

## Kognityviniai, afektiniai ir psichoziniai sutrikimai sergant išsėtine skleroze

---

R. Kizlaitienė\*  
V. Budrys\*  
G. Kaubrys\*  
V. Danilevičiūtė\*\*

\*Vilniaus Universiteto  
Medicinos fakulteto Neurologijos  
ir neurochirurgijos klinika

\*\*Vilniaus Universiteto  
Medicinos fakulteto  
Psichiatrijos klinika

**Santrauka.** Straipsnyje apžvelgiama kognityvinių, afektinių ir psichozinių sutrikimų nustatymo ir diferencijavimo svarba sergant išsėtine skleroze (IS). Apžvelgiami depresijos, bipolinio afektinio sutrikimo, pseudobulbarinio afekto ir psichozės ypatumai sergant IS. Gilinama į pažintinių procesų sutrikimus sergant IS. Nurodoma, kad IS metu dažniausiai nukentčia išmokimas, atmintis, dėmesys, informacijos apdorojimo greitis, vizualiniai konstrukciniai gebėjimai ir aukštosios frontalinės (valdomosios, angl. *executive*) funkcijos.

Nagrinėjama IS eigos ir trukmės įtaka kognityvinių funkcijų sutrikimų (KFS) vystymosi dinamikai, akcentuojama, kad KFS gali būti vieninteliu IS pasireiškimo požymiu ir gali pasireikšti pačioje ligos pradžioje, dar kliniškai izoliuoto sindromo metu. Apžvelgiami klinikinių tyrimų duomenys, jų prieštaringumas, nurodoma, kad KFS didėja progresuojant fizinei negaliai, ilgiau sergant ir perėjus į progresuojančią ligos eigą. Apžvelgiami KFS rizikos veiksniai: vyresnis amžius, žemas intelekto koeficientas, menkesnis išsilavinimas. Atskirai apibūdinami pagrindinių KFS ypatumai sergant IS: dėmesio ir sulėtėjusio informacijos apdorojimo greičio, valdomųjų funkcijų, atminties procesų ypatumai, jų reikšmė. Įvardijama depresijos, nuovargio, vartojamų vaistų įtaka KFS. Apžvelgiami genetiniai KFS išsivystymo ir prognozės veiksniai, nagrinėjant *APOE-ε4* neigiamą įtaką KFS progresavimui, vertinamas demencijos paplitimas tarp IS pacientų. Aprašoma kognityvinių procesų dinamika. Nurodoma, kad IS ligoniai su KFS turi mažiau socialinių interesų, sunkiau susitvarko buityje, dažniau neranda darbo, neatsižvelgiant į jų fizinę negalią.

Apžvelgiami medikamentiniai ir nemedikamentiniai gydymo metodai sergant IS. Aptariama gydymo beta interferonais ir glatiramero acetatu įtaka KFS sergant IS. Apibendrinant nurodoma, jog svarbu parinkti tinkamus kognityvinių funkcijų ištyrimo metodus ir informuoti gydytojus apie KFS svarbą IS pacientui.

**Raktažodžiai:** išsėtinė sklerozė, kognityvinės funkcijos, kognityvinių funkcijų sutrikimai, neuropsichiatriiniai sutrikimai, depresija, beta interferonai, glatiramero acetatas.

Neurologijos seminarai 2008; 12(38): 189–198

---

### ĮVADAS

Daugiau nei 100 metų praėjo nuo to laiko, kai J. M. Charcot, M. Carswell ir J. Cruveilhier aprašė klinikinius ir patologinius išsėtinės sklerozės (IS) požymius. Šio mįslingo, atsikartojančio ir dažnai progresuojančio centrinės nervų sistemos (CNS) susirgimo etiopatogenezė nėra visiškai aiški. JAV šiuo metu yra nuo 250 000 iki 350 000 sergančiųjų IS. Lietuvoje, 2007 metų duomenimis, sergančiųjų IS buvo 2 621 asmuo. IS paplitimas Lietuvoje siekia 78 at-

vejus 100 tūkstančių gyventojų, taigi Lietuva priklauso didelio paplitimo zonai [1, 2].

Susergama dažniausiai jauname amžiuje. Ligos prognozė labai įvairi. Praėjus 15 metų nuo ligos pradžios, 50% pacientų jau yra reikalinga nuolatinė pagalba vaikstant [1].

IS klinikinė eiga ir simptomai, kuriais ji pasireiškia, sunkiai prognozuojami, tačiau kai kurias tendencijas įžvelgti galima. Vyresniame amžiuje prasidedanti IS dažniau yra pirminė progresuojanti, o jaunesniame amžiuje liga dažniausiai manifestuoja kaip recidyvuojanti remituojanti ir palaipsniui pereina į antrinę progresuojančią eigą. Dažniausiai liga pasireiškia regos nervų, smegenų kamieno, smegenėlių ir kaklinės nugaros smegenų dalies pažeidimo simptomais: 35% – vienos ar kelių galūnių silpnumu, 20% – regos nervo neuritu, 20% – parestezijomis, 10% – dvejinimusi, 5% – svaigimu, 5% – šlapinimosi sutrikimu.

---

#### Adresas:

Rasa Kizlaitienė  
VUL SK Neurologijos centras  
Santariškių g. 2, LT-08661 Vilnius  
El. paštas: rasa.kizlaitiene@santa.lt

Mažiau nei 5% sudaro kiti ligos debiuto simptomai. Vidutiniškai pacientai 4 balų negalią pagal Išplėstinę negalios vertinimo skalę (angl. *Expanded Disability Status Scale*, EDSS) pasiekia, kai jų amžius būna 44,3 metų, 6 balus – kai amžius būna 54,7 metų ir 7 balus – sulaukę 63,1 metų. EDSS skalė jautriausia įvertinant paciento sugebėjimą judėti. 7 balai pagal EDSS skalę nurodo, kad pacientui reikalingas invalido vežimėlis. 80% pacientų liga prasideda recidyvuojančia remituojančia eiga, paūmėjimai iš pradžių kartojasi vidutiniškai kas pusę metų, vėliau – rečiau. Psichinės sveikatos bei emocinės problemos yra ne mažiau svarbios nei fizinė negalia, tačiau jas EDSS atspindi menkai.

Klinicistai IS dažniausiai sieja tik su fizine negalia, tačiau dar 1872 m. J. M. Charcot aprašė, jog, sergant IS, dažnai nukenčia atmintis, todėl keičiasi paciento elgesys ir intelektas. D. Pratt 1951 m. pirmasis sistemingai apžvelgė IS psichiatrinių simptomų spektrą ir dažnį, taip sudarydamas prielaidas šiuolaikiniam pažintinių, dar kitaip vadinamų kognityvinių, funkcijų sutrikimų aiškinimui [3].

Prieš aptariant pačių kognityvinių funkcijų sutrikimo profilį sergant IS, straipsnio pradžioje apžvelgiami kiti neuropsichiatriniai sutrikimai, kurie turi didelę reikšmę sergant šia liga: pasireiškia anksti ir beveik pusei pacientų, dažnai yra nedarbingumo priežastis, pablogina gyvenimo kokybę ir, kas yra labai svarbu, blogina paciento sugebėjimą laikytis gydymo procedūrų ir įvertinti gydymo efektyvumą. Tokius neuropsichiatrinius sutrikimus, kaip depresija, bipolinis afektinis sutrikimas, pseudobulbarinis afektas, psichozė, būtina diagnozuoti ir diferencijuoti prieš vertinant pačias kognityvines funkcijas bei jų sutrikimus.

## DEPRESIJA

Depresijos terminas vartojamas apibūdinant įvairaus intensyvumo simptomus ar sindromus, apimančius praeinančius nuotaikos sutrikimus, adaptacijos sutrikimus, distimiją ir esant didžiajai depresijai su ar be psichozinių simptomų. Pagal 2000 m. peržiūrėtą Amerikos psichiatrų asociacijos klasifikaciją DSM-IV-TR (angl. *Diagnostic and Statistical Manual, text revised*), „organinis nuotaikos sutrikimas“ buvo pakeistas terminu „nuotaikos sutrikimas dėl bendros medicininės būklės“. Siekiant diagnozuoti didžiąją depresiją, turi būti penki ar daugiau kasdien ar beveik kasdien pasireiškiančių požymių: prasta nuotaika, sumažėjęs interesų ratas, ryškus svorio kritimas, apetito pokyčiai, insomnija ar hipersomnija, nuovargis ar kasdienė energijos stoka, dėmesio koncentracijos sutrikimai, pasikartojančios mintys apie mirtį. Simptomai turi sukelti kliniškai ryškų sielvartą ar socialinę dezadaptaciją, jie neturi būti tiesiogiai susiję su intoksikacija ar medžiagų apykaitos ligomis.

Pagal Sullivan (1995 m.), net 40% pacientų ankstyvoje IS stadijoje atitinka didžiosios depresijos diagnostinius kriterijus. Taip pat, lyginant su pacientais, patiriančiais nu-

garos skausmus, IS pacientai nurodo buvusią depresijos epizodą 51% atvejų, tuo tarpu nugaros skausmų grupėje depresijos epizodas buvęs 17% pacientų. Be to, pacientai, kurie iki IS pradžios turėjo anamnezėje depresiją, nurodo daugiau IS simptomų ir skundų. Tyrimų duomenys rodo, jog didžioji depresija tarp IS pacientų, lyginant su bendra populiacija, yra dažnesnė ir pasireiškia apie 50% IS pacientų [4]. IS atveju didžioji depresija dažniau lydima dirglumo ir nusivylimo, tuo tarpu kai depresijai, nesergant IS, labiau būdingas kaltės ir savęs nuvertinimo jausmas. Nuovargio simptomai ir nemiga klaidingai gali būti interpretuojami kaip susiję su IS, bet ne su depresija. IS pacientams premorbidinis afektinis sutrikimas nebūdingas. Tarp IS pacientų, lyginant su bendra populiacija ar sergančiaisiais kitomis neurologinėmis ligomis, suicidai yra daug dažnesni.

Beveik ketvirtadaliui pacientų stebimas nerimas, jis gali būti su ir be depresijos. Tokie pacientai turi daugiau fizinį skundų, suicidinių minčių, tarp jų dažnesni alkoholio atvejai. Sergant IS, gana dažnai diagnozuojamas generalizuotas nerimo sutrikimas, obsesiniai kompulsiniai ir panikos sutrikimai [5, 6]. Didžiosios depresijos ir į depresiją panašių sutrikimų patogenezė, sergant IS, neaiški. Tirdami šeimas, Joffe ir kiti nerado dažnesnės depresijos IS pacientų pirmos eilės giminėms, tuo tarpu Patten ir kiti visi nurodo šeiminių ryšių esant didžiajai depresijai [7].

Vertinant neurovizualinius magnetinio rezonanso tomografijos (MRT) tyrimus, nustatytas ryšys tarp didžiosios depresijos ir frontotemporalinės patologijos (hiperintensinių ir hipointensinių židinių ir atrofijos). Tačiau pokyčiai, nustatomi galvos smegenyse, depresiją gali paaiškinti tik iki 50% atvejų. Funkciniai smegenų vizualizacijos tyrimai rodo limbinės smegenų srities ir temporalinių skilčių įtaką palaikant normalią nuotaiką (eutimiją) IS pacientams. Manoma, jog imuniniai sutrikimai, susiję su pagumburio – hipofizės – antinksčių ašimi, gali būti predisponuojančiais rizikos veiksniais didžiajai depresijai išsivystyti. JAV Nacionalinės išsėtinės sklerozės draugijos (angl. *National Multiple Sclerosis Society*) rekomendacijoje nurodoma, kad IS pacientų depresijos gydymas neturėtų būti paliktas vien tik psichiatrams. Turėtų būti sukurtas bendras algoritmas šeimos gydytojams, neurologams ir psichiatrams [5]. Gydant depresiją turėtų dalyvauti platesnis specialistų ratas, kadangi du trečdaliai pacientų su didžiąja depresija, gydomų neurologijos klinikose, gydymo nuo depresijos negauna, ir tik vienas trečdalis pacientų, gydomų nuo depresijos, gauna gydymą teisinga vaistų doze [8].

Klinikiniais tyrimais įrodytas selektyvių serotonino reabsorbcijos inhibitorių (SSRI) ir triciklių antidepresantų efektyvumas, gydant depresiją sergantiems IS pacientams. Taip pat nurodoma, jog šešiolikos savaičių trukmės kognityvinės elgesio terapijos kursas efektyvumu prilygsta 50 mg sertralino gydant vidutinio sunkumo ar sunkią depresiją pacientams su IS. Taip pat ypač sunkiai depresijai naudinga individuali ar grupinė psichoterapija, sunkiais atvejais kombinuojant su gydymu vaistais. Įrodyta, kad tiems, kuriems gydymas antidepresantais ne-

veiksmingas, litis gali padidinti gydymo efektyvumą. Refrakteriniais atvejais gali būti naudinga elektroimpulsinė terapija, tačiau ji iki 20% gali išprovokuoti IS paūmėjimą. Nėra pakankamai įrodyta, kuris iš SSRI vaistų efektyvesnis, tačiau pastebėta, kad fluoksetinas ne tik tinka gydyti depresiją, bet ir sumažina nuovargį. Neretai skirti palaikomąjį gydymą SSRI trukdo seksualinė disfunkcija, kadangi dėl pačios IS daugiau nei 50% pacientų vystosi seksualiniai sutrikimai. Bupropionas, selektyvus noradrenalino ir dopamino reabsorbcijos inhibitorius, gali būti vartojamas kaip papildomas preparatas SSRI sukeltai seksualinei disfunkcijai gydyti. Kadangi antidepresantas mirtazapinas, selektyviai blokuojantis noradrenerginius ir serotoninino 5HT<sub>1</sub> receptorius, tausoja seksualinę funkciją, todėl galėtų būti skiriamas IS ligoniams. Depresija turi įtakos IS pacientų mirštamumui. Laiku jos nenustatčius, žala pacientui gali būti didesnė, nei pačios IS sukiamas diskomfortas [9].

## IS IR BIPOLINIS AFEKTINIS SUTRIKIMAS

Manija gali pasireikšti esant daugeliui somatinių susirgimų arba kaip reakcija į taikomą gydymą. Tokiais atvejais ji traktuojama kaip „antrinė“. Jei manijos simptomai pasireiškia kartu su depresijos simptomais, toks nuotaikos sutrikimas vertinamas kaip mišrus. IS ligoniams manija ar hipomanija nustatoma dažniau, nei jiems diagnozuojamas bipolinis afektinis sutrikimas: tipas I (nurodantis maniją) ir tipas II (nurodantis hipomaniją). Dar 1978 m. Krauthamer ir Klerman aprašė manijos atvejus, susijusius su infekcija, neoplazma, epilepsija ir metaboliniais sutrikimais. Nurodoma, kad kortikosteroidai, izoniazidas, levodopa ir bromidai gali sukelti maniją. Pirmieji manijos, susijusios su IS, klinikiniai atvejai aprašyti 1981 ir 1985 metais. Hutchinson su bendraautorais septyniems pacientams nustatė bipolinį sutrikimą, kuris pasireiškė daug metų prieš išryškėjant neurologiniams IS simptomams. Minėtas autorius nurodo, jog bipolinio sutrikimo paplitimas tarp asmenų, kuriems vėliau diagnozuota IS, yra 1,2%. Šio tyrimo duomenimis, kai kuriems ligoniams manija gali būti pirmasis IS simptomas [10].

Netiesioginiai duomenys, patvirtinantys didesnę bipolinio afektinio sutrikimo tikimybę, buvo gauti ištyrus 2720 psichikos ligomis sergančių ligonių, kurie buvo tirti dėl IS. Dešimčiai iš jų buvo nustatyta IS diagnozė. Beveik du trečdaliai pacientų, prieš diagnozuojant jiems IS, yra buvę hospitalizuoti į psichiatrijos ligonines [11]. Tyrimai, kuriuose nagrinėjamas bipolinio afektinio sutrikimo išsivystymas, sergant IS, yra pavieniai, tačiau jie atkreipia dėmesį į genetinę predispoziciją, nepageidaujamas reakcijas, susijusias su steroidais, ir regioninius galvos smegenų pakitimus, nustatomus MRT. Tyrimas, kuriame buvo analizuoti 56 IS pacientai, patvirtino genetinį ryšį tarp IS ir afektinio, vyraujant bipoliniam tipui, sutrikimo. Taip pat nurodoma, jog moterys su IS dažniau turi afektinį sutrikimą nei vyrai. Nėra visiškai aišku, ar HLA haplotipas turi

įtakos bipolinio sutrikimo dažnumui sergant IS. Gydant IS pacientus steroidais ar adrenokortikotropiniu hormonu (AKTH), beveik trečdaliui stebima lengva ar vidutinė manija. IS pacientai, kuriems gydymas steroidais sukelia maniją ar hipomaniją, dažniau turi šeiminių afektinio sutrikimo ar (ir) alkoholizmo ar premorbidinę šių sutrikimų anamnezę. Gydymas kortikosteroidais tokiems pacientams nėra kontraindikuotinas, tačiau turėtų būti skiriamas atsargiai. Ličio karbonatas yra efektyvus steroidų indukuotai manijai ir hipomanijai gydyti, o natrio valproatas yra veiksminga alternatyva pacientams, netoleruojantiems ličio.

Neurovizualinių klinikinių tyrimų, kuriuose detalios būtų nagrinėti pokyčiai smegenyse IS pacientams, kartu turintiems ir maniją, nėra. Atliekant MRT tyrimą psichoze sergantiems IS pacientams, nustatyta, kad jiems aplink temporalinius ragus randama daugiau plokštelių, nei IS pacientams, neturintiems psichozės. Autoriai daro prielaidą, kad baltosios medžiagos pažeidimai temporalinėse srityse sumažina kritinį slenkstį, kurį peržengus pasireiškia simptomai tiems pacientams, kurie jau turėjo polinkį nuotaikos sutrikimams. Hipomanijos epizodą reikėtų diferencijuoti nuo euforijos, o manija su psichotiniais simptomais turėtų būti diferencijuojama nuo neafektinės psichozės.

Euforijai, skirtingai nuo hipomanijos, būdingas padidintas afektas, tačiau nebūna motorinio hiperaktyvumo ir padidėjusio energijos antplūdžio. Euforija dažniau yra pastovi nei fluktuojanti ir gali būti laikyta natūraliu asmenybės pokyčiu. Manoma, kad euforija labiau būdinga pažengusiai IS, su ryškesniais galvos smegenų pokyčiais. Tyrimai parodė euforijos ryšį su didesne fizine negalia ir kognityviniais sutrikimais, progresuojančia ligos eiga, padidėjusia skilvelių apimtimi, frontaliniais židiniaiis MRT tyrime [12]. Reikėtų paminėti, kad frontalinė patologija, susijusi su euforijos patogenezė, elgesiui gali turėti priešingos įtakos, net lemdama apatiją. Skirtinga frontalinės patologijos įtaka afektinei simptomatikai aiškinama tuo, jog formuojant elgesį dalyvauja fronto subkortikiniai ratai, kurie išskiriami trys: 1) dorsolateralinis prefrontalinis – atsakingas už egzekutyvines, arba valdomąsias, funkcijas, 2) orbito-frontalinis – susijęs su savireguliacija ir 3) priekinio juostinio vingio ratas, atsakingas už motyvaciją. Kiekvienas jų gali būti pažeistas atskirai arba įvairiuose deriniuose, todėl ir klinikinis frontalinės patologijos pasireiškimas gali labai skirtis [13].

## PSEUDOBULBARINIS AFEKTAS

Pseudobulbariniu afektu (PBA) vadinamas patologinis juokas ir verkimas, emocinis nesulaikymas ir perdėtas emocionalumas. Jis yra aprašytas įvairių ligų, tokių kaip Alzheimerio liga, insultas, galvos smegenų augliai, šoninė amiotrofinė skleroze ir išsėtinė skleroze, atvejais. Pagrindiniai PBA tyrimai buvo atlikti dar iki 1970 m. PBA paplitimas, šių tyrimų duomenimis, svyravo nuo 6,5% iki 95%. Tai būtų galima paaiškinti pačios PBA sąvokos apibrėži-

mais. Poeck 1969 m. apibūdino šį sutrikimą, išskirdamas jį iš kitų sutrikimų, tokių kaip emocinio labilumo, euforijos, juoko ar verksmo dėl intoksikacijos alkoholiu.

Pastarųjų metų tyrimų duomenimis, įvairiai išreikštas PBA stebimas 10% IS ligonių. Nors PBA gali iš dalies persidengti su emociniu labilumu, tačiau šie terminai nėra sinonimai. PBA apibrėžiamas kaip nekontroliuojamas juokas ir (arba) verksmas be subjektyvaus liūdnumo ar linksnumo pojūčio, pasireiškiantis be jokio pastebimo stresogeninio faktoriaus. Dažniausiai PBA susijęs su ilgos trukmės IS, lėtiniu ligos progresavimu, vidutine ir sunkia negalia. Pažintinių funkcijų sutrikimai IS pacientams su PBA yra gilesni, lyginant su tais, kuriems PBA nepasireiškia. Pacientams su PBA sunkiau atlikti kognityvines užduotis, susijusias su smegenų funkciniu integralumu ir prefrontaline žieve. Nustatyta, kad pacientams su PBA dažniau randami hiperintensiniai židiniai apatinėse medialinėse frontaliųjų skilčių dalyse ir parietalinėse skiltyse, bei hipointensiniai židiniai – smegenų kamiene. Šie duomenys patvirtina prefrontalinės žievės ir kamieno reikšmę PBA patogenezėje [14, 15].

Šis sindromas sėkmingai gydomas mažomis amitriptilino (iki 75 mg) dozėmis, fluoksetinu ar levodopa (0,6–1,5 g/d.). Gydančias gali būti stebimas visiškų simptomų išnykimas [16].

## PSICHOZĖ

Tyrimų, nagrinėjančių ryšį tarp psichozės ir IS, yra nedaug, kadangi iki šiol buvo manoma, kad toks ryšys nėra dažnas. DSM-IV klasifikacijoje psichozė, sergant IS, apibrėžiama terminu „psichozė dėl bendros medicininės būklės“. Atitinkamoje Tarptautinėje ligų klasifikacijoje (angl. *International classification of Disease, ICD-10*) ji vadinama „organine haliucioze“, „organiniu katatoniniu susirgimu“ ar „organiniu haliucinaciniu (į šizofreniją panašiu) sutrikimu“. Psichotinio (tokio kaip šizofrenijos) sutrikimo paplitimas sudaro apie 1%, IS paplitimas – 0,1–0,01%, abiejų susirgimų kartu galima būtų tikėtis 0,5–1 atveju 100 tūkstančių gyventojų.

Pirmi duomenys apie IS ir psichozę, kaip „panašią į šizofreniją psichozę, susijusią su centrinės nervų sistemos (CNS) liga“, paskelbti XIX amžiuje. Nustatyta, kad JAV Masačusetto valstijos (0,07%), Manheteno valstybinės (0,05%) ir Karališkosios Queensland psichiatrijos (0,06%) ligoninių duomenys apie psichozes tarp IS pacientų yra labai panašūs, tačiau jie gali būti nepagrįstai maži ir neatspindėti tikrovės, kadangi IS pacientai hospitalizuojami į terapinio profilio ligonines, o visuomenė mažiau pastebi psichinius sutrikimus, sergant IS. Pastarųjų metų tyrimai rodo, kad psichozės išsivystymas, sergant IS, nepriklauso nuo lyties ir amžiaus, jos dažnis yra 2–3%, t. y. didesnis, nei galima tikėtis bendroje populiacijoje [17]. Kai kurių autorių duomenimis, 36% atvejų neurologiniai ir psichiatriniai simptomai pasireiškia beveik tuo pat metu. Kiti autoriai nurodo, jog net iki 61,5% IS pacientų psicho-

zė gali prasidėti iki ar po IS simptomų pasireiškimo. Nors psichozė stebima retai, tokios tendencijos leidžia daryti prielaidą, jog demielinizacija galimai turi įtakos jos pasireiškimui.

Feinstein, 1992 m. ištyręs 10 IS pacientų su psichoze, nustatė, kad dažniausi psichozės simptomai: intuicijos stoka (angl. *lack of insight*) (100%), persekiojimo idėjos (70%), nespecifiniai psichozės pasireiškimai („mažosios“ haliucinacijos – muzika, triukšmai) (60%), idėjos su seksualiniu ar fantastiniu atspalviu (30%), klausos ir regos haliucinacijos (20%). Pacientams su IS ar kita CNS liga dažniausiai pasireiškia „pozityvūs“ psichotiniai simptomai (kliesdėsiai, rečiau haliucinacijos) iš dalies išliekant emocijam atsakui. „Negatyvūs“ simptomai (apatija, skurdi kalba ir mintys) labiau būdingi šizofrenijai. Teoriškai, remiantis minėtais simptomais, galima būtų diferencijuoti IS psichozę ir šizofreniją, tačiau individualiu atveju tai gana sudėtinga. Todėl, nesant aiškios neurologinės simptomatikos arba esant išreikštiems neurologiniams simptomams, IS pacientui klaidingai gali būti diagnozuojama šizofrenija. Vidutinis amžius, kai šizofrenija sergantiems pacientams gali prasidėti psichozė, yra 23 metai, tuo tarpu psichozė IS pacientams prasideda dešimtmečiu vėliau, t. y. sulaukus 36,6 metų, ir jos ilgalaikė prognozė geresnė [17]. Organinės psichozės rizika su amžiumi didėja ir pasiekia piką 65 metų ir vyresniame amžiuje. Pastebima, kad jauniems pacientams be IS „organinė“ psichozė labai reta, o jauno amžiaus IS pacientams psichozės išsivystymo rizika yra didesnė. Kadangi, nagrinėjant genetinius etiologinius psichozės veiksnius, buvo nustatyta, kad 4% ligonių su heterogeninėmis neurologinėmis ligomis turi šeiminę šizofrenijos anamnezę, todėl genetinio faktoriaus paneigti negalima. Tiriama ir virusų įtaka [18].

Yra duomenų, jog MRT židiniai temporalinėse skiltyse dažnesni pacientams su psichotiniais IS simptomais, nei be psichotinių MS simptomų [19]. Tačiau mažas tyrimų ir tiriamųjų skaičius neleidžia vienareikšmiškai teigti, kad židinių temporalinėse skiltyse „slenkstis“ sukelia psichotinius simptomus. Esant premorbidinei genetinei, aplinkos faktorių, psichiatrinei predispozicijai, psichozės išsivystymo tikimybė labai didelė [20]. Jai gydyti mažomis dozėmis taikomi atipiniai antipsichotiniai vaistai: olanzapinas, kuetiapinas, risperidonas, ziprazidonas, tačiau įrodymais pagrįstų duomenų apie jų efektyvumą nepakanka. Nerimui kupiruoti gali būti vartojami benzodiazepinai [19].

## KOGNITYVINIAI SUTRIKIMAI SERGANT IS

Nacionalinės IS draugijos kognityvinių funkcijų tyrimo grupė (angl. *Cognitive Function Study Group of the National MS Society*) 1990 m. paskelbė IS neuropsichologinio ištyrimo rekomendacijas ir nustatė, kad kognityvinių funkcijų sutrikimas (KFS), sergant IS, pasireiškia 54–64% pacientų [21]. Vėliau buvo atlikti dar du tyrimai. Pirmajame, atliktame 1991 m., Rao su bendraautorais nustatė, jog 43% IS pacientų, lyginant su 5% sveikųjų, kognityvines

užduotis atlieka blogiau. Antrajame, atliktame McIntoch-Michaelio, buvo nustatyta, kad 46% IS pacientų blogiau atlieka kognityvinius testus, lyginant su reumatoidiniu artritu sergančių pacientų grupe, kurioje šis skaičius siekė tik 12%.

Įvairių studijų duomenimis, sergant IS, kognityvinės disfunkcijos paplitimas siekia 65% (43–72%). KFS nustomi jau ankstyvose ligos stadijose, kai fizinė negalia nedidelė ar jos dar nėra. Įprastiniais rutininiais metodais kognityvinę disfunkciją nustatyti sunku, kadangi kalba ir intelektualinės funkcijos paprastai išlieka. Yra duomenų, kad IS pacientams intelekto koeficientas (IQ) yra žemesnis, tačiau jis visgi neviršija apatinių priimtų normos ribų sveikiesiems. Tikslinga būtų surasti kitus psichometrinius parametrus, galinčius geriau apibūdinti ir paaiškinti kognityvinių funkcijų blogėjimą [22, 23]. Kognityviniai sutrikimai gali pasireikšti sergant įvairia IS forma ir bet kurioje ligos stadijoje. Nors KFS simptomai ir jų išreikštumas gali labai įvairuoti, IS metu dažniausiai nukenčia išmokimas, atmintis, dėmesys, informacijos apdorojimo greitis, vizualiniai konstrukciniai gebėjimai ir valdomosios (egzekutyvinės) funkcijos, tuo tarpu demencija ir kalbos sutrikimas nebūdingas. KFS, sergant IS, galima palyginti su požievinėmis demencijomis, kada sulėtėja informacijos apdorojimas, pasireiškia frontaliųjų skilčių simptomai ir atminties atgaminimo problemos [24].

Duomenų apie KFS natūralią eigą yra nedaug, tokio pobūdžio didelės apimties tyrimų nepakanka, o esamų duomenų vertinimas komplikuoatas dėl pacientų grupių heterogeniškumo, galimos ligos eigos ir jos trukmės įtakos. Duomenys yra prieštaringi ir aiškaus susitarimo, koks yra ryšys tarp kognityvinių funkcijų ir ligos trukmės, stadijos, eigos ir fizinės negalios, nėra. Remiantis turimais duomenimis, manoma, kad KFS didėja progresuojant fizinei negaliai, ilgiau sergant ir perėjus į progresuojančią ligos eigą [25]. KFS išsivystymo rizikos faktoriai mažai išnagrinėti, todėl nustatyti jų išsivystymo prognozę sunku. Visgi tokie faktoriai, kaip vyresnis paciento amžius, žemas intelekto koeficientas ir menkesnis išsilavinimas, yra įvardijami rizikos veiksniais. Atpažinti KFS yra svarbu, kadangi IS ligoniai su KFS turi mažiau socialinių interesų, sunkiau susitvarko buityje, dažniau neturi darbo, KFS neigiamai veikia sugebėjimą saugiai vairuoti auto-transporto priemonę [26, 27]. Tikimasi, kad pradėti didelės apimties klinikiniai tyrimai CogniMS ir CogniCis atsakys į klausimą, kaip progresuoja KFS pacientams su IS ir pacientams su kliniškai izoliuotu sindromu stebint dvejus metus [28, 29].

Tradiciskai neurologo praktikoje, apžiūrint IS pacientą, kognityvinės funkcijos netiriamos, kadangi kognityviniai testai pakankamai komplikuoti, jų taikymas reikalauja papildomo laiko ir todėl yra brangus. Siekiant diagnozuoti KFS ir stebėti juos dinamikoje, labai svarbu parinkti optimalius KFS atpažinimo ir vertinimo testus. Kadangi paciento gyvenimo kokybei KFS iš esmės yra tokie pat svarbūs kaip ir fizinė negalia, būtina kalbėti ir apie gydymą, kuris šiuos simptomus sumažintų ir (ar) sustabdytų jų progresavimą [30].

## INFORMACIJOS APDOROJIMO GREITIS IR DĖMESYS

Psichomotorinių reakcijų ir kognityvinių funkcijų sulėtėjimas yra labiausiai būdingas kognityvinis sutrikimas sergant IS. Informacijos apdorojimo greitis įprastai nustatomas atliekant skaičių keitimo simboliu testą (angl. *Digital Symbol Substitution Test*, DSST) ir (ar) greito girdimojo serijinio pridėjimo testą (angl. *Paced Auditory Serial Addition Task*, PASAT). Netiesiogiai informacijos apdorojimą galima tirti atliekant paprastus pasirinkimo reakcijos laiką atspindinčius testus, kai, kompiuterio ekrane pasirodžius simboliui, reikia nuspausti mygtuką. Nurodoma, jog, sergant IS, reakcijos laikas sulėtėja. Atliekant ilgai trunkančius ir sudėtingus testus, jų rezultatai gali būti iškreipiami dėl nuovargio, kuris IS pacientams pasireiškia net 80% atvejų. Tiriant IS pacientus su KFS, lyginant juos su neturinčiais KFS simptomų ir sveikaisiais, nurodoma, kad IS pacientams be KFS simptomų buvo nustatytas motorinis ir turėjusio įtakos nuovargio sulėtėjimas, o pacientams su KFS simptomais labiau išreikštas mąstymo sulėtėjimas [31].

Tokius duomenis patvirtina kita studija, kurioje tirta nuovargio bei depresijos įtaka informacijos apdorojimo sulėtėjimui, sergant IS [32]. Psichomotorinių reakcijų sulėtėjimas būdingas IS simptomams. Jis negali būti paaiškkinamas vien tik nuovargiu ar depresija, o neuropsichologinės disfunkcijos metaanalizė nurodo, kad testai, tiriantys informacijos apdorojimo greitį, labiausiai jautrūs išaiškinant pokyčius IS pacientams. Automatinio informacijos apdorojimo sulėtėjimas gali būti nustatomas ir KFS neturintiems pacientams. Jis galėtų vystytis ne dėl pačių pokyčių galvos smegenyse, bet dėl vizualinio komponento, kai sulėtėja impulso plitimas optiniais nervais. Dėmesio (vizualinio ir girdimojo) sutrikimas nustatomas ir motoriskai sulėtėjusiems, ir nuovargi jaučiantiems IS pacientams. Dėl dėmesio sutrikimo gali vystytis antrinis atminties sutrikimas [33].

## VALDOMOSIOS (EGZEKUTYVINĖS) FUNKCIJOS

Valdomoji, arba egzekutyvinė, sistema – tai teorinė sąvoka, arba tariama kognityvinė sistema, kuriai priskiriama funkcija kontroliuoti kitus pažinimo procesus. Panašiai galėtų būti apibūdinamas orkestras, sudarytas iš įvairių instrumentų, valdomų vieno dirigento. Valdomųjų funkcijų (VF) sąvoka apima planavimą, abstraktų mąstymą, sprendimų priėmimą, problemų sprendimą, tam tikrą elgesio inicijavimą arba susilaikymą nuo neteisingų ir sau nenaudingų veiksmų. VF glaudžiai siejamos su dėmesiu ir darbine atmintimi.

VF vertinti siūlomas Viskonsino kortų parinkimo testas (angl. *Wisconsin Card Sorting Test*, WCST), kurį 1948 m. parinko E. Bergas, o metodologiją 1981 m. pasiūlė R. Heatonas. Įrodyta, kad atliekant WCST IS pacien-

tams, maždaug trečdaliui jų galima nustatyti VF pokyčius. IS ligoniams galima taikyti ir kitus neuropsichologinius testus, tokius kaip Raveno progresuojančios matricos (angl. *Rasens Progressive matrices*, Raven PM), kategorijų testą (angl. *Category Test*, CT). VF sutrikimai atspindi frontaliųjų skilčių patologiją, pvz., neradus pakitimų WCST tikėtina, kad prefrontalinės žievės funkcija išlikusi nepažeista. Manoma, kad egzistuoja uždari anatominiai raišiai, kuriuos sudaro prefrontalinė žievė, pamato branduoliai ir gumburas, *thalamus*, paaiškinantys prieštarigus testų rezultatus. Todėl nutolę nuo prefrontalinės žievės pažeidimai gali sukelti elgesio sutrikimo sindromus ar KFS, panašius į tuos, kurie gali būti stebimi esant pakitimams prefrontalinėse zonose. Empiriniai duomenys patvirtina, kad abstraktaus mąstymo sutrikimas būdingas generalizuotai galvos smegenų disfunkcijai [33].

## ATMINTIS IR IS

Didelė IS ligonių dalis turi atminties sutrikimų, kurių dažnis, įvairių studijų duomenimis, skirtingas. Staples ir Lincoln (1979 m.) nurodė, jog atminties sutrikimai pasireiškia 60%, Rao su bendraautorais (1984 m.) nurodė, jog 21% IS pacientų turi vidutinį ir sunkų, o 43% – lengvą atminties sutrikimą, bei 36% IS pacientų aiškaus atminties sutrikimo nėra. McIntosh-Michaelio studijos duomenimis, 30% IS pacientų stebimas sunkus atminties sutrikimas, 30% – vidutinio laipsnio ir 40% IS pacientų atminties sutrikimo nėra [23]. Svarbu žinoti, kad atmintis skirstoma į eksplikitinę (deklaratyvinę) ir implicitinę (procedūrinę). Pagrindinis šių sąvokų skirtumas yra tas, kad pirmuoju atveju atmintis yra sąmoninga, t. y. reikalaujanti pastangų, o antruoju atveju, priešingai, procesai vyksta automatiškai ir jiems vykti valingų pastangų nereikia. Sergant IS, labiau tyrinėjama eksplikitinė atmintis. Ją galima išskirti į atskiras kategorijas: trumpalaikę atmintį, darbinę atmintį ir ilgalaikę atmintį.

Trumpalaikę atmintis yra ribotos apimties ir ją geriausiai galima objektyvuoti atliekant paprastą skaičių eilės testą (angl. *Digit Span forwards*, DS-f) arba atgalinį (angl. *Digit Span backwards*, DS-b) testą. Pastarasis, lyginant su paprastu DS-f testu, sergant IS, atliekamas blogiau, jo rezultatai prastesni ir nurodo trumpalaikės atminties pablogėjimą [34].

Darbinę atmintis priklauso kognityvinėms funkcijoms, kurios atsakingos už trumpalaikę informacijos išlaikymą ir veiksmus, kurie reikalingi, norint atlikti išmokimo, palyginimo ir sprendimo užduotis. Ją galima skirstyti į fonologinę (artikuliacinę), vizualinę piešimo ir centrinę valdomąją (egzekutyvinę) dalis. Abu pirmus komponentus reguliuoja centrinė valdomoji dalis. Darbinės atminties esmę sudaro kognityvinis procesas, dėl kurio integruojamos centrinės valdomosios užduotys. Taip pat ji kontroliuoja atliekamų užduočių greitį ir tikslumą apdorojant informaciją iš trumpų kalbinių pasakojimų ir vizualinių piešimo duomenų. IS pacientams nustatomi darbinės atminties pokyčiai, susiję

su centrine valdomąja sistema. Sergantieji IS blogiau atlieka uždavinius, kai užduotis dviguba, ir ypač, jei antroji užduotis parenkama vis sudėtingesnė. Kadangi, sergant IS, centrinis valdomasis procesas neužtikrina pakankamo dėmesio, reikalingo atliekant kelias daugybines užduotis tuo pat metu, darbinės atminties pokyčius IS ligoniams galima būtų nustatyti atliekant PASAT testą. Šis testas įvertina darbinę atmintį ir (arba) tuo pat metu vertina daugiau nei vieną pažintinę funkciją: trumpalaikę informacijos išsaugojimą ir jos apdorojimo greitį. Darbinę atmintį atspindi ir DS-b testas, kurio rezultatai blogėja IS pereinant į antrinę progresuojančią eigą [22, 33].

Ilgalaikę atmintis apima tai, kas išeina už trumpalaikės atminties ribų. Klinikinių tyrimų duomenimis, sergant IS, nukenčia verbalinis ir neverbalinis, kognityvinio domeno komponentas. Atminties sutrikimas būdingesnis taikant atgaminimo nei atpažinimo testus. Tai rodo, jog IS metu labiau nukenčia informacijos sugrąžinimas, bet ne kodavimas. Tokius duomenis patvirtina ir rezultatai, gauti atlikus kalbos sklandumo testą (angl. *Fluency test letter, category*, LFT, CFT), nurodantys retrogradinės atminties sutrikimą [22]. Literatūroje rašoma, jog sergant IS sutrinka procesai, susiję su atminties lavinimu. Nors IS pacientų gebėjimas išmokyti pasikartojančius dirgiklius gali įvairuoti, tikslinga būtų išskirti tris IS pacientų grupes: 1) normalaus išmokimo tempo, 2) kai pirmoji užduotis neatliekama, o tolesnis išmokimas normalus, 3) sutrikęs ir pradinis, ir tolesnis išmokimas. Tokius duomenis patvirtina ir IS pacientų tyrimai, kuriuose, lyginant su sveikaisiais, nurodoma, jog IS pacientams, siekiant, kad jie įsimintų užduotį, ją reikia daugiau kartų pakartoti. Bet jei kartą ją išmoko, tuomet uždelstas įsiminimas ar atpažinimas nesiskiria nuo sveikų kontrolinių asmenų. Pagal tai, kokia užduotis – verbalinė ar vizualinė, gali skirtis sutrikimo pobūdis. Esant verbalinei informacijai, labiau nukenčia užkodavimas, o vizualinėms užduotims – informacijos kaupimas ir išmokimas [35]. Kai kurie tyrimai IS pacientams labiau akcentuoja ne informacijos kiekio įsiminimą, bet pačius metodus, kurie taikomi įsiminti, t. y. paties paciento sugebėjimą įsimenamam objektui priskirti reikšmę. Sergant IS, atgaminimo esmę sudarantis informacijos apdorojimas lieka nepažeistas. IS pacientai atgamina mažiau elementų nei sveikieji, tačiau sąvokų, kurias jie įsimena, reikšmė yra svarbesnė.

Kiek kitokie rezultatai gauti tyrime, parodančiame, kad IS ligoniams yra būdingas semantinės atminties sutrikimas ir tai pablogina konceptualių sąvokų supratimą. 60–63% IS pacientų randami pakitimai atliekant autobiografinės atminties testavimą, kai vertinami vaikystės, jaunystės ir esami įvykiai. Tiriant pacientus su vidutine negalia, nustatyta, jog jie blogiau atgamina einamuosius įvykius (tuo galėtų būti kiek panašūs į sergančiuosius Alzheimerio liga), tuo tarpu, kai mažesnę negalią turintys IS ligoniai artimuosius įvykius prisimena gerai. Taigi, būtų netikslu prognozuoti, jog, sergant IS ir ligai progresuojant, artimoji atmintis išliks nepažeista. Galima būtų tikėtis, kad personalinė semantinė atmintis galėtų pablogėti, o asmeninė epizodinė liks nepablogėjusi [33, 36].

Darant prielaidą, kad ilgalaikės atminties pablogėjimas galėtų vystytis dėl darbinės atminties sutrikimo, svarbu įvardinti trumpalaikės, darbinės ir ilgalaikės atminties ryšius. Tačiau atliktų studijų duomenys nevienareikšmiai: vieni autoriai teigia, kad darbinės atminties sutrikimas turi įtakos ilgalaikės atminties pablogėjimui, o kiti, teigdami, kad kiekvienam atminties procesui egzistuoja nepriklausomi neuroniniai mechanizmai, tą paneigia [37].

Nustatyta, kad implicitinė, arba procedūrinė automatinė, nereikalaujanti jokių pastangų, atmintis IS pacientams išlieka tokia pati kaip ir sveikųjų. Pačių IS pacientų sugebėjimas įvertinti savo atmintį vadinamas **metaatmintimi**. Ji iš dalies galėtų būti priklausoma nuo prefrontalinės žievės funkcijų. Sergantieji IS nusiskundimus atmintimi ir dėmesio sutrikimu linkę pervertinti. Nurodomos galimos tokio pervertinimo priežastys: prastesnis išsilavinimas, KFS imituojanti depresija. Be to, pacientai dažnai neteisingai dėmesio ir egzekutyvinių funkcijų problemas priskiria atminties sutrikimui. Nusiskundimai kognityvinių funkcijų sutrikimais rečiau stebimi tiems IS pacientams, kurių pažinimas arba dar nepažeistas, arba jau smarkiai nukentėjęs.

Vizualinė konstrukcinė atmintis įvertinama atliekant užduotis, atspindinčias vizualinę orientaciją, veidų atpažinimo testus, linijų orientavimo ir išskyrimo iš esamų formų testus. Vizualinės konstrukcinės atminties sutrikimas IS pacientams gali pasireikšti neatsižvelgiant į pažeistą regos aštrumą ar neurologinę negalią [33].

## KALBA

Nors IS ligoniams afazija nebūdinga, tačiau nedidelė dalis (9%) ligonių kalbos testus atlieka blogai. 1976 m. Betono ir Hamslerio pasiūlytas COWAT testas, įvardijant sąvokas iš trijų pirmųjų raidžių (angl. *FAS*) ir tam tikras kategorijas per fiksuotą 1 minutę, įvardija ne tik kalbos funkciją, bet taip pat ir dėmesį bei žodinę atmintį. Kadangi, sergant IS, šis testas atliekamas daug blogiau, jį rekomenduojama taikyti ir jis įeina į trumpą kartotinių neuropsichologinių testų rinkinį (angl. *Brief repeatable battery-neuropsychological*, BRB-N).

## KITI IS VEIKSNIAI, TURINTYS ĮTAKOS PAŽINTINIAMS PROCESAMS

**Depresija.** Kai kurie duomenys rodo, kad pati depresija neturi įtakos kognityviniams procesams: ryškius KFS turintys pacientai gali būti normalios nuotaikos. Tačiau, kitų teigimu, depresija sulėtina informacijos apdorojimą ir (ar) pažeidžia darbinę atmintį, gali turėti įtakos kognityvinei apimčiai, dėl ko nukentčia atminties talpos reikalaujančios užduotys. Sunkaus laipsnio depresija ryškiai neigiamai veikia kognityvines funkcijas ir sukelia psichomotorinių su-

lėtėjimą. Tiesioginių studijų, įrodančių, kad, gydant IS depresiją, pagerėtų kognityvinės funkcijos, nėra, tačiau galvos smegenų traumą patyrusiems ir turintiems depresiją pacientams, ją gydant antidepresantais, pagerėja dėmesys, informacijos apdorojimo greitis ir egzekutyvinės funkcijos [33, 38].

**Vaistai.** Nustatyta, kad psichotropiniai vaistai gali turėti įtakos kognityvinėms funkcijoms. Ištyrus 92 IS pacientus, paaiškėjo, kad trečdalis jų vartojo trankviliantus, 7% – antidepresantus ar neuroleptikus ir 2% – morfiną. 21% IS sergančiųjų vartojo vaistus, neturinčius sedatyvino poveikio, ir tik vienas trečdalis ligonių vaistų nevartojo. Tačiau duomenų, nurodančių, kad sedatyviniai (raminamieji, migdomieji) vaistai veiktų kognityvinius testus, negauta.

**Fizinė negalia, IS trukmė ir eiga.** Tyrimų duomenys, iliustruojantys fizinės negalios įtaką pažintinėms funkcijoms, yra priešaringi. Kai kurie tyrimai rodo, jog EDSS neturi įtakos KFS, nepablogina ir verbalinių funkcijų. Epidemiologinis tyrimas, kuriame buvo nagrinėtas KFS dažnis ir tų sutrikimų pobūdis, nurodė silpną, bet patikimą koreliaciją su fizine negalia [22]. IS ligoniai, turintys ryškesnius KFS, yra vyresnio amžiaus, galimai ilgiau serga ir turi antrinę progresuojančią ligos eigą. Demografiniai ir klinikiniai veiksniai, nulemiantys KFS, tyrime neįvardinti [33]. IS trukmės įtaka KFS išsivystymui lieka kontraversiška, kadangi, esant tai pačiai ligos trukmei, skirtingiems pacientams gali būti nevienodas ligos aktyvumas (paūmėjimų skaičius, MRT aktyvumas), o pati IS gali įvairuoti nuo gerybinės iki greitai progresuojančios. KFS dažnesni sergant antrine progresuojančia, nei pirmine progresuojančia IS (53% vs 7%). Palyginus recidyvuojančią remituojančią, antrinę progresuojančią ir pirminę progresuojančią IS, nustatyti ryškesni verbalinės atminties sutrikimai pacientams su antrine progresuojančia ir pirmine progresuojančia, nei su recidyvuojančia remituojančia IS, ryškiausi antrinės progresuojančios eigos IS grupėje. Antrinės progresuojančios eigos grupėje daugiausia židinių ir MRT tyrime, tačiau MRT vaizdai nė su vienu testu nė vienoje pacientų grupėje patikimai nekoreliavo. Kadangi paskutiniais metais klinikinė tyrimų, kuriuose nagrinėjama MRT pakitimų įtaka KFS, duomenų daugėja, juos būtų tikslinga apžvelgti atskirai. Gerybinės eigos IS atveju net iki 45% pacientų nustatomi KFS, 54% nustatoma depresija ir 49% – nuovargis [39].

**Genetika.** Ištyrus tris alelius ( $\epsilon 2$ ,  $\epsilon 3$ ,  $\epsilon 4$ ), įrodyta, kad *APOE- $\epsilon 4$* , kuris turi įtakos Alzheimerio ligos išsivystymui, sunkių galvos traumų baigčiai, IS patogenezėje taip pat turi neigiamą įtaką. Nurodoma, kad pacientams, turintiems *APOE- $\epsilon 4$* , ligos eiga sunkesnė (ypač moterims), ryškiau progresuoja negalia, dažniau kartojasi recidyvai, vizualizuojami MRT tyrimu. Tačiau atliktų (Oliveri 1999 m. ir Savettieri 2004 m.) studijų rezultatai, įvertinantys šio alelio įtaką kognityvinėms funkcijoms, yra priešaringi, turintys metodologinių ir testų interpretavimo trūkumų. Neseniai baigtame J. Shi tyrime nurodoma, kad, sergant IS, *APOE- $\epsilon 4$*  alelis turi žalingą įtaką pažinimui, ypač žodi-

Lentelė. Ligos eiga modifikuojančio gydymo įtakos kognityvinėms funkcijoms, sergant IS, klinikinių tyrimų rezultatai [pagal 30].

LMG	Pacientų grupė	Pacientų skaičius	Tyrimo struktūra	Tyrimo trukmė	Esminės išvados
INF beta-1a 30 mkg × 1 k./sav. į raum.	RR IS	166	III fazės randomizuotas placebo kontrolės, prospektyvinis tyrimas, pogrupių analizė	2 metai	Ryškus teigiamas efektas informacijos apdorojimui, išmokimui ir atminčiai, taikant IFN beta-1a į raumenis.
IFN beta-1b 50 ar 250 mkg kas II d. po oda	Recidyvuojanti IS	30	III fazės randomizuotas placebo kontrolės, retrospektyvinis tyrimas, pogrupių analizė	4 metai	Ryškus KF pagerėjimas 2–4 metus taikant didelių dozių IFN beta-1b.
IFN beta-1b 250 mkg kas II d. po oda	Recidyvuojanti IS	16	Atviras prospektyvinis	1 metai	Teigiamas IFN beta-1b efektas KF, neatsižvelgiant į klinikinius ligos parametrus.
IFN beta-1b 250 mkg kas II d. po oda	RR IS	46	Atviras ilgalaikis	1 metai	Teigiamas efektas ar stabilios KF taikant IFN beta-1b gydymą; kai kurių testų blogėjimas kontrolinėje grupėje.
IFN beta-1a 22 arba 44 mkg × 3 k./sav. po oda	RR IS (EDSS 4,0)	459	Prospektyvinis, stebėjimo kohorto tyrimas	3 metai	Nauda kognityvinėms funkcijoms taikant IFN beta-1a, galimai priklauso nuo dozės.
GA 20 mg × 1 k./d. po oda	RR IS (EDSS < 5,0)	248	III fazės randomizuotas, placebo kontroliuojamas tyrimas	2 metai	Kognityvinių testų reikšmės pagerėjo nuo pradinio 1 ir 2 metų lygio, nesiskyrė nuo placebo ir GA, išmokimo efektas galimai paaiškina nustatomus ilgalaikius pokyčius.
GA 20 mg × 1 k./d. po oda	RR IS (EDSS < 5,0)		Prospektyvinis, atviros fazės tęstinis tyrimas	10 metų	Nenustatyti reikšmingi atminties ar semantinio atgaminimo testų pokyčių rezultatai; dėmesio blogėjimas. Pirmų 2 metų testų rezultatai prognozuoja KF po 10 metų.

KF – kognityvinės funkcijos; RR IS – recidyvuojančios-remituojančios eigos išsėtinė sklerozė; IFN – interferonas, GA – glatiramero acetatas, EDSS – angl. *Expanded Disability Status Scale*.

niam išmokimui ir atminčiai. Prieš pasirenkant agresyvesnę IS gydymą, KFS nustatymas ankstyvose IS stadijose pacientams su genetinė *APOE-ε4* predispozicija gali būti ypač svarbus, tačiau klinikinėje praktikoje *APOE* tyrimas nerekomenduojamas [40].

**Demencija.** Prospektyvinio tyrimo, kuriame buvo tirtas 291 IS pacientas, rezultatai parodė, kad 22% IS pacientų išsivysto demencija, atitinkanti DSM-IV kriterijus. Anksčiau buvo skelbta, jog demencija išsivysto didesnei – 40% – IS pacientų daliai, tačiau šiuo tyrimu tai buvo paneigta ir praktikoje ši išvada labai reikšminga [33].

## MEDIKAMENTINIS IR NEMEDIKAMENTINIS KOGNITYVINIŲ SUTRIKIMŲ GYDYMAS

Simptominių gydymo priemonių, tokių kaip kognityvinė elgesio terapija, psichoterapija ir darbo terapija, tikslas yra optimizuoti kognityvinę paciento elgseną. Jas taikant, galima sumažinti kasdienę kognityvinę negalią [24, 41]. Greitinių, komorbidinių, būklių (nuovargio ir depresijos) gydymas taip pat gali pagerinti pažintines funkcijas. Acetilcholinesterazės inhibitorius (donepezilis), kuris dažniau-

siai vartojamas Alzheimerio ligai gydyti, gali pagerinti dėl IS išsivysčiusį KFS [42].

Tik paskutiniais metais pradeda nagrinėti, ar patvirtintas imunomoduliuojantis išsėtinės sklerozės gydymas galėtų apsaugoti nuo KFS išsivystymo ir ar galėtų sulėtinti kognityvinių funkcijų blogėjimą. Nuo 1990 metų, kai IS gydyti pradėtas taikyti imunomoduliuojantis gydymas beta interferonais (IFN beta-1a ir INF beta-1b) ir glatiramero acetatu, klinikinė IS eiga labai pagerėjo (sumažėjo paūmėjimų ir sulėtėjo ligos progresavimas), o vertinant MRT tyrimą sumažėjo T1 ir T2 režimuose vizualizuojamų židinių. Kadangi imunomoduliuojantis gydymas sumažina uždegiminį procesą, naujų židinių smegenyse susidarymą ir progresuojančią smegenų atrofiją, jis galėtų turėti teigiamos įtakos ir kognityvinėms funkcijoms sergant IS [41].

Lentelėje pateikiami atliktų klinikinių tyrimų, įrodančių imunomoduliuojančio gydymo efektyvumą, rezultatai. Kadangi KFS gali pasireikšti kartu su kliniškai izoliuotu sindromu (angl. *clinically isolated syndrom*, CIS) ir gali būti vieninteliu ligos simptomu, todėl kognityvinių sutrikimų prevencija labai svarbi. Klinikinių tyrimų BENEFIT (*Betaferon in Early Newly Emerging MS For Initial Treatment*) rezultatai teigia, kad ankstyvas IFN beta-1b gydy-

mas pacientams su CIS gali apsaugoti ne tik nuo fizinio, bet ir nuo kognityvinio blogėjimo [43]. Progresuojančios IS tyrimai nurodo, kad, skiriant mitoksantroną antrine progresuojančiai IS gydyti, stebimas ne tik negalios, EDSS, bet ir KFS mažėjimas.

## IŠVADA

Kognityvinių funkcijų sutrikimai, sergant IS, yra dažni ir gali pasireikšti pačioje ligos pradžioje. Jie neigiamai veikia kasdienę gyvenimo kokybę. Ir nors duomenų apie KFS, sergant IS, daugėja, praktinis kognityvinis paciento ištyrimas taikomas retai, kadangi kognityvinių funkcijų testavimo būdai nepakankamai paprasti ir reikalauja daug laiko. Kadangi tikimasi, kad ankstyvas IS gydymas galėtų užkirsti kelią ne tik fizinei negaliai, bet ir KFS progresuoti, klinikinis KFS įvertinimas būtų tikslingas jau pačioje IS pradžioje. Esant stabiliai fizinei negaliai, bet progresuojant KFS simptomams, galima būtų manyti, jog pati liga progresuoja. Svarbu parinkti tinkamus kognityvinių funkcijų ištyrimo metodus ir informuoti gydytojus apie KFS svarbą IS pacientui [30].

Gauta:  
2008 11 18

Priimta spaudai:  
2008 12 11

## Literatūra

- Noseworthy JH, Lucchinetti C, et al. Multiple sclerosis. *The New England Journal of Medicine* 2000; 343: 938–52.
- Kizlaitiene R, Budrys V, Kaubrys G, Runkauskaitė I. Prevalence of multiple sclerosis in Lithuania and the influence of immunomodulating treatment on annual hospitalization. *Multiple Sclerosis* 2008; 14: S29–S293, P147.
- Confavreux C, Compston A. The natural history of multiple sclerosis. The symptoms and signs of multiple sclerosis. In: Compston A, ed. *McAlpine's multiple sclerosis*. Churchill Livingstone 2006; 183–346.
- Arnett PA, Randolph JJ. Longitudinal course of depression symptoms in multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 2006; 77: 606–10.
- Goldman Consensus Group. The Goldman consensus statement on depression in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 2005; 11: 328–37.
- Feinstein A. Depression: prevalence, symptoms, diagnosis and clinical correlates. In: *The clinical neuropsychiatry of multiple sclerosis*. Cambridge University Press 2007; 28–45.
- Patten SB, Metz LM, Reimer MA. Biopsychosocial correlates of lifetime major depression in multiple sclerosis population. *Multiple Sclerosis* 2000; 6: 115–20.
- Mohr DC, Hart SL, et al. Treatment of depression for patients with multiple sclerosis in neurology clinics. *Multiple Sclerosis* 2006; 12: 204–8.
- Feinstein A. Depression: aetiology and treatment. In: *The clinical neuropsychiatry of multiple sclerosis*. Cambridge University Press 2007; 46–65.
- Hutchinson M, Stack J, Buckley P. Bipolar affective disorder prior to the onset of multiple sclerosis. *Acta Neurologica Scandinavica* 1993; 388–93.
- Pine DS, Douglas CJ, Charles E, Davies M, et al. Patients with multiple sclerosis presenting to psychiatric hospitals. *Journal of Clinical Psychiatry* 1995; 56: 297–306.
- Fishman I, Benedict RHB, Bakshi R, Priore R, Weinstock-Guttman B. Construct validity and frequency of euphoria sclerotica in multiple sclerosis. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences* 2004; 16: 350–6.
- Feinstein A. Multiple sclerosis, bipolar affective disorder and euphoria. In: *The clinical neuropsychiatry of multiple sclerosis*. Cambridge University Press 2007; 66–81.
- Ghaffar O, Chamelian, Feinstein A. The neuroanatomy of pseudobulbar affect. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences* 2007.
- Feinstein A. Multiple sclerosis and pseudobulbar affect. In: *The clinical neuropsychiatry of Multiple sclerosis*. Cambridge University Press 2007; 82–98.
- Panitch HS, Thisted RA, Martin CO, Damasio H. Randomized controlled trial of dextromethorphan/quinidine for pseudobulbar effect in multiple sclerosis. *Annals of Neurology* 2006; 59: 780–7.
- Patten SB, Svenson LW, Metz LM. Psychotic disorders in MS: population-based evidence of an association. *Neurology* 2005; 65: 1123–5.
- McDonald WI, Noseworthy JH. Neuropsychiatry: cognition and mood disorders. In: *Multiple sclerosis* 2003; 115–24.
- Feinstein A, Boulay G, Ron MA. Psychotic illness in multiple sclerosis. *British Journal of Psychiatry* 1992; 161: 680–5.
- Feinstein A. Multiple sclerosis and psychosis. In: *The clinical neuropsychiatry of multiple sclerosis*. Cambridge University Press 2007; 99–114.
- Peiser JM, Rao SM, Laroca NG, Kaplan E. Guidelines for neuropsychological research in multiple sclerosis. *Archives of Neurology* 1990; 47: 94–7.
- Rao SM, Leo GJ, Beernardin L, Unverzagt F. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. Frequency, patterns and prediction. *Neurology* 1991; 41: 685–91.
- McIntosh-Michaelis SA, Diamond ID, et al. The prevalence of cognitive impairment in a community survey of multiple sclerosis. *British Journal of Clinical Psychology* 1991; 30: 333–48.
- Bagert B, Camplair D. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *CNS Drugs* 2002; 16(7): 445–55.
- Lynch SG, Parmenter BA, Denney DR. The association between cognitive impairment and physical disability in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 2005; 11: 469–76.
- Amato PM, Ponzini G, Siracusa G, et al. Cognitive dysfunction in early onset of multiple sclerosis. *Archives of Neurology* 2001; 58(10): 1602–6.
- Schultheis MT, Geray E. The influence of cognitive impairment on driving performance in multiple sclerosis. *Neurology* 2001; 56(8): 1089–94.
- Fredrikson S, Wicklein E, Scherer P, Lanton DW. Cognitive performance in early multiple sclerosis: baseline data for CogniMS, a multinational longitudinal study. *Neurology* 2008; 70(Suppl.1): P04.174.
- Lanton DW, Wicklein, et al. Cognitive performance in clinically isolated syndrome suggestive of multiple sclerosis (CIS): baseline data from CogniCIS, a multinational longitudinal study. *Neurology* 2008; 70(Suppl.1): P04.168.
- Patti F. *Multiple Sclerosis* 2008; 00:1–7. <http://msj.sagepub.com>
- Kupala P, Portin R, Revonsuo A, Ruutiainen J. Attention related performance in two cognitively different subgroups of

- patients with multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 1995; 59: 77–82.
32. Denney DR, Lynch SG, Parmenter BA, Horne N. Cognitive impairment in relapsing and primary progressive multiple sclerosis: mostly a matter of speed. *Journal of the International Neuropsychological Society* 2004; 10: 948–56.
  33. Feinstein A. Cognitive impairment in multiple sclerosis. In: *The clinical neuropsychiatry of Multiple sclerosis*. Cambridge University Press 2007; 115–44.
  34. Feinstein A, Feinstein KJ, Gray T, Oconnor P. Neurobehavioral correlates of pathological crying and laughing in multiple sclerosis. *Archives of Neurology* 1997; 54: 1116–21.
  35. Demaree HA, Gaudino EA, DeLuca J, Ricker JH. Learning impairment is associated with recall ability in multiple sclerosis. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* 2000; 22: 865–73.
  36. Paul RH, Blanco CR, Hames KA, Beatty WW. Autobiographical memory in multiple sclerosis. *Journal of the International Neuropsychological society* 1997; 3: 246–51.
  37. Thornton AE, Raz N. Memory impairment in multiple sclerosis. *Neuropsychology* 1997; 11: 357–66.
  38. Demaree HA, Gaudino E, DeLuca J, Rieker JH. The relationship between depressive symptoms and cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Cognitive Neuropsychiatry* 2003; 8: 161–71.
  39. Amato MP, Zipoli V, Goretti B, et al. Benign multiple sclerosis: cognitive, psychological and social aspects in a clinical cohort. *Journal of Neurology* 2006; 253: 1054–9.
  40. Shi J, Zhao CB, Vollmer TL, Tyry TM, Kuniyoshi SM. *APOE-ε4* allele is associated with cognitive impairment in patients with multiple sclerosis. *Neurology* 2008; 70: 185–90.
  41. Amato MP, Portaccio E, Zipoli V. Are there protective treatments for cognitive decline in MS. *Journal Neurol Sci* 2006; 245: 183–6.
  42. Christodoulou C, MacAllister WS, McLinskey N, Krupp L. Treatment of cognitive impairment in multiple sclerosis: is the use of acetylcholinesterase inhibitors a viable option. *CNS drugs* 2008; 22: 87–97.

R. Kizlaitienė, V. Budrys, G. Kaubrys, V. Danilevičiūtė

## COGNITIVE, AFFECTIVE AND PSYCHOTIC DISORDERS IN MULTIPLE SCLEROSIS

### Summary

Manifestations of cognitive, affective and psychotic disorders and actuality of their differentiation in multiple sclerosis patients are described in the article. The cognitive disorders influence on the quality of live of MS patients is tremendous. Moreover, cognitive disorders negatively affect the ability of patients to adhere therapeutic protocols and to benefit from the most recent disease management advances. Depression, bipolar affective disorder, pseudobulbar affect and psychosis are pointed as not uncommon in MS. Prevalence, diagnostics and clinical correlates of such disorders are revealed. Cognitive impairment and main cognitive domains – attention and processing speed, executive functions, short term working and long term memories – affected in MS patients are discussed. Relation of cognition to other aspects of MS – physical disability, duration of illness, disease course, genetics and medications – are summarised. Natural history of cognitive changes – the onset and manifestation in clinically isolated syndromes – is mentioned. Significance of cognitive impairment in MS, its detection and management are important. The perception of cognitive assessment as costly, time-consuming, complicated and difficult to interpret leads to the situation that fails to incorporate cognitive testing into standard clinical evaluation of patients with MS. Summary of recommended therapy methods, pharmaceutical and nonpharmaceutical, are summarised suggesting that disease modifying drugs may help to preserve cognitive functions in MS patients. Continual professional education is needed to raise awareness of the importance of cognitive impairment in patients with MS.

**Keywords:** multiple sclerosis, neuropsychiatric changes, depression, cognitive impairment, cognitive functions, interferonum beta, glatiramerum acetatis.