539, 95% CI: -0.00106 – -0.000018, β = -0.208, $p = 0.046$). In the CVLT1 model, independent predictors were sex (B = 8.479, 95% CI: 3.452 – 13,506, $p = 0.001$) and age (B = -0.312, 95% CI: -0.56 – -0.07, $p = 0.015$).

10.3.3.2 Factors influencing the likelihood of cognitive impairment

Logistic regression was used to identify variables associated with the likelihood of CI in patients with MS, considering each test separately and overall. For each outcome, two initial models were constructed, including demographic variables and one NFL measure. Since NFL levels in body fluids were low in absolute terms but showed a wide range in our population, NFL variables were scaled to clinically meaningful units: per 100 ng/ml for CSF NFL and per 10 pg/ml for serum NFL. This scaling allowed for more interpretable estimates of their association with cognitive outcomes.

Subsequently, additional models were constructed by including one motor or disability parameter (EDSS1, NHPT1, or T25FWT1) at a time to avoid collinearity. All models for SDMT1, BVMT1, CVLT1 impairment, and overall CI (CI1) are presented in Tables 8-11 of the main text. The tables include the following parameters: Nagelkerke R^2 - pseudo-coefficient of determination, indicating the proportion of variance explained by the model; the Hosmer-Lemeshow goodness-of-fit test (*p*-value); overall classification accuracy (percentage of correctly classified cases); AIC, a measure of model fit, and the overall model significance (*p*-value). In the text, odds ratios (OR), 95% CI, and *p*-values are reported for statistically significant independent variables.

All logistic regression models for SDMT1 impairment were statistically significant (Table 8 of the main text). In the initial SDMT1(-) model, sNFL1 showed borderline statistical significance (OR = 1.364, 95% CI: 1.029 – 2.029, $\boldsymbol{p = 0.059}$), while age was a significant predictor (OR = 1.092, 95% CI: 1.023 – 1.179, $p = 0.013$). After inclusion of motor measures, model 8 with T25FWT1 showed the greatest improvement in fit. However, serum NFL1 lost statistical significance in this model ($p = 0.397$), and T25FWT1 remained the only significant predictor (OR = 3.814, 95% CI: 1.698 – 13.118, $p = 0.006$).

For BVMT1 impairment, all models were also statistically significant (Table 9 of the main text). Education was consistently the strongest predictor across all models (OR = 0.517 – 0.602, all $p \leq 0.05$), with each additional year of education associated with a 39.8-48.3% reduction in the odds of impairment.

CSF NFL showed an independent statistically significant association with BVMT1 impairment in the initial model without motor measures (Model 1: OR = 1.037, 95% CI: 1.01 – 1.07, $p = 0.010$). This association remained significant after inclusion of EDSS1 (Model 3: OR = 1.033, $p = 0.024$) and NHPT1 (Model 5: OR = 1.03, $p = 0.045$). However, after inclusion of T25FWT1, CSF NFL lost statistical significance (Model 7: OR = 1.028, $p = 0.077$), although this model demonstrated the best overall fit (AIC = 41.56).

For CVLT1 impairment, initial models without motor measures were statistically significant (Table 10 of the main text). However, inclusion of motor measures resulted in the loss of statistical significance. Among demographic and NFL variables, only female sex was a significant predictor, associated with lower odds of CVLT1 impairment (model 1: OR = 0.249, 95% CI: 0.083 – 0.694, $p = 0.009$; model 2: OR = 0.254, 95% CI: 0.085 – 0.705, $p = 0.010$). Age, education, and NFL levels were not significant predictors.

For overall CI, all eight models were statistically significant (all $p \leq 0.014$) (Table 11 of the main text). The best-fitting model based on AIC was Model 7, which included T25FWT1 and CSF NFL concentration. This model correctly classified 71.2% of patients with MS. Models including CSF NFL concentration demonstrated better fit than those including serum NFL1 (mean AIC: 101.41 vs 103.64).

Female sex was a significant protective predictor for overall CI in all models (OR 0.210 – 0.265, $p \leq 0.016$). Age was a significant predictor in all models (OR 1.052 – 1.068, $p \leq 0.032$), except for models 7 and 8, which included T25FWT1. In the baseline models, CSF NFL was also an independent predictor of overall CI (OR 1.025, 95% CI: 1.003 – 1.050, $p = 0.031$). However, after inclusion of motor measures, CSF NFL remained significant only in models with EDSS1 and NHPT1. In the best-fitting model with T25FWT1, CSF NFL was no longer statistically significant ($p = 0.068$).

10.3.4 Prospective study

10.3.4.1 Characteristics of participants from the follow-up study

A total of 64 (64.6%) patients with MS and 14 (37.8%) healthy controls continued to participate in the prospective follow-up study. Those, who were not

followed, either declined participation in the follow-up study or did not visit Santaros clinics.

These participants did not differ from the total MS population, except for EDSS at baseline, which was 0.5 points higher in the follow-up MS group ($p = 0.003$).

Table 4 shows demographic, clinical, and laboratory characteristics of participants included in the prospective part of the study. No significant differences in demographic characteristics were observed between the MS group and the CG.

Table 4. Demographic, clinical and laboratory characteristics of participants from the follow-study

Variable	**MS (*n* = 64)**	**CG (*n* = 14)**	***p***
Female, n (%)	42 (65.62)	8 (57.14)	0.549
Age, years	33.50 [20.00]	33.00 [20.00]	0.768
Education, years	16.00 [3.50]	18.00 [5.00]	0.078
Disability/quantitative motor measures			
EDSS1	2.50 [1.50]	-	-
EDSS2	3.00 [2.00]	-	-
EDSS change, *p*	**0.002**	-	**-**
NHPT1, s	22.81 [5.65]	18.58 [1.79]	**0.001**
NHPT2, s	22.11 [5.42]	17.35 [3.34]	**0.015**
NHPT change, *p*	0.164	0.279	0.971
T25FWT1, s	4.13 [1.52]	3.47 [1.34]	**0.006**
T25FWT2, s	4.22 [1.55]	3.49 [1.23]	**0.037**
T25FWT change, *p*	0.09	0.02	0.938
Cognitive assessment			
SDMT1, mean ± SD	49.35 ± 10.96	54.64 ± 10.58	**<0.001**
SDMT2, mean ± SD	47.48 ± 10.84	58.64 ± 9.22	**0.016**
SDMT change, mean ± SD	-1.87 ± 6.35 ***p* = 0.024**	+4.00 ± 8.28 *p* = 0.069	**0.025**
BVMT1, median [IQR]	27.50 [9.00]	32.00 [5.00]	0.978
BVMT2, median [IQR]	30.00 [6.00]	30.00 [7.00]	**0.001**
BVMT change, median [IQR]	+1.00 [7.50] *p* = 0.189	-2.50 [5.50] *p* = 0.017	**<0.001**
CVLT1, mean ± SD	53.52 ± 10.38	64.14 ± 7.92	**<0.001**
CVLT2, mean ± SD	54.48 ± 10.36	67.71 ± 8.04	0.246
CVLT change, mean ± SD	+0.95 ± 8.31 *p* = 0.366	+3.57 ± 6.74 *p* = 0.069	**<0.001**
Phenotype / topography of previous relapse			
Motor symptoms	51 (79.69)	-	-

Variable	MS (*n* = 64)	CG (*n* = 14)	*p*
Spinal symptoms	14 (21.88)	-	-
Brainstem symptoms	11 (17.19)	-	-
Contrast enhancement on MRI	25 (39.06)	-	-
Disease-modifying treatment			
Platform therapies	50 (78.12)	-	-
Higher efficacy therapies	14 (21.88)	-	-
DMT change over the follow-up period	24 (48.00)	-	-
- Due to relapses	11 (45.83)	-	-
- Due to adverse events or intolerance	13 (54.17)	-	-
Laboratory evaluation			
CSF NFL, ng/mL	938.33 [1435.00]	-	-
Serum NFL1, pg/mL	11.95 [14.20]	5.40 [3.90]	**0.001**
Serum NFL2, pg/mL	7.40 [5.30] **$p < 0.001$**	5.50 [5.50] $p = 0.071$	0.768

BVMT – the Brief Visuospatial Memory Test – Revised, CG – control group, CSF - cerebrospinal fluid, CVLT - the California Verbal Learning Test II Edition, EDSS – the Expanded Disability Status Scale, IQR – interquartile range, MRI – magnetic resonance imaging, MS – multiple sclerosis, ng/ml – nanograms per mililiter, NFL – neurofilament light chain, pg/ml – picograms per mililiter, s – seconds, SD – standard deviation, SDMT – the Symbol Digit Modalities Test, T25FWT – the Timed 25-Foot Walk Test, NHPT – the Nine-Hole Peg Test
***In bold** – significant p values (<0.05).*

Over the follow-up period, the median EDSS increased significantly ($p = 0.002$). Patients with MS performed the NHPT and the T25FWT significantly slower than the CG both at baseline and at follow-up. However, the change in quantitative motor measures was not significant in both groups.

Baseline median serum NFL concentration was significantly higher in the MS group compared to controls (11.95 vs 5.40 pg/mL). Over the follow-up period, sNFL levels decreased significantly ($p < 0.001$) and reached levels comparable to the CG (7.40 vs 5.50 pg/mL, $p = 0.768$).

Following diagnosis, 50 (78.12%) patients with MS were prescribed platform therapies, while 14 (21.88%) received higher-efficacy therapies. Baseline characteristics of patients receiving platform and higher-efficacy therapies are presented in Table 13 of the main text. The only statistically significant difference between the groups was baseline NHPT scores, with the higher-efficacy group demonstrating slower performance (26.74 [5.85] s vs 22.46 [5.26] s, $p = 0.014$). Baseline T25FWT results showed a trend toward statistical significance (4.70 [1.42] s vs 3.96 [1.39] s, $p = 0.067$). Based on

these findings, subsequent regression analyses included quantitative motor measures to reduce potential confounding by indication of DMTs.

Correlation analysis (Table 17 of the main text) showed that poorer quantitative motor performance, as well as lower follow-up SDMT and BVMT scores, were associated with older age, whereas higher education was associated with better follow-up SDMT and CVLT performance. Quantitative motor measures were associated with follow-up SDMT scores, while CVLT and BVMT scores correlated only with T25FWT at both timepoints. Baseline serum NFL concentration did not correlate with follow-up cognitive or motor outcomes. In contrast, follow-up serum NFL levels demonstrated weak negative correlations with follow-up SDMT and motor measures.

10.3.4.2 The dynamics of cognitive assessment and prevalence of cognitive impairment over the follow-up period.

Table 5 presents the prevalence of overall CI and impairment in specific domains in the MS group

Table 5. Prevalence of cognitive impairment in the MS group at baseline and follow-up

Test	Baseline (*n* = 99)	Follow-up (*n* = 64)	Change	*p*
SDMT impairment, n (%)	10 (10.1)	17 (26.6)	+16.5%	**0.010**
BVMT impairment, n (%)	10 (10.1)	13 (20.3)	+10.2%	0.110
CVLT impairment, n (%)	25 (25.3)	27 (42.2)	+16.9%	**0.036**
Overall CI*, n (%)	**32 (32.3)**	**35 (54.7)**	**+22.4%**	**0.008**

BVMT – the Brief Visuospatial Memory Test – Revised, CI – cognitive impairment, CVLT - the California Verbal Learning Test II, SDMT – the Symbol Digit Modalities Test
***In bold** – significant p values (<0.05).*

Over the follow-up period, SDMT performance declined significantly in the MS group (mean change -1.87 ± 6.35, $p = 0.024$), while the CG showed a trend toward improved performance at follow-up (mean change +4.00 ± 8.28, $p = 0.069$). Consequently, SDMT results at follow-up were significantly lower in the MS group compared to the CG. At follow-up, SDMT impairment was observed in 17/64 (26.6%) patients with MS, representing a significantly higher prevalence than at baseline.

At follow-up, BVMT scores did not differ between the groups ($p = 0.978$). This finding was largely driven by a significant decrease in BVMT

performance in the CG (p = 0.017). 13/64 (20.30%) patients with MS demonstrated BVMT impairment at follow-up.

Patients with MS had lower CVLT scores than controls both at baseline and at follow-up ($p < 0.001$). Although both groups showed improved performance at follow-up, these changes were not statistically significant. At follow-up, 27/64 (42.2%) patients with MS demonstrated CVLT impairment, representing a statistically significant increase compared to baseline.

Overall CI at follow-up was observed in 35/64 (54.7%) patients with MS, which was a significant increase from baseline. Patients with and without CI did not differ in baseline or follow-up serum NFL or CSF NFL concentrations, whether analyzed by individual BICAMS tests or overall impairment.

Participation in the follow-up study did not differ between patients with MS with and without baseline CI (56.2% vs 68.7%, χ^2 = 0.966, p = 0.326), indicating that the prospectively followed cohort was representative of the baseline population (Table 6).

Table 6. Participation in the follow-up study according to baseline cognitive status

Baseline	Follow-up participation, n/N (%)	*p*
With overall CI	18/32 (56.2)	0.326*
Without overall CI	46/67 (68.7)	

** X^2 test; Fisher exact test p = 0.265; CI – cognitive impairment*

In the next stage of our analysis, changes in BICAMS scores in the MS group over the follow-up period were assessed (Table 7). Worsening was defined as a lower absolute score at follow-up compared to baseline.

Table 7. Decline of BICAMS scores over the follow-up period (n=64)

Test	Decline, *n*	Stable, *n*	Overall, *n*	Decline, %
SDMT	34	28	62	54.8
BVMT	21	39	60	35.0
CVLT	29	33	62	46.8
At least one test	54	10	64	84.4
All three tests	4	60	64	6.3

BVMT – the Brief Visuospatial Memory Test – Revised, CI – cognitive impairment, CVLT - the California Verbal Learning Test II, SDMT – the Symbol Digit Modalities Test

SDMT scores decreased in more than half of cases (54.8%), consistent with the observed decline in median SDMT scores at follow-up. In contrast, BVMT scores decreased in 35.0% of cases, while CVLT scores worsened in

46.8% of patients. Overall, at least one cognitive test worsened in 84.4% of patients, whereas all three tests worsened in 3 cases (6.3%).

Based on the presence or absence of worsening in BICAMS scores, quantitative motor measures and NFL concentrations were compared between groups (Table 20 of the main text). Serum NFL, NHPT, T25FWT were standardized to Z-scores using baseline CG data ($n = 37$). CSF NFL values were log-transformed, as Z-scores could not be calculated due to the absence of control data.

Follow-up serum NFL Z-score tended to be higher in the group with SDMT worsening, compared to those with stable SDMT performance (0.51 ± 1.26 vs 0.08 ± 1.37), $p = 0.207$), corresponding to a small-to-moderate effect size (Cohen's $d \approx 0.32$). Baseline T25FWT Z-scores were higher (indicating worse ambulation) in patients with BVMT worsening (2.87 ± 2.86), compared to those without worsening (1.35 ± 2.64, $p = 0.070$), representing a moderate effect size (Cohen's d ≈ 0.55). No significant differences in motor or laboratory measures were observed between CVLT-worsening and stable groups (all $p > 0.26$). For overall cognitive worsening (defined as worsening in at least one test), follow-up T25FWT Z-scores tended to be higher in the worsening group (2.43 ± 3.56) compared to the stable group (1.22 ± 1.02), although this difference did not reach statistical significance ($p = 0.75$).

10.3.4.3 Factors influencing the likelihood of cognitive decline over the follow-up period

To assess the prognostic value of NFL concentrations for cognitive decline, hierarchical logistic regression models were constructed for each cognitive domain and overall CI. Predictor combinations included one quantitative disability/measure (EDSS1, NHPT1, T25FWT1) and NFL concentration from either baseline serum or CSF. For each combination, five hierarchical models were built by sequentially adding groups of predictors:

- Model 1: demographic characteristics (age, sex, education);
- Model 2: + clinical/motor measure;
- Model 3: + contrast enhancement on MRI;
- Model 4: + NFL concentration (CSF – per 100 ng/ml, serum – per 10 pg/ml);
- Model 5: + DMT (platform vs higher-efficacy).

In total, 120 models were tested (4 outcomes × 6 predictor combinations × 5 hierarchical steps). Model fit was assessed using the AIC and McFadden's pseudo-coefficient of determination. The significance of predictors was eva-

luated using the likelihood ratio test, with results reported as OR and corresponding 95% CI. All models are presented in Appendices 6-9. Table 8 summarizes the models, in which NFL concentrations were statistically significant predictors or showed a trend toward significance ($p < 0.10$).

Table 8. The significance of NFL concentrations in hierarchical models

Test	Combination	Model	OR	CI 95%	*p*	AIC	Pseudo R^2
SDMT	EDSS1 + serum NFL1	4	1.56	1.01-2.39	**0.043**	77.2	0.138
		5	1.66	1.07-2.57	**0.024**	76	0.182
	NHPT1 + serum NFL1	4	1.61	1.04-2.47	**0.031**	87.2	0.13
		5	1.61	1.05-2.46	**0.03**	85.2	0.178
	T25FWT1 + serum NFL1	4	1.65	1.04-2.61	**0.034**	78.5	0.134
		5	1.66	1.05-2.61	**0.029**	76.1	0.194
BVMT	EDSS1 + CSF NFL	4	8.54	1.15-63.52	**0.036**	36.7	0.575
		5	8.05	1.05-61.9	**0.045**	38.2	0.585
	NHPT1 + CSF NFL	4	2.86	1.06-7.73	**0.038**	65.9	0.205
		5	2.76	1-7.63	*0.05*	65.3	0.246
	T25FWT1 + CSF NFL	4	2.45	0.92-6.55	*0.074*	59.1	0.218
		5	2.33	0.86-6.29	*0.095*	60.7	0.225
CVLT	EDSS1 + serum NFL1	5	0.7	0.46-1.07	*0.098*	76	0.164
	T25FWT1 + serum NFL1	4	0.7	0.46-1.07	*0.099*	76.1	0.153
		5	0.7	0.46-1.06	*0.095*	77.7	0.158

AIC – Akaike Information Criterion, BVMT – the Brief Visuospatial Memory Test – Revised, CG – control group, 95% CI – 95% confidence interval, CSF - cerebrospinal fluid, CVLT - the California Verbal Learning Test II edition, EDSS – the Expanded Disability Status Scale, NFL – neurofilament light chain, p value – coefficient of significance; pseudoR^2 – pseudo-coefficient of determination; OR – odds ratio; SDMT – the Symbol Digit Modalities Test, T25FWT – the Timed 25-Foot Walk test, NHPT – the Nine-Hole Peg Test.
***In bold** – significant p values (<0.05).*

For IPS decline, as measured by SDMT, the best-fitting model included baseline EDSS and serum NFL concentration. Hierarchical analysis demonstrated that the inclusion of baseline serum NFL significantly improved the model ($p = 0.028$), while the addition of DMT type showed a trend toward improvement ($p = 0.073$). The final model explained 18.2% of the variance in SDMT decline (pseudo $R^2 = 0.182$) (Table 9).

Table 9. Coefficients of the best model for SDMT decline

Predictor	Beta	SE	OR	95% CI	*p*
Age	-0.06	0.03	0.94	0.88–1.00	**0.043**
Female	-0.05	0.69	0.96	0.25–3.67	0.948
Education	0.05	0.12	1.06	0.83–1.35	0.662
EDSS1	0.30	0.35	1.35	0.68–2.66	0.394
Contrast enhancement on MRI	-1.66	0.80	0.19	0.04–0.91	**0.037**
Baseline serum NFL (ln, Z-score)	0.50	0.22	1.66	1.07–2.57	**0.024**
Higher efficacy treatment	-1.39	0.81	0.25	0.05–1.22	0.086

EDSS – Expanded Disability Status Scale, ln – logarithmic transformation; MRI – magnetic resonance imaging, NFL – neurofilament light chain, p – probability value (level of statistical significance); pseudo-R^2 – pseudo-coefficient of determination; OR – odds ratio; SDMT – the Symbol Digit Modalities Test, SE – standard error, 95% CI – 95% confidence interval.

In this model, baseline serum NFL was an independent predictor for SDMT decline (OR = 1.66, 95% CI: 1.07–2.57, $p = 0.024$). Each 1 SD increase in ln(sNFL1) Z-score was associated with a 66% higher likelihood of IPS decline. Other independent predictors included contrast enhancement on MRI (OR = 0.19, $p = 0.037$) (discussed in more detail in the Discussion), and age (OR = 0.94, $p = 0.043$). Higher-efficacy DMT showed a strong trend toward protective effect against SDMT decline (OR = 0.25, 95% CI: 0.05–1.22, $p = 0.086$), suggesting a 75% lower likelihood of decline, compared to platform therapies. The wide confidence interval likely reflects the small number of patients receiving higher efficacy treatment ($n = 18$ vs $n = 45$ for platform therapies).

Baseline serum NFL remained statistically significant in other models that included motor measures: models 4–5 with baseline NHPT (OR = 1.61, $p = 0.030$–0.031) and models 4–5 with baseline T25FWT (OR = 1.65-1.66, $p = 0.029$–0.034). Inclusion of higher efficacy treatment did not improve model fit.

For BVMT decline, the best-fitting model included baseline EDSS and CSF NFL concentration (Table 8). Hierarchical analysis showed that contrast enhancement on MRI and CSF NFL improved model fit. The final model (Table 10) explained 58.5% of the variance in BVMT decline (pseudo-R^2 = 0.585).

Table 10. Coefficients of the best model for BVMT decline

Predictor	Beta	SE	OR	95% CI	*p*
Age	0.16	0.09	1.17	0.99–1.39	0.074
Female	-1.86	1.36	0.16	0.01–2.24	0.171
Education	-0.88	0.42	0.42	0.18–0.95	**0.038**
EDSS1	0.17	0.73	1.18	0.28–4.97	0.820
Contrast enhancement on MRI	-6.53	2.62	0.00	0.00–0.25	**0.013**
CSF NFL (ln)	2.09	1.04	8.05	1.05–61.90	**0.045**
Higher efficacy treatment	1.08	1.51	2.95	0.15–56.26	0.472

BVMT – the Brief Visuospatial Memory Test – Revised, EDSS – the Expanded Disability Status Scale, ln – logarithmic transformation; MRI – magnetic resonance imaging, NFL – neurofilament light chain, p – probability value (level of statistical significance); pseudo-R^2 – pseudo-coefficient of determination; OR – odds ratio; SE – standard error, 95% CI – 95% confidence interval.
***In bold** – significant p values (<0.05).*

CSF NFL concentration was the stongest independent predictor of BVMT decline in the final model. Each 1 SD increase in log-transformed CSF NFL concentration was associated with eightfold increase in the likelihood of visuospatial memory decline. The wide confidence interval likely reflects the small number of patients with available CSF data. Other significant predictors were education (OR = 0.42, p = 0.038) and contrast enhancement on MRI (OR ~ 0.00, p = 0.013), both indicating an apparent protective association with BVMT decline (further discussed in the Discussion section). Higher education reduced the likelihood of decline by 58%. Age showed a trend toward increased risk of BVMT decline (OR = 1.17, p = 0.074).

CSF NFL remained significant regardless of the motor measure included in the model. The effect was observed in models 4–5 with baseline NHPT (OR = 2.76–2.86, p = 0.038–0.050) and showed a trend toward significance in models with baseline T25FWT (OR = 2.45, p = 0.074).

Neither baseline serum NFL nor CSF NFL were significant predictors of CVLT or overall cognitive decline. Hierarchical CVLT decline models showed a paradoxical protective association of higher baseline serum NFL concentration (OR = 0.70, 95% CI: 0.46–1.07, p~0.1), but this was not supported by correlation analysis (r = –0.107, p = 0.402), suggesting a statistical artefact related to model complexity and the relatively small sample size.

Correlation analysis between follow-up quantitative motor measures, serum NFL and cognitive decline showed no significant associations (Appendix 12). Serum NFL change over the follow-up period did not differ between the groups with or without cognitive decline (p = 0.864) and did not provide

additional prognostic value ($p = 0.182$, Appendix 13) and was not included in the regression analyses.

The prognostic value of follow-up serum NFL was additionally examined to assess whether treatment-modified serum NFL (potentially reflecting "true" neurodegeneration with reduced inflammatory activity) could better predict cognitive decline. Hierarchical models were repeated using follow-up serum NFL instead of baseline values. Follow-up serum NFL demonstrated a prognostic value for SDMT decline in a specific combination with baseline T25FWT (Table 11). In hierarchical analysis, both follow-up serum NFL and higher-efficacy DMT significantly increased model fit.

Table 11. Hierarchical analysis of SDMT decline with follow-up serum NFL concentration

Model	Predictors	n	AIC	Pseudo R^2	p (LRT)*
1	Age + sex + education	54	81.4	0.015	-
2	+ T25FWT1	54	82.9	0.022	0.466
3	+ contrast enhancement on MRI	54	81.9	0.062	0.084
4	+ serum NFL2	54	79.6	0.121	**0.037**
5	+ Higher efficacy DMT	54	76.6	0.187	**0.026**

AIC – Akaike Information Criterion, DMT – disease-modifying treatment, LRT – the likelihood ratio test, MRI – magnetic resonance imaging, NFL – neurofilament light chain, p value – coefficient of significance; pseudo-R^2 – pseudo-coefficient of determination; SDMT – the Symbol Digit Modalities Test, T25FWT – the Timed 25-Foot Walk test
***In bold** – significant p values (<0.05).*

In the final model, follow-up serum NFL remained a significant predictor (OR = 1.97, 95% CI: 1.02–3.79, $p = 0.042$) (Table 12). Higher-efficacy DMT showed a strong protective effect (OR = 0.17, 95% CI: 0.03–0.92, $p = 0.039$), indicating a 83% lower likelihood of SDMT decline compared with platform therapies.

Table 12. Coefficients of the best model for SDMT decline with follow-up serum NFL concentration

Predictor	Beta	SE	OR	95% CI	*p*
Age	-0.090	0.043	0.91	0.84–0.99	**0.036**
Female	-0.055	0.683	0.95	0.25–3.61	0.936
Educatiom	0.137	0.133	1.15	0.88–1.49	0.303
T25FWT1	0.306	0.186	1.36	0.94–1.95	0.099
Contrast enhancement on MRI	-0.978	0.770	0.38	0.08–1.70	0.204
Serum NFL2	0.678	0.333	1.97	1.02–3.79	**0.042**

Predictor	Beta	SE	OR	95% CI	*p*
Higher efficacy treatment	-1.761	0.854	0.17	0.03–0.92	**0.039**

EDSS – the Expanded Disability Status Scale, ln – logarithmic transformation; MRI – magnetic resonance imaging, NFL – neurofilament light chain, p – probability value (level of statistical significance); pseudo-R^2 – pseudo-coefficient of determination; OR – odds ratio; SDMT – the Symbol Digit Modalities Test, SE – standard error, 95% CI – 95% confidence interval.

This finding was not observed in models including other motor measures or cognitive domains. A post hoc analysis showed moderate effect sizes for regression models (Cohen's d = 0.50–0.65).

10.4. DISCUSSION

10.4.1 Characteristics of our sample

In this cross-sectional and prospective study, we analyzed cognitive function, quantitative motor measures and NFL concentrations in CSF and serum in patients with newly diagnosed MS and healthy controls. The cross-sectional cohort included 99 patients with MS and 37 CG participants, while 64 patients and 14 controls were followed prospectively. The MS and control groups did not differ in baseline demographic characteristics.

All patients with MS were prescribed DMTs after the diagnosis. The majority received platform medications (interferons, glatiramer acetate, teriflunomide, dimethyl fumarate, or ponesimod), while others were received higher-efficiency therapies (ocrelizumab, ofatumumab, natalizumab, or cladribine). DMT selection follows the regulations of the Ministry of Health of the Republic of Lithuania[16]. Platform medications are typically used as first-line treatment. Higher-efficacy DMTs may be prescribed after at least one clinical relapse during platform therapy, in combination with either at least one gadolinium-enhancing lesion or at least nine demyelinating lesions on MRI. However, some patients are eligible for higher-efficacy DMTs as first-line therapy if they present with two or more disabling exacerbations within one year, together with at least one contrast-enhancing lesion or an increase in T2 lesion burden on follow-up MRI. DMT initiation is generally restricted in patients with an EDSS score aboce 6.0.

In our study, the only baseline difference between the platform and higher-efficacy treatment groups was poorer baseline NHPT performance in the higher-efficacy group. The presence of contrast enhancement on MRI did

not differ between groups. The exact number of demyelinating lesion and longitudinal MRI changes were not assessed due to inconsistent reporting in clinical records, which often included only qualitative descriptions (e.g., „multiple demyelinating lesions“).

Patients with MS demonstrated slower performance on quantitative motor measures at diagnosis. However, no significant decline in motor performance was observed over the follow-up period.

10.4.2 Laboratory evaluation

It is well established that CSF NFL levels are influenced by MS disease activity, particularly acute inflammatory processes corresponding to relapses and contrast-enhancing lesions on MRI, as well as relapse phenotype. Although we did not aim to analyze factors determining NFL concentration, Table 1 includes data on disease severity, contrast enhancement, and relapse characteristics to improve the transparency of our sample.

The median CSF NFL concentration in our MS cohort was 1062.80 ng/ml, which is consistent with previously published data[4]. Although CSF was not collected in the CG, comparisons with published normative data[17] suggest that CSF NFL levels in our cohort exceeded those of healthy individuals aged approximately 30 years (median age of our CG = 31 years) and were closer to levels observed in healthy individuals aged 60-70 years. This elevation likely reflects the ongoing acute CNS inflammation and axonal injury.

The median baseline serum NFL concentration was nearly twice as high in the MS group compared to the CG (11.8 pg/ml vs 5.8 mg/ml, $p < 0.001$). This finding is consistent with previously published data[18]. A moderately strong positive correlation was observed between CSF and serum NFL levels (*rho* = 0.607, $p < 0.001$), indicating that serum NFL may serve as a reliable marker of CNS damage[18,19]. At follow-up, median serum NFL levels decreased significantly in the MS group, while remaining stable in controls. Consequently, the difference between groups was no longer significant. This reduction in serum NFL concentration is likely attributable to the effects of DMT, which has been shown to reduce or even normalize NFL levels[20,21]. Given its accessibility and minimally invasive nature, serum NFL may therefore represent a useful biomarker for monitoring treatment response.

CSF or serum NFL did not correlate with age, which is consistent with the published data[4]. One possible explanation might be that elevated NFL levels, caused by marked axonal damage, mask physiological age-related increase in NFL concentration. However, older age was related to poorer BICAMS

and quantitative motor measures performance, while higher education was related to better SDMT and BVMT performance. These findings reflect normal cognitive decline related to age and a possible protective effect of education, consistent with the hypothesis of cognitive reserve.

There was a weak baseline serum NFL correlation with baseline EDSS and NHPT, but not T25FWT. Similar findings have been previously published[9,19,22]. These results show that baseline serum NFL reflects overall axonal damage, which is well reflected by physical disability measured by quantitative motor tests or EDSS.

Lower SDMT scores were correlated with worse motor performance, which is similar to literature findings[23,24]. It can be argued that motor and cognitive function decline might appear simultaneously.

We did not find any correlations of CSF NFL and cognitive performance. Literature is inconsistent on this matter as well. One study found an association with overall CI but they used BRBN test battery[25], while another small study used Word generation list[26]. On the other hand, Virgilio *et al.*[27] and Kalatha *et al.*[28] did not find meaningful associations. It can be argued that CSF NFL levels reflect overall extent of neuronal damage but are not specific for CI.

We did not find associations of baseline serum NFL with BICAMS tests, only a trend towards significance with higher NFL and lower SDMT. Literature is not consistent on these findings either[24,29]. Therefore, baseline serum NFL might not be specific enough for baseline cognitive function, although hierarchical regression analysis showerd that this variable adds prognostic value when other factors are controlled. On the other hand, a weak negative correlation of follow-up NFL and SDMT was observed so follow serum NFL was included in further regression analyses. Since follow-up serum NFL likely reflects true extent of neurodegeneration (with inflammatory activity removed by DMT), it can be a more useful factor to measure evaluate than baseline NFL.

Unlike baseline serum NFL, follow-up serum NFL concentration showed a strong correlation with age. This is a fairly logical finding, as serum NFL2 concentrations in the MS group did not differ from those in the healthy control group. The association between serum NFL concentration and older age in healthy individuals has been well documented[4,17]. Follow-up serum NFL concentration also correlated strongly with both baseline and follow-up EDSS, NHPT, and T25FWT scores. Therefore, it can be concluded that follow-up serum NFL concentration, which decreases in the context of high-efficacy treatment, reflects the residual cumulative extent of axonal degeneration and, consequently, the accumulated level of disability.

10.4.3 Cognitive evaluation

At baseline, the MS group performed worse than the CG on all BICAMS tests, consistent with previously published data[30,31]. Interestingly, the difference in SDMT scores did not reach statistical significance, although IPS is generally considered the cognitive domain most sensitive to MS-related impairment[22,30,32].

In the Lithuanian BICAMS validation study[31], the mean SDMT score in healthy controls was approximately 15 points higher than in patients with MS, whereas in our cohort the difference was only 7 points and was not statistically significant. However, the validation study included participants with a mean disease duration of 11.7 ± 9.2 years, while our cohort consisted exclusively of newly diagnosed patients. Longer disease duration likely reflects more extensive axonal degeneration and greater brain atrophy, which may result in more pronounced IPS impairment. Therefore, relatively preserved IPS at the time of diagnosis may represent a potential "window of opportunity" for early interventions aimed at preventing or delaying impairment in this clinically important cognitive domain.

Further, we analyzed the prevalence of CI across domains assessed by the BICAMS battery. Impairment in a specific cognitive domain was defined as a Z-score below -1.5 SD relative to healthy controls. Baseline impairment rates in the MS group were 10.1% for both SDMT and BVMT, and 25.3% for CVLT, whereas only one control participant demonstrated CVLT impairment. Overall baseline CI, defined as impairment in at least one BICAMS test, was identified in 32.3% of patients with MS and was significantly more frequent than in the CG.

At follow-up, the prevalence of CI significantly increased across all cognitive domains: SDMT impairment increased by 16.5%, (from 10.1% to 26.6%), BVMT impairment – by 10.2% (from 10.1% to 20.3%), and CVLT impairment by 16.9% (from 25.3% to 42.2%). Overall CI at follow-up was identified in 54.7% (35/64) of patients, representin a significant increase compared to baseline. Participation in the follow-up study did not differ significantly between patients with and without baseline overall CI. Therefore, the observed increase in overall CI is unlikely to be explained by selection bias related to baseline cognitive status.

In the literature, the prevalence of overall CI in MS varies widely, ranging from 20 to 65%[33,34]. One meta-analysis reported a mean prevalence of 32.5%[35]; therefore, the baseline prevalence observed in our cohort (32.3%) corresponds closely to the reported average and falls within the lower end of

the published range. One possible explanation is that overall CI in our study was assessed at the time of diagnosis rather than during later stages of MS.

Nevertheless, the prevalence of overall CI across different stages of the disease remains inconsistent. Studies including patients with longer disease duration report CI prevalence rated between 27.2% and 59.5%[8,9,36], whereas studies focusing on newly diagnosed patients report prevalence ranging from 20% to 49%[26,27,34,37,38]. This overlap might may partly reflect methodological heterogeneity, including differences in cognitive testing batteries and definitions of CI.

For example, some studies define overall CI as performance below -1.5 SD[9,27,38] or below the 5th percentile[28] in at least one cognitive test, whereas others require impairment in at least two[26,36,37] or even three tests[34]. Aktas *et al.* used SDMT Z-score thresholds ranging from ≤ –0.5 to –3.0[8].

Differences in cognitive assessment methodology may also influence the reported prevalence of overall CI. Although most recent studies use the BICAMS battery[9,37,38], others combine BICAMS with additional tests such as PASAT[28,36] or COWAT[39], use partial BICAMS batteries (SDMT and BVMT) together with other assessments[8], or include only SDMT alongside supplementary tests[22]. One study used the Trail Making Test and Word List Generation test[26].

Another factor potentially influencing CI prevalence is disease-modifying treatment, which is commonly prescribed, particularly in patients with longer disease duration. Published data suggests that DMTs may at least partially improve cognitive outcomes[40]. One study excluded patients treated with natalizumab specifically to minimize the potential influence of DMT on cognitive performance[28].

Further analysis focused on cognitive decline during the follow-up period. Patients with MS were divided into groups according to whether their BICAMS test scores worsened over 12±1 months remained stable. SDMT results declined in more than half of patients, whereas BVMT and CVLT scores only worsened in fewer than half of cases. The only significant difference between patients with and without cognitive decline was a higher proportion of female participants in the group with CVLT decline. Paradoxically, previous studies have generally shown that women perform better on verbal learning tasks[31,41]. One possible explanation could be that female participants had higher baseline CVLT scores and therefore had larger margin for measurable decline over follow-up.

10.4.4 Analysis of factors affecting SDMT scores

Linear regression models identified age, education and baseline T25FWT performance as significant predictors of baseline SDMT. In the best baseline logistic regression model, serum NFL showed a trend toward statistical significance, while age remained a significant independent predictor. However, after adding motor measures to the model, serum NFL lost statistical significance, whereas T25FWT remained a significant predictor. Similarly, Aktas *et al.*[8] did not identify an association between baseline SDMT and serum NFL concentration, while Jakimovski et al. reported a significant relationship[9]. In our cohort, the lack of statistical significance may partly be explaine by the relatively small sample size; nevertheless, the observed trend justified further analysis.

Age is a well-established factor affecting IPS, which begins to decline after approximately 30 years of age and is considered one of the most age-sensitive cognitive domain[42,43]. Ambulation speed has also been reported as a strong predictor of SDMT performance[23]. However, Strober *et al.* argued that SDMT reflects aspects of MS-related disability that are not fully captured by quantitative motor measures, suggesting that the relationship between motor performance and IPS may only be moderate[44].

At follow-up, baseline serum NFL concentration was a significant independent predictor of SDMT decline: each 1 SD increase in log-transformed serum NFL Z-scores increase the risk of IPS impairment by 66%. Other significant predictors, which paradoxically a lower likelihood of information processing speed decline against IPS impairment, were contrast enhancement on MRI (discussed in greater detail in the following section) and older age. This effect is likely a statistical artifact reflecting differences in baseline cognitive performance. Older patients had significantly lower baseline SDMT scores ($r = -0.57$, $p < 0.001$), whereas patients who demonstrated decline had higher baseline SDMT scores (51.9 vs 45.6) than those who remained stable. This may indicate that cognitive decline, when defined as a decrease from baseline performance, is more readily detectable in younger patients with better initial cognitive because they have a greater “margin for decline”. In contrast, older patients with lower baseline scores may have approached a floor, limiting the possibility of demonstrating further measureable decline. These findings highlight the importance of carefully defining cognitive decline in longitudinal studies.

Higher-efficacy DMTs also reduced the likelihood of SDMT decline. Patients treated with higher-efficacy therapies had a 75% lower risk of SDMT decline compared to those receiving platform therapies.

Follow-up serum NFL concentration demonstrated significant prognostic value for SDMT decline in a specific model that included baseline ambulation performance. In this model, higher-efficacy treatment also showed an 83% lower likelihood of SDMT decline compared to platform therapies. This important finding is consistent with previously published data, which suggests that higher-efficacy DMTs preserve cognitive function not only through suppression of inflammatory activity but also by reducing or normalizing the rate of brain atrophy[45,46].

To our knowledge, only a limited number of studies have evaluated longitudinal serum NFL concentrations together with BICAMS assessments. Jakimovski et al.[9] reported associations between baseline serum NFL and both baseline and follow-up IPS impairment, whereas Chitnis *et al.*[47] and Friedova et al.[48] did not identify significant associations between baseline serum NFL and IPS decline.

On the other hand, the EXPAND clinical trial, which evaluated siponimod vs placebo in secondary progressive MS, demonstrated that baseline serum NFL concentrations were associated with poorer baseline SDMT performance and a 41% higher likelihood of clinically meaningful SDMT decline over 6 months, defined as a decrease of at least 4 points from baseline)[49]. In our cohort, the mean SDMT decline was smaller (-1.87 points) but still statistically significant.

Overall, the available evidence regarding the relationship between serum NFL and IPS decline remains inconsistent. Therefore, serum NFL alone is likely insufficient for reliable prognostication of IPS decline. However, when combined with other molecular, radiological, or clinical biomarkers, serum NFL may provide useful prognostic information regarding future IPS impairment[50].

10.4.5 Analysis of factors affecting BVMT scores

Linear regression models identified CSF NFL concentration and education as significant predictors of baseline BVMT scores. In logistic regression models for baseline BVMT impairment, CSF NFL concentration remained a significant predictor in a model without quantitative motor measures and after addition of EDSS and NHPT. However, after adding T25FWT, CSF NFL lost statistical significance. It can be argued that patients with worse ambulation experience more extensive neurodegeneration in both the spinal cord and the brain, which is reflected in the processing of visual stimuli. Since CSF NFL levels also reflect overall neurodegeneration, this finding might capture a non-

obvious multicollinearity between CSF NFL and T25FWT. Ambulation speed, as a measure of overall MS-related disability, might account for part of the variance typically attributed to CSF NFL concentration. This finding highlights the importance of cautious interpretation of complex multiple regression models.

Education was consistently the strongest predictor of baseline BVMT impairment across all models. Each additional year of education reduced the likelihood of BVMT impairment by 39.8–48.3%, consistent with the theory of cognitive reserve.

CSF NFL concentration was the strongest independent predictor of BVMT decline. Other significant predictors were education and contrast enhancement on MRI, both of which demonstrated reduced likelihood of BVMT decline (discussed in more detail in the following section). Higher education reduced the likelihood of BVMT decline by 58%. Age showed a trend toward increasing the risk of decline.

Our finding of an association between CSF NFL concentration and BVMT is unusual. Most studies have not found similar associations with either CSF or serum NFL levels[24,28]. It can be hypothesized that NFL levels reflect white matter damage more than damage to gray matter structures participating in memory processes (hippocampus, parietal lobes). Therefore, the association between CSF NFL concentration and BVMT may represent an incidental finding.

The protective effect of contrast enhancement on MRI on SDMT and BVMT decline is, at first glance, counterintuitive, as disease activity is typically associated with greater disability. However, additional analysis revealed *confounding by indication*: patients with contrast-enhancing lesions were significantly younger (31.2 vs 40.3 m.), had higher NFL concentrations, and received higher-efficacy DMTs. Hence, the apparent "protective" effect may reflect the compensatory capacity of younger patients and the effect of DMTs, rather than any protective role of active lesions. This finding highlights the importance of confounding control in the interpretation of prognostic regression models.

10.4.6 Analysis of factors affecting CVLT scores

Linear regression models identified age and sex as significant predictors of baseline CVLT scores. Initial logistic regression models for baseline CVLT impairment were statistically significanf without quantitative motor measures. However, the addition of EDSS, NHPT and T25FWT led to a loss of statistical significance. This finding demonstrates that quantitative motor measures do

not add prognostic value for CVLT impairment when combined with demographic data and NFL biomarkers. Of these parameters, female sex alone was a significant protective predictor against CVLT impairment, consistent with previously published data from our center[31] and other studies showing that women perform better on verbal memory tasks[41]. No significant predictors were identified for CVLT decline.

10.4.7 Analysis of factors for overall CI

Age and sex were significant predictors of baseline overall CI. CSF NFL was also significant in initial models and remained significant in models with EDSS and NHPT, but lost significance in the best-fitting model with T25FWT. No significant predictors were identified for overall cognitive decline. It can be argued that demographic factors are more important for overall CI than motor or laboratory measures, which may be too broad capture overall CI.

10.4.9 Limitations

One of the main limitations of our study is the relatively small sample size, particularly in the prospective part. A small sample size may reduce statistical power to detect meaningful associations, while also increasing the risk of incidental findings. A post hoc analysis for the regression analyses of the longitudinal part of the study revealed limited statistical power, which increases the likelihood of II type error (failing to detect existing effects).

Additionally, the 12-month follow-up period is relatively short for a chronic disease such as MS. It is likely that such a duration is insufficient to capture clinically meaningful cognitive decline. Although the SDMT decline observed in our study was statistically significant, the mean decline of -1.87 scores is probably not detectable or clinically relevant in daily practice.

Another limitation was inconsistent treatment in some patients over the follow-up period which complicates statistical analysis. Furthermore, the use of only two broad treatment categories may not allow for evaluation of the effects of different treatment mechanisms on the identified associations. Additionally, more detailed radiological data were not included, and anxiety and depression - both of which may affect cognitive evaluation results - were not assessed. Although patients with relevant comorbidities were excluded from the study, it would be worthwhile to acknowledge other factors theoretically affecting NFL levels, such as body mass index, renal function, smoking, and alcohol consumption.

Despite these limitations, the study provides clinically relevant evidence that serum NFL, particularly when interpreted together with cognitive and quantitative motor measures, may contribute to early risk stratification in newly diagnosed MS.

10.5. CONCLUSIONS

1. Serum NFL concentration was significantly higher in patients with MS at the time of diagnosis, compared with healthy controls.
2. Patients with MS demonstrated poorer performance on quantitative motor measures and cognitive tests at the time of diagnosis.
3. Baseline serum NFL concentration was weakly, and baseline ambulation score – strongly associated with impairment in information processing speed at diagnosis. Impairment in visual memory and learning showed a weak association with CSF NFL concentration and strong association with baseline ambulation scores.
4. Baseline serum NFL concentration was a significant predictor of information processing speed decline over a follow-up period of 12 ± 1 months.
5. Serum NFL decreased significantly during the 12 ± 1 month follow-up period. Higher serum NFL concentration at follow-up was associated with IPS decline in combination with baseline ambulation performance.
6. Older age, lower education level, and male sex were identified as risk factors for cognitive decline. Treatment with higher-efficacy therapies reduced likelihood of information processing speed decline.

6. PRACTICAL RECOMMENDATIONS

1. Cognitive assessment is recommended at the time of MS diagnosis and should be performed regularly to identify impairment across specific cognitive domains. The BICAMS battery is a valuable tool for cognitive evaluation, as it is tim- efficient and does not require extensive neuropsychological expertise. At a minimum, the SDMT should be performed as it assesses information processing speed, the cognitive domain most sensitive to and most rapidly affected by MS.
2. We recommend extending the assessment of physical disability by incorporating the T25FWT and the NHPT alongside EDSS at diagnosis and during regular follow-up evaluations. These brief and easily administered tests provide quantitative measure of motor

function and may detect clinical worsening that is not readily captured by EDSS alone.

3. Assessment of serum NFL concentration at the time of MS diagnosis may provide additional prognostic value for predicting cognitive decline. Longitudinal measurement of serum NFL may also be useful for monitoring treatment response.
4. Cognitive impairment identified at the time of MS diagnosis may serve as an important clinical factor influencing treatment decisions, including initiation of de novo higher-efficacy therapy or treatment escalation following evidence of cognitive decline.

10.7 References

1. Benedict RHB, Amato MP, DeLuca J, Geurts JJG. Cognitive impairment in multiple sclerosis: clinical management, MRI, and therapeutic avenues. *Lancet Neurol*. 2020;19(10):860-871. doi:10.1016/S1474-4422(20)30277-5
2. Langdon DW, Amato MP, Boringa J, et al. Recommendations for a brief international cognitive assessment for multiple sclerosis (BICAMS). *Mult Scler J*. 2012;18(6):891-898. doi:10.1177/1352458511431076
3. Petzold A. Neurofilament phosphoforms: surrogate markers for axonal injury, degeneration and loss. *J Neurol Sci*. 2005;233(1-2):183-198. doi:10.1016/J.JNS.2005.03.015
4. Bridel C, Van Wieringen WN, Zetterberg H, et al. Diagnostic Value of Cerebrospinal Fluid Neurofilament Light Protein in Neurology: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Neurol*. 2019;76(9):1035-1048. doi:10.1001/jamaneurol.2019.1534
5. Cai L, Huang J. Neurofilament light chain as a biological marker for multiple sclerosis: A meta-analysis study. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2018;14:2241-2254. doi:10.2147/NDT.S173280
6. Damasceno A, Dias-Carneiro RPC, Moraes AS, et al. Clinical and MRI correlates of CSF neurofilament light chain levels in relapsing and progressive MS. *Mult Scler Relat Disord*. 2019;30:149-153. doi:10.1016/j.msard.2019.02.004
7. Yuan A, Nixon RA. Neurofilament Proteins as Biomarkers to Monitor Neurological Diseases and the Efficacy of Therapies. *Front Neurosci*. 2021;15:689938. doi:10.3389/FNINS.2021.689938
8. Aktas O, Renner A, Huss A, et al. Serum neurofilament light chain: No clear relation to cognition and neuropsychiatric symptoms in stable MS. *Neurol Neuroimmunol neuroinflammation*. 2020;7(6). doi:10.1212/NXI.0000000000000885

9. Jakimovski D, Zivadinov R, Ramanthan M, et al. Serum neurofilament light chain level associations with clinical and cognitive performance in multiple sclerosis: A longitudinal retrospective 5-year study. *Mult Scler J*. Published online 2019. doi:10.1177/1352458519881428
10. Smith A. Symbol digit modalities test: Manual. Los Angeles: Western Psychological Services; 1982
11. B Benedict RHB. Brief visuospatial memory test-revised: Professional manual. Odessa, FL: Psychological Assessment Resources, Inc; 1997
12. Delis DC, Kramer JH, Kaplan E, et al. California Verbal Learning test manual, adult version. 2nd ed. San Antonio, TX: Psychological Corporation; 2000.
13. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. 1983;33(11):1444-1452. doi:10.1212/WNL.33.11.1444
14. Hauser SL, Dawson DM, Lehrich JR, et al. Intensive immunosuppression in progressive multiple sclerosis. A randomized, three-arm study of high-dose intravenous cyclophosphamide, plasma exchange, and ACTH. *N Engl J Med*. 1983;308(4):173-180. doi:10.1056/NEJM198301273080401
15. Kellor M, Frost J, Silberberg K, Iversen I, Cummings R. Hand strength and dexterity. Am J Occup Ther. Published 1971. Accessed November 30, 2024. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5551515/
16. Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2008 m. rugpjūčio 1 d. įsakymas Nr. V-729 „Dėl Išsėtinės sklerozės gydymo ligą modifikuojančiais vaistais, kompensuojamais iš Privalomojo sveikatos draudimo fondo biudžeto, skyrimo tvarkos aprašo tvirtinimo“, TAR, galiojanti suvestinė redakcija nuo 2023-11-21. https://www.e-tar.lt/portal/fr/legalAct/TAR.AEE0CDC16634/asr
17. Yilmaz A, Blennow K, Hagberg L, et al. Neurofilament light chain protein as a marker of neuronal injury: review of its use in HIV-1 infection and reference values for HIV-negative controls. *Expert Rev Mol Diagn*. 2017;17(8):761-770. doi:10.1080/14737159.2017.1341313
18. Ning L, Wang B. Neurofilament light chain in blood as a diagnostic and predictive biomarker for multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2022;17(9):e0274565. doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0274565
19. Disanto G, Barro C, Benkert P, et al. Serum Neurofilament light: A biomarker of neuronal damage in multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2017;81(6):857-870. doi:10.1002/ana.24954
20. Gunnarsson M, Malmeström C, Axelsson M, et al. Axonal damage in relapsing multiple sclerosis is markedly reduced by natalizumab. *Ann Neurol*. 2011;69(1):83-89.

doi:10.1002/ANA.22247;REQUESTEDJOURNAL:JOURNAL:15318249
21. Bar-Or A, Thanei GA, Harp C, et al. Blood neurofilament light levels predict non-relapsing progression following anti-CD20 therapy in relapsing and primary progressive multiple sclerosis: findings from the ocrelizumab randomised, double-blind phase 3 clinical trials. *eBioMedicine*. 2023;93:104662. doi:10.1016/J.EBIOM.2023.104662
22. Galetta K, Deshpande C, Healy BC, et al. Serum neurofilament levels and patient-reported outcomes in multiple sclerosis. *Ann Clin Transl Neurol*. 2021;8(3):631. doi:10.1002/acn3.51305
23. Mirmosayyeb O, Vaheb S, Mohammadi I, et al. Timed 25-foot walk test is independently associated with cognitive function in multiple sclerosis: a cross-sectional study. *Eur J Med Res*. 2025;30(1). doi:10.1186/S40001-025-02533-3
24. Polunosika E, Simren J, Akmene A, et al. Functional and Cognitive Impairment in Patients with Relapsing–Remitting Multiple Sclerosis: Cognitive Tests and Plasma Neurofilament Light Chain Levels. *Medicina (B Aires)*. 2025;61(1):70. doi:10.3390/MEDICINA61010070
25. Gaetani L, Salvadori N, Lisetti V, et al. Cerebrospinal fluid neurofilament light chain tracks cognitive impairment in multiple sclerosis. *J Neurol*. 2019;266(9):2157-2163. doi:10.1007/S00415-019-09398-7,
26. Quintana E, Coll C, Salavedra-Pont J, et al. Cognitive impairment in early stages of multiple sclerosis is associated with high cerebrospinal fluid levels of chitinase 3-like 1 and neurofilament light chain. *Eur J Neurol*. 2018;25(9):1189-1191. doi:10.1111/ene.13687
27. Virgilio E, Vecchio D, Crespi I, et al. Cerebrospinal fluid biomarkers and cognitive functions at multiple sclerosis diagnosis. *J Neurol*. 2022;269(6):3249-3257. doi:10.1007/S00415-021-10945-4/TABLES/5
28. Kalatha T, Arnaoutoglou M, Koukoulidis T, et al. Does cognitive dysfunction correlate with neurofilament light polypeptide levels in the CSF of patients with multiple sclerosis? *J Int Med Res*. 2019;47(5):2187-2198. doi:10.1177/0300060519840550
29. Sayed A, Ashmawy GA, Ramadan I, Galeel AA, Hamed M. Cognitive profile in Egyptian multiple sclerosis patients has no correlation with serum neurofilament level. *Egypt J Neurol Psychiatry Neurosurg 2024 601*. 2024;60(1):68-. doi:10.1186/s41983-024-00841-9
30. Potticary H, Langdon D. A Systematic Review and Meta-Analysis of the Brief Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS) International Validations. *J Clin Med*. 2023;12(2):703. doi:10.3390/JCM12020703
31. Giedraitienė N, Kizlaitienė R, Kaubrys G. The BICAMS Battery for

Assessment of Lithuanian-Speaking Multiple Sclerosis Patients: Relationship with Age, Education, Disease Disability, and Duration. *Med Sci Monit*. 2015;21:3853. doi:10.12659/MSM.896571
32. Chiaravalloti ND, DeLuca J. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2008;7(12):1139-1151. doi:10.1016/S1474-4422(08)70259-X
33. Peyser JM, Rao SM, LaRocca NG KE. Guidelines for neuropsychological research in multiple sclerosis. Archives of Neurology. Published 1990. Accessed January 20, 2025. https://sci-hub.se/10.1001/archneur.1990.00530010120030
34. Patti F, Amato MP, Trojano M, et al. Cognitive impairment and its relation with disease measures in mildly disabled patients with relapsing–remitting multiple sclerosis: baseline results from the Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis (COGIMUS) study. *http://dx.doi.org/101177/1352458509105544*. 2009;15(7):779-788. doi:10.1177/1352458509105544
35. Wu W, Francis H, Lucien A, Wheeler TA, Gandy M. The Prevalence of Cognitive Impairment in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Neuropsychol Rev*. 2024;35(2). doi:10.1007/S11065-024-09640-8,
36. Benedict RHB, Cookfair D, Gavett R, et al. Validity of the minimal assessment of cognitive function in multiple sclerosis (MACFIMS). *J Int Neuropsychol Soc*. 2006;12(4):549-558. doi:10.1017/S1355617706060723
37. Skorve E, Lundervold AJ, Torkildsen Ø, Myhr KM. A two-year longitudinal follow-up of cognitive performance assessed by BICAMS in newly diagnosed patients with MS. *Mult Scler Relat Disord*. 2020;46. doi:10.1016/J.MSARD.2020.102577
38. Glanz BI, Holland CM, Gauthier SA, et al. Cognitive dysfunction in patients with clinically isolated syndromes or newly diagnosed multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2007;13(8):1004-1010. doi:10.1177/1352458507077943
39. Thebault S, Reaume M, Marrie RA, et al. High or increasing serum NfL is predictive of impending multiple sclerosis relapses. *Mult Scler Relat Disord*. 2022;59. doi:10.1016/j.msard.2022.103535
40. Landmeyer NC, Bürkner PC, Wiendl H, et al. Disease-modifying treatments and cognition in relapsing-remitting multiple sclerosis: A meta-analysis. *Neurology*. 2020;94(22):E2373-E2383. doi:10.1212/WNL.0000000000009522
41. Goretti B, Niccolai C, Hakiki B, et al. The brief international cognitive assessment for multiple sclerosis (BICAMS): normative values with gender, age and education corrections in the Italian population. *BMC Neurol*. 2014;14(1):171. doi:10.1186/s12883-014-0171-6
42. Harada CN, Natelson Love MC, Triebel KL. Normal cognitive aging. *Clin Geriatr Med*. 2013;29(4):737-752. doi:10.1016/j.cger.2013.07.002

43. Salthouse T. Consequences of Age-Related Cognitive Declines. *Annu Rev Psychol*. 2011;63:201. doi:10.1146/annurev-psych-120710-100328
44. Strober L, DeLuca J, Benedict RHB, et al. Symbol Digit Modalities Test: A valid clinical trial endpoint for measuring cognition in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2018;25(13):1781. doi:10.1177/1352458518808204
45. Benedict RH, Kappos L, Miller A, et al. Cognitive effects of ocrelizumab vs interferon β-1a in relapsing multiple sclerosis: A post hoc analysis of the OPERA I/II trials. *Mult Scler Relat Disord*. 2025;95. doi:10.1016/j.msard.2025.106310
46. Kania K, Ambrosius W, Kozubski W, Kalinowska-Łyszczarz A. The impact of disease modifying therapies on cognitive functions typically impaired in multiple sclerosis patients: a clinician's review. *Front Neurol*. 2023;14:1222574. doi:10.3389/FNEUR.2023.1222574/BIBTEX
47. Chitnis T, Gonzalez C, Healy BC, et al. Neurofilament light chain serum levels correlate with 10-year MRI outcomes in multiple sclerosis. *Ann Clin Transl Neurol*. 2018;5(12):1478. doi:10.1002/ACN3.638
48. Friedova L, Motyl J, Srpova B, et al. The weak association between neurofilament levels at multiple sclerosis onset and cognitive performance after 9 years. *Mult Scler Relat Disord*. 2020;46. doi:10.1016/j.msard.2020.102534
49. Kappos L, Bar-Or A, Cree BAC, et al. Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): a double-blind, randomised, phase 3 study. *Lancet*. 2018;391(10127):1263-1273. doi:10.1016/S0140-6736(18)30475-6
50. Bittner S, Oh J, Havrdová EK, Tintoré M, Zipp F. The potential of serum neurofilament as biomarker for multiple sclerosis. *Brain*. 2021;144(10):2954-2963. doi:10.1093/BRAIN/AWAB241

Publications

1. **Taluntiene V,** Giedraitiene N, Kizlaitiene R, Vaisvilas M, Kaubrys G. Neurofilament Light Chain and Disability Measures as Predictors of Cognitive Decline in Early Multiple Sclerosis.. Med Sci Monit. 2025 Jul 25;31:e948757. doi: 10.12659/MSM.948757

2. **Taluntiene V**, Giedraitiene N, Kizlaitiene R, Vaisvilas M, Kaubrys G. Serum Neurofilament Light Chain and Disease-modifying Treatment as Predictors of Cognitive Decline in Multiple Sclerosis. Front Neurol. 2026 Feb 4;17:1743472. doi: 10.3389/fneur.2026.1743472. eCollection 2026.PMID: 41716551

3. Giedraitiene N, **Taluntiene V**, Kaubrys G. Relationship Between Cognition and Treatment Adherence to Disease-modifying Therapy in Multiple Sclerosis: a Prospective, Cross-sectional Study. Sci Rep. 2022 Jul 20;12(1):12447. doi: 10.1038/s41598-022-16790-3.PMID: 35859004

Education	
Date	2010
Qualifications	Secondary education
Educational institution	International Baccalaureate Diploma Programme, Vilnius Lyceum, Vilnius, Lithuania
Date	01/09/2010 – 20/06/2016
Qualifications	Master‘s degree in Medicine
University	Vilnius University, Faculty of Medicine
Date	2016/09/01 – 2020/06/22
Qualifications	Residency training in neurology
University	Vilnius University, Faculty of Medicine
Continuing professional development	GCP training E6 (R2), UAB „Biomapas“, certificate no. e-809, 2019-09-30 GCP training E6(R3) 25.2T, Brookwood Global, 2025-09-08 7th Baltic Conference on Multiple Sclerosis and Autoimmune Disorders, 2021. 8th Baltic Conference on Multiple Sclerosis and Autoimmune Disorders, 2022. 39th ECTRIMS congress, 2023 Early Stage Researchers Retreat, 2023 40th ECTRIMS congress, 2024
Experience in biomedical clinical trials	Sub-investigator in the clinical trial EFC17919B since January 2025 Sub-investigator in the clinical trial MS200527_0082 since September 2020

	Sub-investigator in the clinical trial EFC16033 since September 2020 Sub-investigator in the clinical trial LTS17043 since June Coordinator of the clinical trial COMB157G2399 since November 2019

TRUMPOS ŽINIOS APIE DISERTANTĘ

Išsilavinimas	
Data	2010 m.
Kvalifikacija	Vidurinis išsilavinimas, Tarptautinio bakalaureato programa
Mokymo įstaiga	Vilniaus licėjus, Vilnius, Lietuva
Data	2010-09-01–2016-06-20
Kvalifikacija	Magistro diplomas, medicina
Universitetas	Vilniaus universitetas, Medicinos fakultetas
Data	2016-09-01–2020-06-22
Kvalifikacija	Rezidentūros studijos, neurologija
Universitetas	Vilniaus universitetas, Medicinos fakultetas
Kvalifikacijos tobulinimas	Geros klinikinės praktikos pagrindų kursai E6 (R2), UAB „Biomapas“, sertifikato Nr. e-809, 2019-09-30
	Geros klinikinės praktikos mokymai E6 (R3) 25.2T, Brookwood Global, 2025-09-08
	7-oji Baltijos šalių išsėtinės sklerozės ir autoimuninių ligų konferencija, 2021 m.
	8-oji Baltijos šalių išsėtinės sklerozės ir autoimuninių ligų konferencija, 2022 m.
	39-asis ECTRIMS kongresas, 2023 m.
	Early Stage Researchers Retreat, 2023 m.
	40-asis ECTRIMS kongresas, 2024 m.
Dalyvavimo biomedicininiuose tyrimuose patirtis	Klinikinio tyrimo EFC17919B **tyrėja** (nuo 2025 m. sausio mėn.)

Klinikinio tyrimo MS200527_0082 **tyrėja** (nuo 2020-09-21)

Klinikinio tyrimo EFC16033 **tyrėja** (nuo 2020-09-21)

Klinikinio tyrimo LTS17043 **tyrėja** (nuo 2024 m. birželio mėn.)

Klinikinio tyrimo COMB157G2399 **koordinatorė** (nuo 2019-11-12)

PADĖKA

Pirmiausia norėčiau padėkoti pacientams ir savanoriams, be kurių šis tyrimas nebūtų įmanomas. Taip pat esu nepaprastai dėkinga savo moksliniam vadovui prof. dr. G. F. Kaubriui, doc. dr. R. Kizlaitienei ir doc. dr. N. Giedraitienei už pagalbą ir patarimus rengiant disertaciją, taip pat visiems Neurologijos centro darbuotojams, kurie vienaip ar kitaip padėjo atliekant tyrimą. Dėkoju recenzentams už skirtą laiką ir vertingas pastabas. Galiausiai esu be galo dėkinga vyrui, šeimai, draugams ir kolegoms, kurie palaikė mane visą doktorantūros laikotarpį.

PUBLIKACIJŲ SĄRAŠAS

1. Giedraitiene N, **Taluntiene V**, Kaubrys G. Relationship between cognition and treatment adherence to disease-modifying therapy in multiple sclerosis: A prospective, cross-sectional study. Sci Rep 2022; 12(1): 12447. DOI: 10.1038/s41598-022-16790-3.
2. **Taluntiene V,** Giedraitiene N, Kizlaitiene R, Vaisvilas M, Kaubrys G. Neurofilament light chain and disability measures as predictors of cognitive decline in early multiple sclerosis. Med Sci Monit 2025; 31: e948757. DOI: 10.12659/MSM.948757.
3. **Taluntiene V**, Giedraitiene N, Kizlaitiene R, Vaisvilas M, Kaubrys G. Serum neurofilament light chain and disease-modifying treatment as predictors of cognitive decline in multiple sclerosis. Front Neurol 2026; 17: 1743472. DOI: 10.3389/fneur.2026.1743472.

UŽRAŠAMS

UŽRAŠAMS

UŽRAŠAMS

Vilniaus universiteto leidykla
Saulėtekio al. 9, III rūmai, LT-10222 Vilnius
El. p. info@leidykla.vu.lt, www.leidykla.vu.lt
bookshop.vu.lt, journals.vu.lt
Tiražas 20 egz.