

Kognityvinių funkcijų sutrikimai, sergant recidyvuojančia remituojančia ir antrine progresuojančia išsėtine skleroze, ir jų ryšys su MRT pakitimais

R. Kizlaitienė*

V. Budrys*

G. Kaubrys*

L. Aleknaitė**

*Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Neurologijos ir neurochirurgijos klinika; Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų Neurologijos centras

**Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų Neurologijos centras; Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas

Santrauka. *Įvadas.* Tyrimai nurodo, kad, esant skirtingoms išsėtinės sklerozės (IS) eigoms, kognityvinių funkcijų sutrikimai (KFS) ir jų išreikštumas skiriasi. Taip pat žinoma, kad KFS įtakos turi galvos smegenyse nustatomi demielinizacijos židiniai ir atrofija. Radiologiškai šiuos faktorius charakterizuoja galvos smegenų magnetinio rezonanso tomografijos (MRT) tyrime nustatomas demielinizacijos židinių T2W ir T1W režimais skaičius ir galvos smegenų lokalių atrofiją apibūdinantys tiesiniai MRT rodikliai. Nurodoma, kad KFS gali būti nustatomi jau IS pradžioje. Ilgiau sergant IS, KFS nuo fizinės negalios tiesiogiai nepriklauso, tačiau KFS išreikštumas, sergant recidyvuojančia remituojančia ir antrine progresuojančia IS, skiriasi. Todėl tyrimai, kuriais galima būtų įvertinti KFS ir jų pokyčius, turinčius įtakos MRT veiksniams, sergant skirtingomis IS eigomis, yra aktualūs. Įvertinus KF IS pradžioje, galima būtų išsamiau apibūdinti išsėtinės sklerozės išraišką. Kognityvinius tyrimus atliekant kartotiniai, tiksliau būtų įvertinta IS dinamika ir ligos progresavimas. Žinant KFS skirtumų ir radiologinių MRT parametrų RRIS ir APIS ypatumus, būtų galima tiksliau vertinti RRIS konversiją į APIS ar taikomo gydymo efektyvumą.

Darbo tikslas. Darbe siekėme palyginti recidyvuojančia remituojančia (RR) ir antrine progresuojančia (AP) IS sergančius pacientus kognityvinių funkcijų (KF) ir tiesinių MRT rodiklių atžvilgiu bei ištirti KFS ryšį su tiesiniais MRT rodikliais, židinių skaičiumi ir IS eiga.

Tyrimo medžiaga ir metodai. Tyrime dalyvavo 43 pacientai, sergantys RRIS (amžiaus vidurkis – 33,65 ± 9,24) IS, ir 45 pacientai, sergantys APIS (amžiaus vidurkis – 47,82 ± 7,72) IS. Visi pacientai tirti Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikose. Tyrimui atrinkti pacientai, kuriems IS diagnozė patvirtinta remiantis 2005 metais atnaujintais McDonaldo kriterijais, atitinkantys 2010 metų peržiūros McDonaldo kriterijus, neturintys gretutinių patalogijų, mėnesį nevartoję antidepresantų ir anksiolitikų. KF vertinti taikyti testai: skaičių eilės testai (DSF ir DSb), skaičių keitimo simboliais testas (DSST), skaičių jungimo testas (TMTA), skaičių ir raidžių jungimo testas (TMTB), penkių taškų testas (FPT), uždelsto žodžių įsiminimo testas (RAVLT), raidžių ir kategorijų sklaidumo testas (LFT), vizualinės konstrukcinės atminties testai (ROCFT), verbalinės loginės atminties ir verbalinės semantinės atminties testai (WPA). Lokaliai MRT atrofijai vertinti naudoti rodikliai: trečiojo skilvelio plotis, bikaudalinis santykis, priekinių ragų indeksas, Hukmano indeksas, frontalinės atrofijos indeksas, Evanso santykis ir didžiosios smegenų jungties indeksas.

Rezultatai. Lyginant RR ir AP grupes KF atžvilgiu, statistškai reikšmingas skirtumas (esant reikšmingumo lygmeniui 0,05) nefiksuotas tik DSF testui (4,88 ± 0,98 (RR) vs 5,20 ± 3,47 (AP); p = 0,478); lyginant grupes tiesinių MRT matmenų atžvilgiu, skirtumas nefiksuotas tik priekinių ragų indekso atžvilgiu (1,86 ± 0,23 (RR) vs 1,86 ± 0,22 (AP); p = 0,978).

Konstruojant paprastosios logistinės regresijos modelius RR ir AP grupių diskriminavimui pagal KF testus ir linijinius MRT matmenis, didžiausia prognostinė vertė gauta RAVLT testo ketvirtajai iteracijai (plotas po ROC kreive – 0,884; p < 0,001), DSST testui (plotas po ROC kreive – 0,873; p < 0,001) ir bikaudaliniam santykiui (plotas po ROC kreive – 0,864; p < 0,001).

KF rodikliai koreliavo tiek su MRT matmenimis (maksimali koreliacija fiksuota tarp DSST ir bikaudalinio santykio: r = -0,570 (p < 0,001)), tiek su židinių skaičiumi (maksimali koreliacija fiksuota su TMTA: r = 0,339 (p = 0,001)). Žingsninės tiesinės regresijos modeliuose, tiriant KF testų priklausomybę nuo židinių skaičiaus, tiesinių MRT matmenų, amžiaus ir IS formos (RR arba AP), dominuojantis nepriklausomas kintamasis buvo IS forma.

Adresas:

Rasa Kizlaitienė
VUL Santariškių klinikos
Santariškių g. 2, LT-08661 Vilnius
Tel. (8 5) 2365220
El. paštas rasa.kizlaitiene@santa.lt

Išvados. Gauti rezultatai leidžia teigti, kad RR IS ir AP IS pacientų grupės skyrėsi beveik visų KF ir MRT rodiklių atžvilgiu. Esant AP IS eigai, KFS išreikšti ryškiau, o tiesiniai MRT rodikliai atspindi didesnę galvos smegenų atrofiją, nei esant RR IS eigai. Kognityviniai testai, kuriuos taikant geriausiai diferencijuojamos RR ir AP IS eigos, yra darbinę žodinę atmintį ir išmokimo kreivę vertinantis Rey auditorinis žodžių sąrašo išmokimo testas (RAVLT) ir psichomotorinių reakcijų greitį bei dėmesį vertinantis skaičių keitimo simboliu testas (DSST). Lyginant galvos smegenų MRT T2W režimu nustatomų demielinizacijos židinių skaičių RR IS ir AP IS grupėse, abi grupės reikšmingai nesiskyrė, nors yra tendencija, kad AP IS pacientams būdingas didesnis demielinizuojančių MRT T2W ir TW1 židinių skaičius. RR ir AP IS eigų atvejais labiausiai skiriasi galvos smegenų atrofiją apibūdinantis MRT radiologinis bikaudalinio santykio rodiklis.

Raktažodžiai: išsėtinė skleroze, kognityvinių funkcijų sutrikimai, recidyvuojanti remituojanči ir antrinė progresuojanti eiga, magnetinio rezonanso tomografijos tyrimas, galvos smegenų atrofija, demielinizacijos židiniai.

Neurologijos seminarai 2011; 15(50): 266–283

ĮVADAS

Išsėtinė skleroze (IS) – lėtinė uždegiminė demielinizuojanti degeneracinė centrinės nervų sistemos (CNS) liga, dažniausiai prasidedanti jauname amžiuje recidyvuojančia remituojančia ligos eiga ir palaipsniui iki 85 % pacientų pereinanči į antrinę progresuojančią IS eigą, ilgainiui sukeliančią negrįžtamą negalią. Patomorfologiniai IS pakitimai vystosi dėl uždegimo, mielino destrukcijos ir aksonų netekimo. Remiantis ankstesnių IS tyrimų duomenimis, buvo manyta, jog iš pradžių vystosi uždegimas ir demielinizacija, o ligai progresuojant prisideda aksonų degeneracija. Šiuo metu įrodyta, jog aksonų netekimas ir atrofiniai pakitimai nustatomi jau pačioje ligos pradžioje, kartu su uždegimo ir demielinizacijos patologiniais procesais [1]. Pradedant 1990 metais, IS eigos fenotipus pradėta klasifikuoti į recidyvuojančią remituojančią (RR), antrinę progresuojančią (AP) ir pirminę progresuojančią (PP) IS eigas. Skirtingos IS eigos skiriasi ne tik paūmėjimų dažniu ar pastoviu negalios progresavimu, nurodomi ir morfohistologiniai IS eigų skirtumai. RR ar AP IS eigų metu galvos smegenų magnetinio rezonanso tomografijos (MRT) tyrime nustatoma daugiau demielinizuojančių židinių, nei PP eigos metu. PP IS metu galvos smegenų atrofija ir aksonopatija labiau difuziška, todėl gali būti nustatoma net normaliai atrodančioje baltojoje medžiagoje. Todėl recidyvuojančių ir pirminiai progresuojančių IS eigų atvejais nustatomi normaliai atrodančios baltosios medžiagos skirtumai [2, 3].

Kognityvinių funkcijų sutrikimų (KFS), sergant IS, paplitimas, įvairių klinikinių tyrimų duomenimis, svyruoja nuo 43 iki 72 %, dažniausiai nurodoma riba – 65 % [4]. Be to, KFS gali būti stebimi jau pačioje IS pradžioje, kai fizinė negalia dar yra labai nedidelė ar nepastebima, net kliniškai izoliuoto sindromo (KIS) metu. Peržengus tam tikrą subklinikinį slenkstį, išryškėja ne tik IS fiziniai simptomai, radiologiniai, būdingi IS MRT pakitimai, bet pasireiškia ir KFS požymiai. Ankstyvas KFS išsivystymas gali prognozuoti nepalankų ligos aktyvumą. KF sutrikimams remisija nebūdinga. Kognityvinių sutrikimų simptomai dažniausiai

palaipsniui progresuoja. Tai nurodo progresuojančią ligos eigą net ir tuo atveju, kai paciento fizinės negalios simptomai išlieka nepablogėję [4–7]. Nurodoma, jog ne tik fizinė negalia turi įtakos paciento gyvenimo kokybei, bet ir psichiniai sutrikimai ypač lemia tai, kad labai pablogėja kasdienės veiklos kokybė, galimybė dirbti, bendrauti, palaikyti įprastus normalius socialinius santykius ar vairuoti transporto priemonę. Dažnai KFS gyvenimo kokybę pablogina net labiau, nei fizinė negalia. Turintis KFS pacientas blogiau supranta gydymo rekomendacijas ir sunkiau laikosi gydymo režimo, pablogėja ir paties gydymo efektyvumo įvertinimas [4, 8–10].

Sergant IS, dažniausiai nukenčia dėmesys, išmokimas, informacijos apdorojimo greitis, epizodinė ir darbinė atmintis. **Atminties** sutrikimas apibūdinamas ilgalaikio saugojimo nepakankamu atgaminimu. Laisvas žodinis ir vizualinis konstrukcinis atgaminimas IS metu gali būti nesutrikęs, tačiau žodinės atminties sutrikimas, sergant IS, yra sunkesnis ir išryškėja anksčiau. Kiti atminties aspektai, tokie kaip semantinės žinios, trumpalaikė atmintis, žodžiais neišreikštas, numanomas išmokimas ir atgaminimas, IS metu dažniausiai nenukenčia. IS labai būdingas **informacijos apdorojimo greičio** sulėtėjimas. Reikšmingai prailgėja paprastos ir kompleksinės reakcijų laikas ir sulėtėja atminties skenavimo greitis. Informacijos apdorojimo greičio sulėtėjimui įtakos taip pat turi dėmesio sutrikimas ir nepakankamai gera atmintis. **Dėmesio** sutrikimas nustatomas atliekant kompleksines dėmesiui užduotis. Sumažėja gebėjimas laikyti ir apdoroti informaciją mintyse. Informacijos apdorojimo sutrikimas gali išryškėti labai ankstyvoje IS stadijoje, gali būti esminis atminties ir abstraktaus sprendimo sutrikimų komponentas. **Vykdomasis funkcijas** galima apibūdinti kaip sugebėjimą planuoti, spręsti problemas ir savikontrolę. IS metu labiausiai nukenčia egzekutyvinis, arba vykdomasis, funkcionavimas ir abstraktus mąstymas, ypač nuomonės formavimas, atsakomoji reakcija ir veiksmo planavimas [11].

KFS prastai koreliuoja su klinikiniais IS įvertinimo parametrais. Fizinė negalia, kuri objektyvizuojama taikant išsėtinės negalios vertinimo skalę (angl. *Expanded disabil-*

ity status scale, EDSS), prastai prognozuoja kognityvinę disfunkciją. KFS prastai koreliuoja ir su IS trukme, tačiau prognostiškai nurodoma, kad KFS išreikštumas progresuos labiau tais atvejais, kai IS diagnozės nustatymo metu KFS jau buvo stebimi [8, 12].

Tiksliai sunku įvardinti, kurios iš KF labiausiai nukenčia, sergant RR, AP ar PP IS, ir kurių sutrikimų išreikštumas būtų būdingas vienai ar kitai IS eigai. Prieštarigus klinikinių tyrimų rezultatus lemia tai, kad KF tyrimai sudėtingi, dažnai vertinamos ir lyginamos skirtingos kognityvinės funkcijos, taikomi nevienodi KF tyrimo būdai ar naudojami skirtingi KF testų rinkiniai. Darbinė atmintis, informacijos apdorojimo greitis, vizualiniai konstrukciniai sugebėjimai AP IS metu nukenčia labiau, nei RR IS metu. Kadangi AP IS metu labiau sutrinka specifinės darbinės atminties ir keletu sugebėjimų reikalaujančių užduočių atlikimas, manoma, kad, sergant AP IS, kognityvinis deficitas yra ryškesnis. KF sutrikimai ir nevienodas jų išreikštumas vystosi dėl tam tikros lokalizacijos baltosios galvos smegenų medžiagos, pusrutulių pažeidimo. Įvairių IS eigų metu, įvairiose ligos stadijose KFS gali būti skirtingo laipsnio ir turėti tam tikrų ypatumų. Todėl tikėtina, kad skirtingai atliekamas užduotis galima būtų sieti su skirtingų patologiinių IS procesų, tokių kaip uždegiminių citokinų produkcija, demielinizacija, aksonų netekimas, Wallerio degeneracija ir atrofija, įtaka atminties procesams [12–14].

Nors IS labai būdingas tam tikras KFS simptomų kompleksas, kasdienėje klinikinėje praktikoje ar klinikiniuose tyrimuose KF, sergant IS, tiriamos retai, kadangi KF vertinimas, ypač ankstyvose ar labai išreikštose ligos stadijose, gana sudėtingas ir užima daug laiko. Pastaraisiais metais stengiamasi parinkti patikimus, atspindinčius KF pokyčius, kognityvinių testų rinkinius, kuriuos galima būtų taikyti klinikinėje praktikoje ankstyvai IS KFS diagnostikai. Tačiau Lietuvoje KF tyrimai nėra įtraukti į IS ištyrimo algoritmą. KF tyrimų baterijos plačiau nepaplitusios ir retai taikomos. Juo labiau kad nėra pakankamų duomenų apie KFS galimus skirtumus, sergant įvairiomis IS formomis.

Nustatytas ryšys tarp KF sutrikimų ir magnetinio rezonanso tomografijos (MRT) tyrimu nustatomų **židinių MRT T2W, T1W pakitimų, galvos smegenų atrofijos**. Kai kuriuose tyrimuose nurodoma išreikšta koreliacija tarp KFS, TW1 ir TW2 židinių tūrio, galvos smegenų tūrio, galvos smegenų žievės atrofijos [16–21]. Nustatyta, kad trečiojo skilvelio plotis, centrinė atrofija, neokortikinis tūris turi didelę įtaką KF [22]. Žievės tūris turi įtakos žodiniam atgaminimui, informacijos apdorojimo greičiui ir žodiniam kalbos sklandumui. IS tiriamiesiems, kuriems buvo nustatyta KFS, galvos smegenų atrofija per tolesnius dvejus metus progresavo greičiau. Galvos smegenų atrofijos progresavimas per pirmuosius metus prognozuoja KFS per kitus penkerius metus geriau, nei tokie požymiai, kaip paciento amžius, lytis ir išsilavinimas. Taip pat T1W hipointensinių židinių skaičius, kuris atspindi mielino, aksonų netekimą ir gilesnį pažeidimą, geriau prognozuoja tolesnį KFS vystymąsi. Todėl mielino ir aksonų netekimo baltosios medžiagos židiniuose vertinimas būtų svarbus ateities KF tyrimuose [23]. Nepriklausomą baltosios ir pil-

kosios medžiagų pokyčių įtaką KFS išsivystymui įvertinti sudėtinga. Baltosios medžiagos atrofija IS metu tyrinėta daug mažiau, nei pilkosios medžiagos atrofija. Nurodoma baltosios medžiagos atrofijos įtaka vizualinės atminties, informacijos apdorojimo greičio pablogėjimui. Tuo tarpu, pilkosios medžiagos atrofija labiau sietina su žodinės atminties sutrikimu. Baltosios ir pilkosios medžiagos atrofija gali vystytis skirtingų IS eigų metu. Kai kurios studijos nurodo, jog baltosios medžiagos atrofiją galima nustatyti ankstyvose IS stadijose, o progresuojanti pilkosios medžiagos atrofija pradeda vystytis pora metų vėliau. Kitų tyrimų duomenimis, baltosios medžiagos atrofijos ankstyvoje IS RR nebuvo nustatyta. Todėl tikslinga kalbėti apie kintančią atrofijos progresavimo įtaką KFS pobūdžiui ligai progresuojant [24]. IS būdinga ir giliai esančios pilkosios medžiagos atrofija. Nurodoma, kad bendra ir regioninė galvos smegenų atrofija tarpusavyje yra susijusios. IS pacientams normalizuotas bikaudalinis tūris, mažesnis nei sveikiesiems asmenims. Jį atspindi radiologinis MRT bikaudalinis santykio matmuo, kurio dydis priklauso nuo šoninių skilvelių priekinių ragų dydžio ir didėja progresuojant giliosios frontalinės subkortikinės baltosios medžiagos atrofijai. Bikaudalinio santykio matavimas nereikalauja sudėtingų kompiuterinių sistemų ir kartu su žievės atrofijos, didžiosios smegenų jungties ploto, trečiojo skilvelio pločio matavimais gali būti taikomas kaip jautrus, atspindintis KFS matmuo [25]. Skirtingų IS eigų metu nevienodai išreikšta ir gumburo, *thalamus*, atrofija. IS RR eigos metu gumburo tūrio sumažėjimas ryškesnis, nei IS AP metu, o PP IS metu nustatoma abipusė *thalamus* atrofija, kuri išplinta į kiautą, žievę ir infratentorinę sritį. Vaikų IS atvejais gumburas gali būti vienintelė pilkosios medžiagos pažeidimo vieta [26].

Nauji vizualiniai tyrimo metodai suteikia papildomos informacijos nustatant smegenų pažeidimą, yra labiau jautrus lyginant su konvencine MRT. **Magnetizacijos perkėlimo vaizdavimas** (angl. *Magnetization transfer imaging*, MTI) gali kiekybiškai nustatyti audinių pažeidimą IS židinio viduje ir normaliai atrodančioje baltojoje medžiagoje (NABM). **Difuzijos tenzorius MRT** (angl. *Diffusion tensor*, DT-MRT) režimas parodo audinio integrumumą ir jo struktūrą, kuri konvencine MRT nenustatoma. Nustatytas ryšys tarp pakitimų DT-MRT tyrime ir negalios, KFS (kalbos, dėmesio ir atminties), sergant RR IS. DT-MRT labiau specifiškai parodo destruktinius IS pokyčius ir suteikia informacijos apie mikroskopinę ir mikroskopinę židinių struktūrą. Tačiau manoma, kad DT-MRT kumuliaciniai pokyčiai neviseiškai atitinka T2 židinių kiekį ar sumažėjusį smegenų tūrį. Dėl pakitimų normaliai atrodančioje pilkojoje medžiagoje (NAPM) negalia gali didėti neatsižvelgiant į kitus pakitimus konvenciniame MRT tyrime. Pilkosios medžiagos pokyčių nustatymas gali paaiškinti ir KFS pasireiškimus. NABM laikui bėgant keičiasi visų IS eigos variantų metu, tačiau AP IS eigos metu pokyčiai spartesni. Manoma, kad KIS pacientams su tikimybe konvertuoti į IS, NABM pokyčiai yra nepriklausomas rizikos veiksnys tolesnei konversijai į patvirtintą IS. Nustatytos IS NABM pakitimai prognozuoja klinikinės negalios

progresavimą per penkerius metus. **Magnetinio rezonanso spektroskopijos** tyrimu RR IS metu nustatomas N-ace-tylaspartato (NAA) kitimas NABM ryškiai koreliuoja su EDSS blogėjimu. Tai rodo, jog negalia progresuoja dėl besivystančio aksonų netekimo. Nustatytos koreliacijos NASM ir NABM su neuropsichologiniais testais, atspindinčiais KFS. NAA sumažėjimas bilateraliai užpakalinėse periventrikulinėse srityse koreliavo su vizualine atmintimi, dėmesiu ir žodiniu išmokimu. **Pozitronų emisijos tomografijos** (angl. *Positron emission tomography*, PET), **vieno fotono emisijos tomografijos tyrimas** (angl. *Single-photon emission tomography*, SPET) ir **funkcinis MRT** (angl. *functional MRI*, fMRT) tyrimai taip pat yra taikomi vertinti KFS, sergant IS. PET studijos parodo smegenų metabolizmo ir kraujotakos pokyčius ir ryškų gliukozės metabolizmo sumažėjimą, kuris koreliuoja su KFS ir su bendru židinių kiekiu. Galimai SPET tyrimai galėtų aptikti KFS, pablogėjusias frontaliųjų skilčių funkcijas anksčiau nei neuropsichologiniai testai. PET ir MRT panašiai koreliuoja su KFS. Tai rodo, kad šių tyrimų svarba yra panaši. Atliekant regimąsias užduotis, fMRT tyrimu galima lokalizuoti funkciją, kuri IS atveju ir kontroliniams asmenims turi skirtingus aktyvacijos paternus. Tiems IS pacientams, kurie atlieka užduotis kaip sveikieji, nustatomi susiformavę kompensaciniai mechanizmai. Visgi nėra visiškai įrodyta, kuriuos MRT tyrimus ir rodiklius reikėtų taikyti ankstyvai KFS diagnostikai ir progresavimui vertinti klinikuose tyrimuose ir praktikoje [5, 27].

Kadangi MRT pakitimus įvertinti gana sudėtinga, T1 ir T2 židinių tūris nenurodo pokyčių išreikštumo pačiame židinyje. MRT pokyčiai nėra tolygiai lokalizuoti bendrame smegenų tūryje, o galvos smegenų žievės atrofija nebūtinai vystosi tolygiai, todėl visi sudėtingi MRT tyrimai viena reikšmiškai neatsako į klausimą, kokius MRT režimus reikėtų taikyti ir kokias galvos smegenų anatomines struktūras reikėtų tirti, kad galima būtų objektyviai nustatyti, kokie anatomiciniai pakitimai turi didžiausią įtaką nustatomiems KF pokyčiams. IS diagnostikoje pradėta naudoti ir galingesnius, geresnės skiriamosios gebos 3T stiprumo magnetinio rezonanso (MR) aparatus, kuriais baltosios medžiagos pokyčiai vizualizuojami iki 13 % geriau, nei 1,5 T stiprumo aparatais. Tai ypač pažymėtina apie židinius T2W ir FLAIR režimais, išsidėsčiusius infratentorialiai, periventrikulariai, jukstakortikaliai, užpakalinėje kaukolės duobėje. Nurodoma, jog MRT jautrumas priklauso nuo židinių tipo. Tačiau yra ir priešingas išvadas pateikiančių tyrimų, kurie nenurodo, jog galingesniu MR aparatu galima patikimai geriau vizualizuoti kontrastą kaupiančius židinius. Teigiama, kad didesnio židinių skaičiaus nustatymas galingesniu MR aparatu nepadeda anksčiau nustatyti kliniškai patvirtintos IS diagnozės [28]. Nors sudėtingi, potencialiai jautresni ir specifiskesni radiologiniai tyrimo metodai yra labiau jautrūs nustatant anatomicinius ir histologinius galvos smegenų baltosios ir pilkosios medžiagos pakitimus, tačiau juos atlikti reikalinga specifinė aparatūra ir sudėtinga programinė įranga. Klinikinėje praktikoje tokie specifiniai radiologiniai tyrimai taikomi retai, jų metu nustatyti radiologiniai ar histocheminiai po-

kyčiai dėl savo specifiškumo ne visada paaiškina KFS skirtumus tarp RR IS ir AP IS eigų. Todėl tikslinga parinkti jautrius, klinikinėje praktikoje taikomus MRT tyrimo vertinimo rodiklius, kurie galėtų interpretuoti KF pokyčius ir kuriuos būtų galima tirti dinamikoje. Taip būtų galima vertinti radiologinių MRT pokyčių ir KFS progresavimo ryšį, patikslinti RR IS konversiją į AP IS ir taikomo gydymo efektyvumą.

DARBO TIKSLAS

1. Palyginti recidyvuojančia remituojančia (RR) ir antrine progresuojančia (AP) išsėtine skleroze sergančių asmenų kognityvines funkcijas (KF) ir įvertinti jų ryšį su MRT židininiais demielinizuojančiais pakitimais ir atrofija apibūdinančiais rodikliais.
2. Atrinkti kognityvines funkcijas vertinančius testus, kurie geriausiai atspindi skirtumus tarp RR ir AP IS eigų.
3. Nustatyti kognityvinių funkcijų sutrikimų, sergant IS, ryšį su ligos eiga, galvos smegenų MRT demielinizacijos židiniiais ir galvos smegenų atrofija apibūdinančiais tiesiniais MRT rodikliais.
4. Įvertinti ir atrinkti radiologinių MRT rodiklį, kuris geriausiai diferencijuoja RR ir AP IS eigas.

TYRIMO OBJEKTAS IR METODAI

Tyrimas buvo atliktas Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Neurologijos ir neurochirurgijos klinikos Neurologijos centre, Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikos Konsultacijų poliklinikoje ir Neurologijos skyriuje 2007–2010 metais, gavus Lietuvos biomedicinos etikos komiteto 2007 m. lapkričio 26 d. leidimą Nr. 52. Kiekvienas tiriamasis, prieš dalyvaudamas tyrime, pasirašė asmens sutikimo dalyvauti tyrime formą.

Tiriamieji

Tyrime dalyvavo 88 pacientai, vyresni nei 18 metų amžiaus, kuriems išsėtine skleroze buvo diagnozuota remiantis 2005 metais peržiūrėtais McDonaldo kriterijais. 43 pacientams buvo diagnozuota recidyvuojanti remituojanti išsėtinė sklerozės eiga ir 45 pacientams buvo diagnozuota antrine progresuojanti IS eiga. Tiriamieji negalėjo turėti gretutinių ligų, galinčių turėti įtakos neurologinei fizinei negaliai, psichiatrinėms ligoms arba kitų kognityvines funkcijas trikdančių centrinių nervų sistemos ligų, mažiausiai vieną mėnesį buvo neįvykdyti kognityvines funkcijas veikiančių vaistų (antidepresantų, anksiolitikų, neuroleptikų, H2 blokatorių, opiatų ir anticholinerginių), mažiausiai dvi savaites nebuvo gydyti intraveninio metilprednizolono pulsterapija ir plazmafereze, mažiausiai šešis mėnesius neįvykdyti pastovaus gydymo peroraliniais kortikosteroidais.

IS pacientų RR grupę sudarė 43 pacientai (15 vyrų ir 28 moterys), AP grupę sudarė 45 pacientai (16 vyrų ir

1 lentelė. Recidyvuojančios remituojančios (RR) ir antrinės progresuojančios (AP) grupių demografinės charakteristikos

Požymis	RR (n = 43)	AP (n = 45)	P reikšmė
Amžius, metai	33,65 ± 9,23	47,82 ± 7,72	< 0,001
Vyrai / moterys	15 (34,9 %)/28 (65,1 %)	16 (35,6 %)/29 (64,4 %)	0,947
Mokymosi trukmė, metai	14,31 ± 2,67	13,09 ± 2,67	0,026
IS anamnezė*	2 (4,7 %)	4 (8,9 %)	0,677
Išsilavinimas:			
spec. vidurinis	5 (11,9 %)	8 (19,5 %)	0,274
vidurinis	7 (16,7 %)	13 (31,7 %)	
aukštesnysis	9 (21,4 %)	6 (14,6 %)	
aukštasis	17 (40,5 %)	13 (31,7 %)	
nebaigtas aukštasis	4 (9,5 %)	1 (2,4 %)	
EDSS (bendras)	2,84 ± 1,36	4,91 ± 1,32	< 0,001
IS trukmė mėn.	90,53 ± 68,74	222,11 ± 91,78	< 0,001

* – pacientai, turintys šeimoje sergančių IS tėvų ar giminaičių.

29 moterys). Tiriamieji AP grupėje buvo vyresni, amžiaus vidurkis tiriamųjų grupėse: RR grupėje – 33,65 ± 9,23 metų, AP grupėje – 47,82 ± 7,72 metų. Išsilavinimo trukmė tarp grupių skyrėsi nepatikimai, AP grupėje pacientai mokėsi trumpiau: RR grupėje – 14,31 ± 2,67 metų, AP grupėje – 13,09 ± 2,67 metų. AP grupėje pacientai ilgiau nei RR grupėje sirgo IS: AP IS trukmė – 222,11 ± 91,78 mėnesio, RR IS trukmė – 90,53 ± 68,74 mėnesio. AP IS grupėje fizinė negalia, pagal EDSS, buvo labiau išreikšta 4,91 ± 1,32 balo. EDSS 5,0 balai nurodė, kad pacientas, vaikstantis, be pagalbos ir poilsio, galėjo nueiti 200 metrų, negalia kiek riboja kasdienį aktyvumą (galėjo dirbti visą darbo dieną be specialios pagalbos). RR IS grupėje EDSS buvo 2,84 ± 1,36 balo. EDSS 3,0 balai nurodė, kad fizinė negalios lygis minimalus, pacientas aktyvus, nepriklausomas darbe ir namuose. Šeiminė IS anamnezė buvo du kartus dažnesnė AP grupėje (1 lentelė).

Tyrimo metodai

Kiekvienam tiriamajam buvo atliktas neurologinis ištyrimas. Kiekvienam tiriamajam, ne anksčiau kaip 2 savaitės iki planuojamo kognityvinių funkcijų ištyrimo, buvo atliktas neurovizualinis galvos smegenų magnetinio rezonanso tomografijos (MRT) tyrimas, židininiai demielinizaciniai pakitimai buvo klasifikuojami remiantis atnaujintais Barkhofo kriterijais. Buvo įvertinami paciento demografiniai duomenys, išsėtinės sklerozės eiga, trukmė, bendra būklė siekiant ekskliuduoti kitas neurologines, terapines, psichiatrines, įgimtas ir įgytas ligas, bei buvusias traumas, galinčias turėti įtakos fiziniams ir neuropsichiatriniais simptomams.

Fizinė IS paciento negalia buvo vertinta taikant išplėstinę negalios vertinimo skalę (angl. *Expanded Disability Status Scale*, EDSS). Buvo tiriamos piramidinės, smegenėlių, kamieninės, sensorinės, dubens organų, regos, smegenų (protinės) ir kitos funkcijos. EDSS vertinimas balais nuo 0 iki 10 balų nurodė: 0–3,5 balo – minimalus fizinės negalios lygis, pacientas aktyvus ir nepriklausomas

darbe ir namuose; 4,0–4,5 balo – negalia sukelia tam tikrų apribojimų paciento gyvenime, 6,0–7,5 balo – liga trukdo paciento savarankiškumui, reikalinga pagalba, jis yra visiškai priklausomas.

Kognityviniai tyrimai buvo atliekami siekiant įvertinti dėmesį, dėmesio koncentraciją, psichomotorinių reakcijų greitį, frontales funkcijas, atmintį (darbinę, asociacinę, regimąją ir žodinę), darbinės girdimosios atminties apimtį, išmokimo kreivę, uždelstą prisiminimą, kalbos sklandumą ir protinį lankstumą, verbalinę loginę atmintį, regimąją vizualinę-konstruktinę atmintį, ilgalaikę neverbalinę atmintį. KF vertinti buvo atliktas neuropsichologinis ištyrimas, kurį sudarė 10 testų ir jų potipių: Skaičių eilės testo (*Digit Span*, DS) variantai DS-f ir DS-b, Skaičių keitimo simboliiais testas (*Digital Symbol Substitution Test*, DSST), Skaičių ir raidžių jungimo testas (*Trail Making Test*, TMT A ir TMT B), Penkių taškų testas (*Five-point Test*, FPT), Kalbos (raidžių, kategorijų) sklandumo testas (*Letter Fluency Test*, LFT; *Category Fluency Test*, CFT), Žodžių porų asociacijų testas (*Word Pair Association*, WPA), Rey žodžių išmokimo testas (*Rey Auditor Verbal Learning Test*, RAVLT), Rey-Osterrieth sudėtingos figūros testas (*Rey-Osterrieth Complex Figure Test*, ROCFT).

Girdimosios darbinės atminties apimtis ir dėmesys vertinti taikant Skaičių eilės testo (*Digit Span Test*; DST) variantus DSF ir DSB. Tiriamasis iš pradžių buvo prašomas kartoti tyrėjo perskaitytą skaičių eilę ta pačia seka, kuri ilgėjo vienu skaičiumi po kiekvieno pakartojimo („skaičių eilė į priekį“; *forward*; DSF). Testas buvo užbaigiamas, kai tiriamasis nesugebėdavo teisingai pakartoti skaičių po dviejų bandymų. Antroje testo dalyje tiriamasis kartojo ilgėjančią skaičių eilę atgaline tvarka, pvz., perskaityta „6, 4, 3, 9“, pacientas atkartoja „9, 3, 4, 6“ („skaičių eilė atgal“; *backward*; DSB).

Psichomotorinių reakcijų greitis ir dėmesys vertintas taikant Skaičių keitimo simboliiais testą (*Digital Symbol Substitution Test*; DSST). Kiekvienas skaičius nuo 1 iki 9 buvo užkoduotas tam tikrais tą skaičių atitinkančiais simboliiais, pateiktais didesniu šriftu testo viršuje, pvz., skai-

čius 1 užkoduotas simboliu „-“, skaičius 7 užkoduotas simboliu „7“. Tiriamasis buvo prašomas per tam tikrą laiką (90 sekundžių) teisingai ir nuosekliai užpildyti kuo daugiau langelių skaičius atitinkančiais simboliais. Kuo daugiau simbolių tiriamasis surašydavo teisingai, tuo geresniu buvo laikytas rezultatas.

Protinis lankstumas ir dėmesio koncentracija buvo vertinami Skaičių ir raidžių jungimo testu (*Trail Making Test*; TMT-A ir TMT-B). TMT-A testas papildomai atspindėjo psichomotorinių reakcijų greitį, TMT-B testas – frontales funkcijas. Testą sudarė dvi dalys: TMT-A – popieriaus lape reikėjo kuo greičiau paeiliui sujungti išmėytus skaičius nuo 1 iki 25; TMT-B – pakaitomis sujungti skaičius nuo 1 iki 13 ir raides pagal abėcėlę nuo A iki L (pirmoji abėcėlės raidė A – pirmasis skaičius 1 – antroji raidė B – antrasis skaičius 2 ir t. t.). Buvo vertinamas laikas, per kurį tiriamasis atliko užduotis. Per kuo trumpesnį laiką tiriamasis atlikdavo testą, tuo geresniu laikytas rezultatas.

Frontalinės, psichomotorinės funkcijos ir dėmesys buvo vertinami taikant Penkių taškų testą (*Five Point Test*; FPT). Tiriamasis buvo prašomas kiekviename langelyje iš esamų penkių taškų, išdėstytų kvadrato kampuose ir viduryje, sukonstruoti kuo daugiau skirtingų, nevienodai orientuotų figūrų, jungiančių du ar daugiau taškų. Kuo daugiau skirtingų figūrų sukonstruodavo tiriamasis, tuo rezultatas būdavo laikomas geresniu.

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

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

Frontalinės reakcijos, kalbos sklandumas ir dėmesys vertinti Raidžių ir Kategorijų sklandumo testais (*Letter Fluency Test DAS*: LFT-D, LFT-A, LFT-S; *Category Fluency Test*; CATFIT). Tiriomojo kelis kartus buvo prašoma per 60 sekundžių įvardinti kuo daugiau bendrinių daiktavardžių. Pirmą kartą buvo prašoma sugalvoti žodžius, kurie prasidėtų raide D, antrąjį – raide A, trečiąjį – raide S.

Toliau buvo prašoma tiriamąjį per 60 sekundžių įvardinti kuo daugiau įvairių „bet kokių naminių ir laukinių gyvūnų ir paukščių“. Kuo daugiau žodžių įvardydavo tiriamasis, tuo rezultatas būdavo laikomas geresniu.

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

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

Verbalinė semantinė atmintis vertinta Žodžių porų asociacijų testu (*Word Pair Association Test*; WPA). Testą sudarė dešimt žodžių porų, kurių keturias sudarė lengvos žodžių asociacijos, o šešias – sunkios asociacijos. Tiriamajam iš klausius visas dešimt žodžių porų, tyrėjas skaitė pirmąjį poros žodį, kuriam anksčiau girdėta antrąjį porinį žodį įvardijo tiriamasis. Vertintas teisingai įvardintų žodžių skaičius tuoj pat iš klausius (WPA1) ir po kurio laiko be priminimo, praėjus 30 minučių (WPA2).

MRT PARAMETRŲ TYRIMAI

Galvos smegenų MRT tyrime T2W, T2W tamsaus režimo skysčio eliminacijos ir TW1 režimu buvo vertintas **židinių skaičius ir jų išsidėstymas**. Pagal MRT T2W židinių skaičių radiologiniame vaizde buvo išskirtos keturios grupės: 1) židinių nevizualizuojama, 2) 1–2 pavieniai židiniai, 3) 3–8 keletas židinių, 4) 9 ir daugiau, daugybiniai židiniai. Pagal MRT T1W židinių, juodųjų skylių (angl. *black holes*) skaičių radiologinis vaizdas buvo suskirstytas į tris grupes: 1) židinių nevizualizuojama, 2) 1–2 pavieniai židiniai, 3) daugiau kaip 3 židiniai, arba daugybiniai židiniai. Atsižvelgiant į MRT T2W tamsaus skysčio eliminacijos režimo vizualizuojamų židinių lokalizaciją, židiniai buvo suskirstyti į tris grupes: 1) infratentoriniai, lokalizuoti žemiau *tentorium cerebelli*, 2) jukstakortikiniai, išsidėstę U zonose, jungiančiose gretimas galvos smegenų žievės dalis, 3) periventrikuliniai, išsidėstę palei šoninių skilvelių

priekinius ir užpakalinius ragus ir paracentrinėje šoninių skilvelių dalyje.

Infratentoriniai židiniai buvo suskirstyti į dvi grupes: nėra židinių arba stebimas vienas ir daugiau židinių. Jukstakortikiniai židiniai buvo suskirstyti į tokias pačias dvi grupes: nėra židinių arba stebimas vienas ir daugiau židinių. Periventrikuliniai židiniai buvo suskirstyti į tris grupes: 1) nėra židinių, 2) stebimas vienas arba du židiniai, 3) stebimi trys ir daugiau židinių (schema).

Lokaliai galvos smegenų atrofijai vertinti matuota 11 MRT linijinių, arba tiesinių, matmenų ir vertinti jų santykiai: trečiojo skilvelio plotis, bikaudalinis santykis, priekinių ragų indeksas, Hukmano indeksas, frontalinės atrofijos indeksas, Evanso santykis ir didžiosios smegenų jungties indeksas (1 pav.).

STATISTINĖ ANALIZĖ

Duomenys analizuoti statistinių programų paketu SPSS 17.0 (*version for Windows*). Kiekybiniams kintamiesiems aprašomoji statistika pateikiama – vidurkis \pm standartinis nuokrypis. Kokybiniams kintamiesiems pateikiami absoliutūs ir santykiniai dažniai. Lyginant dvi grupes kiekybinio kintamojo atžvilgiu, taikytas t-testas arba neparаметrinis Man-Whitney testas. Lyginant dvi grupes kiekybinio kintamojo atžvilgiu, taikytas chi kvadrat arba Fišerio tikslusis testas.

Galvos smegenų MRT demielinizacinių židinių klasifikacijos schema

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

Paaiškinimai: 0 – nėra židinių; 1–2 židiniai; 3+ – trys ir daugiau židinių; 3–8 židiniai; 9+ – devyni ir daugiau židinių; *black holes* – juodosios skylės.

*T2W ir T1W židinių klasifikacijos variantai tarpusavyje nesuję.

Siekiant atsizvelgti į galimą amžiaus įtaką, lyginant RR ir AP grupes KF ir MRT matmenų atžvilgiu, taikyta kovariacinė analizė. Amžius įtrauktas kaip papildoma kovariantė.

Ieškant rodiklio, kuris geriausiai diskriminuotų RR ir AP grupes, taikyta paprastoji logistinė regresija.

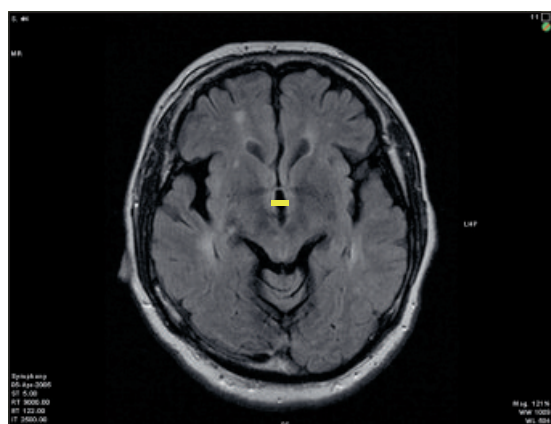
Tiriant KF sąryšius su demielinizuojančių židinių skaičiumi, galvos smegenų atrofija (ir IS forma), skaičiuoti koreliacijos koeficientai ir taikyta žingsninė tiesinė regresija, kurioje nepriklausomas kintamasis buvo įtraukiamas į lygtį, jei jo reikšmingumas neviršijo 0,5, ir buvo šalinamas iš lygties, jei jo reikšmingumas viršijo 0,1.

Reikšmingumo lygmuo laikomas fiksuotu ir lygiu 0,05. Vienpusės p reikšmės nenaudotos.

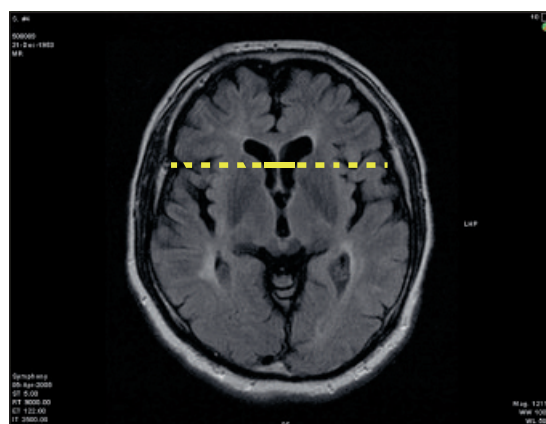
2 lentelė. Galvos smegenų MRT atrofijos linijinių atstumų reikšmių-santykių apibūdinimas

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

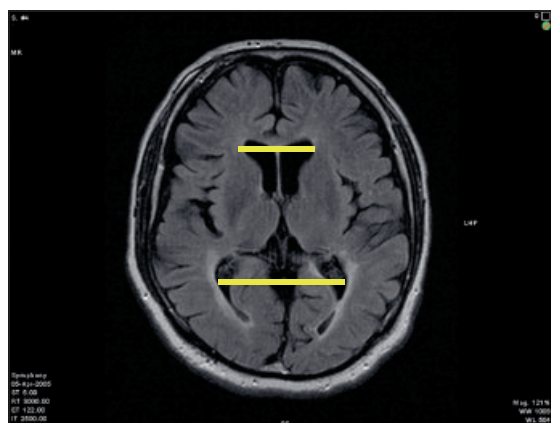
Trumpinimai: Max – maksimalus; Min – minimalus; A – Max smegenų atstumas; C – Max atstumas tarp šoninių skilvelių priekinių ragų; O – Max atstumas tarp smegenų išorinių matmenų tame pačiame (šoninių skilv. priek. ragų lygyje); D – Min atstumas tarp *nucleus caudatus*; I – Max atstumas tarp smegenų išorinių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



E



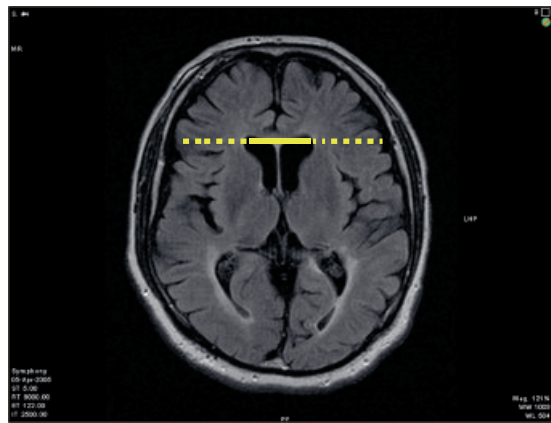
D/I



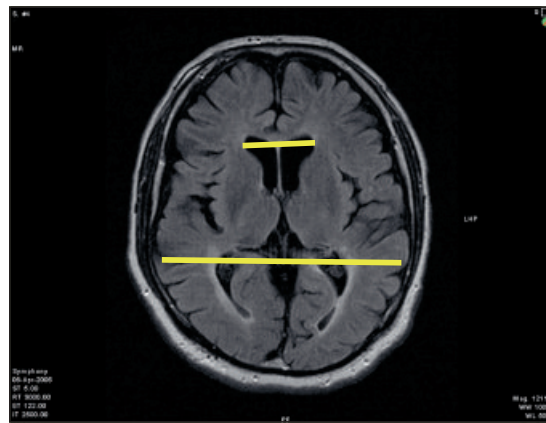
F/C



C+D



C/O



C/A



L/K

1 pav. Galvos smegenų MRT atrofijos linijinių atstumų reikšmių-santykių apibūdinimas (2 lentelė) ir MRT vaizdai

REZULTATAI

Iš viso analizuoti 88 pacientų duomenys. 43 (48,9 %) pacientai sirgo RR IS, likę 45 (51,1 %) pacientai – AP IS. Grupių charakteristikos pateikiamos 1 lentelėje. Matome, kad AP pacientai buvo vyresni, ilgiau sirgo IS, jų negalios EDSS balas buvo didesnis, buvo žemesnio išsilavinimo, trumpiau mokėsi. Šeši pacientai (6,8 %) savo šeimose nurodė turintys sergančių IS tėvų ar giminačių. RR ir AP grupės MRT tyrime vizualizuojamų demielinizacijos židinių skaičius atžvilgiu nesiskyrė. Tačiau AP grupėje buvo daugiau pacientų, turinčių 9 ir daugiau įvairios lokalizacijos T2W židinių (RR n = 24 (55,8 %), AP n = 35 (77,8 %)). Vertinant T1W MRT židinių skaičių, AP grupėje buvo daugiau pacientų, kurie turėjo 3 ir daugiau T1W židinių (RR n = 16 (39,0 %), AP n = 24 (53,3 %)) (3 lentelė).

3 lentelė. RR ir AP grupių MRT demielinizacijos židinių radiologinės charakteristikos

MRT židinių skaičius	RR (n = 43)	AP (n = 45)	P reikšmė
T1W			0,114
0	13 (31,7 %)	6 (13,3 %)	
1-2	12 (29,3 %)	15 (33,3 %)	
3+	16 (39,0 %)	24 (53,3 %)	
T2W			0,063
0	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	
1-2	5 (11,6 %)	1 (2,2 %)	
3-8	14 (32,6 %)	9 (20,0 %)	
9+	24 (55,8 %)	35 (77,8 %)	

4 lentelė. RR ir AP grupių palyginimas*

KF / MRT rodiklis	RR (n = 43)	AP (n = 45)	P reikšmė (1)	P reikšmė (2)
Frontalinės atrofijos indeksas	0,30 ± 0,03	0,37 ± 0,19	< 0,001	< 0,001
Evanso santykis	0,25 ± 0,03	0,28 ± 0,03	< 0,001	< 0,001
Hukmano indeksas	47,00 ± 6,63	55,30 ± 7,85	< 0,001	< 0,001
Bikaudalinis santykis	0,12 ± 0,02	0,16 ± 0,03	< 0,001	< 0,001
Trečiojo skilvelio plotis	4,65 ± 1,64	7,28 ± 1,92	< 0,001	< 0,001
Priekinių ragų indeksas	1,86 ± 0,23	1,86 ± 0,22	0,978	0,174
Didžiosios smegenų jungties indeksas	0,16 ± 0,02	0,13 ± 0,03	0,063	0,001
DSF	4,88 ± 0,98	5,20 ± 3,47	0,478	0,125
DSB	3,90 ± 0,85	3,42 ± 1,01	0,017	< 0,001
DSST	45,05 ± 13,53	23,40 ± 13,43	< 0,001	< 0,001
TMTA	49,51 ± 25,54	99,11 ± 86,58	< 0,001	0,01
TMTB	114,09 ± 48,82	255,13 ± 196,03	< 0,001	0,009
FPT	23,67 ± 9,99	15,42 ± 8,66	< 0,001	0,027
ROCFT_copy	35,13 ± 1,62	32,63 ± 6,30	0,024	< 0,001
ROCFT_delay3	23,38 ± 6,94	15,56 ± 8,09	< 0,001	< 0,001
ROCFT_delay30	23,28 ± 7,05	15,20 ± 7,97	< 0,001	< 0,001
LFT_D	10,26 ± 3,40	8,07 ± 3,86	0,006	< 0,001
LFT_A	9,63 ± 3,57	7,82 ± 3,60	0,021	< 0,001
LFT_S	10,63 ± 3,33	8,11 ± 3,37	0,001	< 0,001
CATfit	19,67 ± 4,76	15,38 ± 4,77	< 0,001	< 0,001
IST, Story	15,60 ± 4,20	11,00 ± 4,24	< 0,001	< 0,001
RAVLT_A1	5,95 ± 1,83	4,80 ± 1,87	0,004	< 0,001
RAVLT_A2	9,37 ± 2,16	7,18 ± 2,05	< 0,001	< 0,001
RAVLT_A3	11,33 ± 1,91	8,44 ± 2,62	< 0,001	< 0,001
RAVLT_A4	12,16 ± 1,88	8,58 ± 2,41	< 0,001	< 0,001
RAVLT_A5	12,58 ± 2,01	9,18 ± 2,55	< 0,001	< 0,001
RAVLT_B1	5,49 ± 1,74	3,89 ± 1,71	< 0,001	< 0,001
RAVLT_A6	10,16 ± 2,77	7,47 ± 3,56	< 0,001	< 0,001
RAVLT_A7	10,58 ± 2,74	7,09 ± 2,89	< 0,001	< 0,001
RAVLT_atp_kl	1,88 ± 2,04	5,49 ± 6,47	0,001	0,086
WPA_1	8,30 ± 1,54	7,40 ± 2,03	0,026	< 0,001
WPA_2	8,42 ± 1,50	7,33 ± 2,08	0,008	< 0,001

* – stulpelyje „P reikšmė (1)“ pateikiama p reikšmė, gauta lyginant grupes t-testu (Mann-Whitney); stulpelyje „P reikšmė (2)“ pateikiama p reikšmė, gauta lyginant grupes kovariacine analize.

RR ir AP grupių palyginimas

Lyginome RR ir AP grupes KF testų ir MRT rodiklių atžvilgiu. Kadangi grupės statistiškai reikšmingai skyrėsi amžiaus atžvilgiu, tai palyginimus atlikome dviem būdais: taikydami t-testą (arba Mann-Whitney testą) ir kovariacinę analizę, kurioje amžius buvo įtrauktas kaip papildoma kovariantė, siekiant atsižvelgti į galimą jo įtaką. Rezultatai pateikiami 4 lentelėje. AP IS grupėje buvo ryškiau išreikšta MRT galvos smegenų atrofija, kurią atspindėjo frontalinės atrofijos indeksas, Evanso santykis, Hukmano indeksas, bikaudalinis santykis, trečiojo skilvelio plotis ir didžiosios smegenų jungties indeksas. Šis skirtumas tarp grupių išliko ir įvertinus pacientų amžiaus įtaką. Kognityvinių funkcijų tyrime AP ir RR gru-

pės reikšmingai skyrėsi atliekant DSB, DSST, TMTB, FPT, ROCFT po 3 ir 30 minučių testus, LFT, CATFIT, IST, RAVLT testo užduotis ir WPA testus. Įvertinus amžiaus įtaką, TMTB ir FPT testų reikšmės buvo blogesnės AP ir vyresniems pacientams. RAVLT teste žodžių atpažinimo klaidų daugiau darė AP ir vyresni pacientai (RR $1,88 \pm 2,04$; AP $5,49 \pm 6,47$; P1 - 0,001, P2 - 0,086).

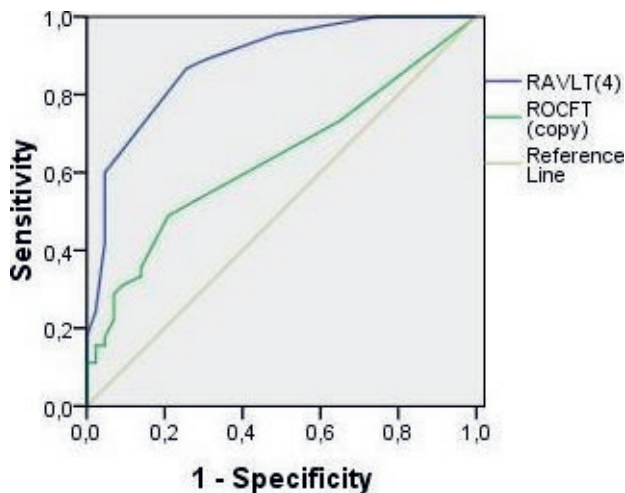
Daugelio rodiklių atžvilgiu grupės statistiškai reikšmingai skyrėsi, todėl, siekdami atrinkti rodiklius, kurie geriausiai diskriminuoja grupes, konstravome paprastos logistinės regresijos modelius. Kiekviename modelyje priklausomu kintamuoju laikyta IS forma (RR arba AP), o nepriklausomu kintamuoju imtas vienas iš reikšmingai besiskiriančių 4 lentelės rodiklių. „Įvykiu“ laikytas patekimas į

5 lentelė. Logistinės regresijos modelių charakteristikos*

Rodiklis	Regresijos koeficientas (SP)	Galimybių santykis (95 % PI)	ROC plotas (95 % PI)
RAVLT_A4	-0,82 (0,17)	0,440 (0,315; 0,616)	0,884 (0,815; 0,954)
DSST	-0,11 (0,02)	0,892 (0,851; 0,936)	0,873 (0,799; 0,947)
Bikaudalinis santykis**	58,58 (12,56)	1,796 (1,404; 2,298)	0,864 (0,789; 0,938)
RAVLT_A5	-0,63 (0,13)	0,534 (0,410; 0,695)	0,855 (0,775; 0,936)
Trečiojo skilvelio plotis	0,80 (0,17)	2,217 (1,590; 3,092)	0,846 (0,764; 0,928)
TMTA	0,04 (0,01)	1,039 (1,017; 1,061)	0,816 (0,728; 0,905)
TMTB	0,02 (0,00)	1,017 (1,008; 1,025)	0,814 (0,725; 0,903)
RAVLT_A7	-0,43 (0,10)	0,647 (0,532; 0,788)	0,808 (0,718; 0,898)
RAVLT_A3	-0,59 (0,14)	0,553 (0,420; 0,728)	0,807 (0,718; 0,897)
Hukmano indeksas	0,17 (0,04)	1,181 (1,090; 1,278)	0,802 (0,709; 0,894)
IST, <i>Story</i>	-0,25 (0,06)	0,775 (0,686; 0,876)	0,793 (0,696; 0,890)
Frontalinės atrofijos indeksas**	28,41 (7,62)	1,329 (1,144; 1,543)	0,778 (0,681; 0,876)
RAVLT_A2	-0,49 (0,12)	0,613 (0,482; 0,781)	0,774 (0,676; 0,872)
ROCFT_delay30	-0,14 (0,03)	0,871 (0,815; 0,932)	0,773 (0,674; 0,871)
ROCFT_delay3	-0,13 (0,03)	0,877 (0,822; 0,936)	0,764 (0,663; 0,865)
CATFIT	-0,19 (0,05)	0,824 (0,741; 0,917)	0,757 (0,656; 0,858)
RAVLT_A6	-0,27 (0,08)	0,766 (0,658; 0,891)	0,756 (0,655; 0,858)
RAVLT_B1	-0,57 (0,16)	0,567 (0,418; 0,771)	0,753 (0,653; 0,854)
Didžiosios smegenų jungties indeksas**	-31,01 (9,25)	0,000 (0,000; 0,000)	0,747 (0,639; 0,855)
RAVLT_atp_kl	0,35 (0,11)	1,417 (1,142; 1,759)	0,746 (0,645; 0,847)
FPT	-0,10 (0,03)	0,908 (0,860; 0,958)	0,737 (0,635; 0,840)
Evanso santykis**	29,37 (8,39)	1,341 (1,138; 1,581)	0,737 (0,634; 0,841)
LFT_S	-0,24 (0,08)	0,790 (0,681; 0,917)	0,709 (0,600; 0,817)
RAVLT_A1	-0,35 (0,13)	0,706 (0,548; 0,909)	0,676 (0,564; 0,788)
LFT_D	-0,17 (0,06)	0,845 (0,745; 0,959)	0,662 (0,549; 0,775)
WPA_2	-0,35 (0,13)	0,708 (0,544; 0,920)	0,660 (0,546; 0,774)
DSB	-0,56 (0,25)	0,569 (0,350; 0,926)	0,639 (0,524; 0,755)
LFT_A	-0,14 (0,06)	0,866 (0,763; 0,982)	0,636 (0,521; 0,751)
WPA_1	-0,29 (0,13)	0,749 (0,581; 0,966)	0,635 (0,518; 0,752)
ROCFT_copy	-0,22 (0,11)	0,804 (0,647; 1,000)	0,635 (0,518; 0,751)

* - lentelėje pateikiamas regresijos modelio koeficiento prie nepriklausomo kintamojo įvertis ir jo standartinė paklaida (Regresijos koeficientas (SP); galimybių santykis ir jo 95 pasikliautinis intervalas (Galimybių santykis (95 % PI); plotas po ROC kreive ir 95 % pasikliautinis intervalas (ROC plotas (95 % PI); visi nagrinėti kintamieji logistinės regresijos modeliuose buvo reikšmingi esant reikšmingumo lygmeniui 0,05;

** - galimybių santykis skaičiuotas tam atvejui, kai rodiklis pakinta dydžiu 0,01.



2 pav. Geriausiai ir blogiausiai diskriminuojančių rodiklių ROC kreivės

„Sensitivity“ – jautrumas, „Specificity“ – specifiškumas, RAVLT (4) uždelsto išiminimo testo ketvirtoji iteracija, ROCFT (copy) Rey – Osterrieth Complex Figure Test, Rey – Osterrieth sudėtingos figūros testas (kopijavimas), „Reference line“ – referentinė linija.

6 lentelė. Slenkstinės DSST ir RAVLT (4) vertės

Rodiklis	Slenkstinė vertė	Jautrumas	Specifiškumas
DSST	32	77,8 %	79,1 %
	33	80,0 %	76,7 %
	31	77,8 %	81,4 %
RAVLT (4)	11	86,7 %	74,7 %
	12	88,9 %	69,8 %

AP grupę. Kiekvienam rodikliui įvertintas jo klasifikavimo tikslumas apskaičiuojant plotą po atitinkamo modelio ROC (angl. receiver operating curve) kreivę. 5 lentelėje pateikiami analizės rezultatai. Modeliai išrikiuoti mažėjimo tvarka pagal ploto po ROC kreivę dydį. Matome, kad, turimos imties duomenimis, iš KF testų geriausiai RR ir AP grupes diskriminuoja uždelsto išiminimo testo ketvirtoji iteracija (RAVLT (4)) (2 pav.), o iš MRT rodiklių – bikaudalinis santykis.

6 lentelėje pateikiamos kelios slenkstinės RAVLT (4) ir DSST testų vertės, leidžiančios pasiekti, mūsų manymu,

7 lentelė. KF testų ir MRT rodiklių koreliacijos*

	Frontalinės atrofijos indeksas	Evanso santykis	Hukmano indeksas	Bikaudalinis santykis	Trečiojo skilvelio plotis	Priekinių ragų indeksas	Didžiosios smegenų jungties indeksas
DSF	0,086 (0,424)	0,113 (0,293)	0,045 (0,680)	-0,074 (0,490)	-0,039 (0,720)	-0,098 (0,362)	0,048 (0,661)
DSB	-0,091 (0,401)	-0,064 (0,554)	-0,123 (0,258)	-0,214 (0,047)	-0,195 (0,070)	-0,079 (0,468)	0,301 (0,005)
DSST	-0,294 (0,005)	-0,233 (0,029)	-0,411 (<0,001)	-0,570 (<0,001)	-0,562 (<0,001)	-0,115 (0,284)	0,381 (<0,001)
TMTA	0,309 (0,003)	0,236 (0,027)	0,398 (<0,001)	0,554 (<0,001)	0,536 (<0,001)	0,095 (0,377)	-0,440 (<0,001)
TMTB	0,218 (0,041)	0,135 (0,210)	0,334 (0,001)	0,530 (<0,001)	0,529 (<0,001)	0,235 (0,028)	-0,334 (0,002)
FPT	-0,165 (0,123)	-0,104 (0,335)	-0,230 (0,031)	-0,406 (<0,001)	-0,380 (<0,001)	-0,193 (0,072)	0,241 (0,026)
ROCFT_copy	-0,206 (0,054)	-0,108 (0,316)	-0,203 (0,058)	-0,252 (0,018)	-0,195 (0,069)	-0,119 (0,270)	0,212 (0,051)
ROCFT_delay3	-0,144 (0,182)	-0,080 (0,461)	-0,211 (0,050)	-0,389 (<0,001)	-0,321 (0,002)	-0,266 (0,013)	0,203 (0,064)
ROCFT_delay30	-0,186 (0,086)	-0,117 (0,284)	-0,254 (0,018)	-0,430 (<0,001)	-0,361 (0,001)	-0,226 (0,037)	0,213 (0,053)
LFT_D	-0,028 (0,797)	0,035 (0,749)	-0,140 (0,194)	-0,287 (0,007)	-0,224 (0,036)	-0,237 (0,026)	0,236 (0,030)
LFT_A	0,014 (0,895)	0,045 (0,675)	-0,070 (0,516)	-0,223 (0,037)	-0,110 (0,307)	-0,125 (0,244)	0,084 (0,443)
LFT_S	-0,090 (0,402)	-0,062 (0,565)	-0,213 (0,046)	-0,382 (<0,001)	-0,297 (0,005)	-0,135 (0,209)	0,212 (0,052)
CATfit	-0,234 (0,029)	-0,153 (0,158)	-0,270 (0,012)	-0,425 (<0,001)	-0,357 (0,001)	-0,080 (0,463)	0,214 (0,050)
IST, Story	-0,160 (0,138)	-0,074 (0,496)	-0,202 (0,059)	-0,387 (<0,001)	-0,257 (0,016)	-0,167 (0,120)	0,188 (0,085)
RAVLT_A1	-0,142 (0,186)	-0,068 (0,527)	-0,173 (0,108)	-0,283 (0,008)	-0,284 (0,007)	-0,160 (0,137)	0,037 (0,734)
RAVLT_A2	-0,259 (0,015)	-0,152 (0,156)	-0,334 (0,001)	-0,481 (<0,001)	-0,400 (<0,001)	-0,085 (0,431)	0,264 (0,015)
RAVLT_A3	-0,318 (0,003)	-0,247 (0,020)	-0,433 (<0,001)	-0,531 (<0,001)	-0,486 (<0,001)	-0,018 (0,870)	0,280 (0,009)
RAVLT_A4	-0,265 (0,013)	-0,170 (0,114)	-0,394 (<0,001)	-0,527 (<0,001)	-0,528 (<0,001)	-0,182 (0,090)	0,397 (<0,001)
RAVLT_A5	-0,346 (0,001)	-0,251 (0,018)	-0,417 (<0,001)	-0,569 (<0,001)	-0,556 (<0,001)	-0,092 (0,392)	0,380 (<0,001)
RAVLT_B1	-0,125 (0,246)	-0,060 (0,576)	-0,213 (0,046)	-0,426 (<0,001)	-0,348 (0,001)	-0,161 (0,135)	0,245 (0,024)
RAVLT_A6	-0,236 (0,027)	-0,116 (0,280)	-0,307 (0,004)	-0,422 (<0,001)	-0,383 (<0,001)	-0,125 (0,245)	0,389 (<0,001)
RAVLT_A7	-0,270 (0,011)	-0,174 (0,106)	-0,379 (<0,001)	-0,500 (<0,001)	-0,425 (<0,001)	-0,092 (0,393)	0,392 (<0,001)
RAVLT_atp_kl	0,155 (0,150)	0,045 (0,676)	0,224 (0,036)	0,334 (0,001)	0,275 (0,010)	0,179 (0,096)	-0,192 (0,078)
WPA_1	-0,070 (0,517)	-0,075 (0,487)	-0,110 (0,309)	-0,234 (0,028)	-0,135 (0,211)	-0,037 (0,729)	0,103 (0,346)
WPA_2	-0,015 (0,887)	-0,015 (0,890)	-0,070 (0,515)	-0,230 (0,031)	-0,099 (0,359)	-0,130 (0,226)	0,055 (0,617)

* – lentelėje pateikiamas koreliacijos koeficientas ir p reikšmė (r (p)), skirta tikrinti hipotezę, kad koreliacijos koeficientas statistiškai reikšmingai nesiskiria nuo 0.

8 lentelė. KF testų ir MRT židinių skaičiaus koreliacijos*

KF testas	r(p)	KF testas	r(p)
DSF	-0,145 (0,176)	IST, <i>Story</i>	-0,250 (0,019)
DSB	-0,059 (0,589)	RAVLT_A1	-0,076 (0,481)
DSST	-0,263 (0,013)	RAVLT_A2	-0,265 (0,013)
TMTA	0,339 (0,001)	RAVLT_A3	-0,293 (0,006)
TMTB	0,309 (0,003)	RAVLT_A4	-0,267 (0,012)
FPT	-0,191 (0,074)	RAVLT_A5	-0,304 (0,004)
ROCFT_copy	-0,234 (0,028)	RAVLT_B1	-0,189 (0,078)
ROCFT_delay3	-0,150 (0,165)	RAVLT_A6	-0,259 (0,015)
ROCFT_delay30	-0,174 (0,110)	RAVLT_A7	-0,285 (0,007)
LFT_D	-0,135 (0,210)	RAVLT_atp_kl	0,179 (0,095)
LFT_A	-0,076 (0,480)	WPA_1	-0,152 (0,157)
LFT_S	-0,154 (0,152)	WPA_2	-0,131 (0,225)
CATFIT	-0,262 (0,014)		

* - lentelėje pateikiamas koreliacijos koeficientas ir p reikšmė (r (p)), skirta tikrinti hipotezę, kad koreliacijos koeficientas statistiškai reikšmingai nesiskiria nuo 0.

geriausią jautrumą ir specifiškumą*. RAVLT testo žodinio įsiminimo ketvirtajame (4) atgaminime paciento teisingai įvardinti 11 žodžių skiria RR ir AP pacientų grupes 86,7 % jautrumu ir 74,7 % specifiškumu, teisingai įvardinti 12 žodžių – 88,9 % jautrumu ir 69,8 % specifiškumu. DSST testo slenkstinė vertė, skirianti IS RR ir AP grupes, yra atitinkama: jei teisingai įrašyti pakeisti 32 simboliai, šios dvi pacientų grupės skiriasi 87,8 % jautrumu ir 79,1 % specifiškumu, jei 33 simboliai – 80 % jautrumu ir 76,7 % specifiškumu, jei 31 simbolis – 77,8 % jautrumu ir 81,4 % specifiškumu.

KFS ryšys su MRT atrofijos rodikliais ir židinių skaičiumi

Siekdami nustatyti KF ryšį su MRT rodikliais ir židinių skaičiumi, iš pradžių apskaičiavome koreliacijos koeficientus tarp KF ir MRT rodiklių (7 lentelė) tarp visų tirtų pacientų. Iš jų matome, kad KF koreliavo su lokalia galvos smegenų atrofija. Apskaičiavę koreliacijas tarp židinių skaičiaus ir KF testų rodiklių, gavome analogišką rezultatą (8 lentelė). Be to (žr. ankstesnį skyrelį), matėme, kad RR ir AP grupės statistiškai reikšmingai skyrėsi KF testų rezultatu atžvilgiu.

Visi šie rezultatai patvirtina faktą, kad KF susijusios tiek su tiesiniais MRT matmenimis, tiek su židinių skaičiumi, tiek su IS eigos variantu. Norėdami bent iš dalies atsakyti į klausimą, kuris iš anksčiau išvardintų faktorių labiausiai susijęs su KFS, taikėme tokią schemą: kiekvienam KF rodikliui konstravome 6 tiesinės regresijos modelius, kuriuose nepriklausomais kintamaisiais laikyta IS forma (AP ar RR), židinių skaičius, amžius ir vienas iš MRT atro-

*Geriausiomis laikytos tos vertės, kurioms skirtumas tarp jautrumo ir specifiškumo yra mažiausias, neatsižvelgiant į bendrą klasifikavimo tikslumą.

fijos rodiklių, o priklausomu kintamuoju laikytas pats KF rodiklis. Konstruojant modelius taikytas žingsninės regresijos metodas. Todėl atrinkti tik reikšmingi kintamieji, susiję su konkrečiu nagrinėjamu KF testu. Be to, pagal kintamųjų įtraukimo į modelį eiliškumą galima spręsti apie jų įtakos stiprumą nagrinėjamam KF testui. 9 lentelėje pateikiami šios analizės rezultatai (žr. lentelės aprašymą). Iš jų matome, kad didžiojoje dalyje modelių KFS funkciją apibūdinantiems rodikliams didžiausią įtaką turi IS forma, tuo tarpu židinių skaičius nefigūravo nė viename modelyje; DSF testo modeliuose nė vienas kintamasis nebuvo reikšmingas.

REZULTATŲ APTARIMAS

Visiems tiriamiesiems išsėtine skleroze buvo diagnozuota, remiantis peržiūrėtais McDonaldo 2005 metų diagnostikos kriterijais, kurių esmę sudaro klinikinis ir laboratorinis įvertinimas, nurodantis židinių išplitimą erdvėje ir laike, ekskludavus alternatyvius susirgimus. IS diagnozė gali būti nustatoma remiantis vien tik klinikiniais kriterijais, tačiau centrinės nervų sistemos MRT tyrimas gali patvirtinti, papildyti ar net pakeisti tam tikrus kliniskus kriterijus. 2010 metais IS diagnostikai patvirtinti naujai peržiūrėti McDonaldo kriterijai, kurie kiek supaprastino IS diagnostiką, padidino jautrumą ir specifiškumą. Jie gali būti taikomi ir tiriant skirtingas populiacijas, ir tinka ankstyvai IS diagnostikai [29, 30]. Mūsų IS tiriamųjų grupės taip pat atitiko ir 2010 metų peržiūros McDonaldo kriterijus. Abiejose RR ir AP grupėse vyravo moterys (RR 15 V (34,9 %), 28 M (65,1 %); AP 16 V (35,6 %), 29 M (64,4 %)). Toks lyčių skirtumas būdingas moteriškos lyties vyravimui autoimuninių ligų grupėje, įskaitant IS. Moterų ir vyrų santykis IS amžiaus grupėje iki 20 metų yra 3,2 : 1, vyresniame amžiuje – 2 : 1 ir yra susijęs su testosterono hormonų pokyčiais vyrams. Kai kurie Šiaurės šalių tyrimai rodo, kad moterų sergamumas, lyginant su vyrais, siekia net 4 : 1 [31, 32]. Mūsų tiriamieji atitiko lyčių pasiskirstymą IS populiacijoje. Įvertinus IS eigas, matoma, kad AP IS grupės pacientai buvo vyresni, ilgiau sirgo IS ir jų negalios EDSS balas buvo didesnis, nei RR grupės pacientų (EDSS balas RR 2,84 ± 1,36, AP 4,91 ± 1,32). IS dažniausiai 66–86 % prasideda RR eiga, ilgainiui sergant ligos eiga keičiasi ir tampa AP. Nurodoma, jog per 10 metų į AP konvertuoja iki 40 %, per 15 metų – iki 58 %, o per 25 metus – iki 90 % IS [1]. Todėl tiriamųjų RR ir AP grupės skyrėsi ligos trukme (RR 90,53 ± 68,74 mėn.; AP 222,11 ± 91,78 mėn.), t. y. apytiksliai IS trukmė buvo RR 7 ± 5,7 metų ir AP 18 ± 7,6 metų. Natūralu, kad IS AP pacientai buvo vyresnio amžiaus (RR 33,65 ± 9,23 metų; AP 47,82 ± 7,72 metų). RR pacientai turėjo geresnę išsilavinimą. Tai galima būtų aiškinti tuo, jog jaunesni pacientai turėjo geresnę galimybę rinktis, kadangi buvo susirgę bent dešimčia metų vėliau, kai aukštasis mokslas tapo labiau populiarus ir prieinamas. Galimai geresnės paskutiniojo dešimtmečio IS diagnostikos ir gydymo galimybės taip pat sudarė palankesnes sąly-

9 lentelė. Regresinės analizės rezultatai kognityvinių funkcijų ir kitų faktorių ryšiai tirti*

Priklausomas kintamasis	MRT rodiklis, naudotas konstruojant modelį	Regresijos lygtis	R ²	
DSF	-	-	-	
DSB	**	3,905 - 0,483 × IS	0,064	
	Didžiosios smegenų jungties indeksas	3,393 + 7,155 × didžiosios smegenų jungties indeksas - 0,019 × amžius	0,118	
DSST	**	60,375 - 15,192 × IS - 0,456 × amžius	0,447	
	Bikaudalinis santykis	71,689 - 11,104 × IS - 0,426 × amžius - 105,067 × bikaudalinis santykis	0,477	
	Trečiojo skilvelio plotis	66,836 - 11,341 × IS - 0,415 × amžius - 1,686 × trečiojo skilvelio plotis	0,477	
TMTA	**	49,512 + 49,599 × IS	0,132	
TMTB	**	114,093 + 141,040 × IS	0,196	
	Bikaudalinis santykis	-10,408 + 95,461 × IS - 1062,855 × bikaudalinis santykis	0,233	
FPT	**	23,674 - 8,252 × IS	0,167	
ROCFT _{copy}	Frontalinės atrofijos indeksas	39,312 - 16,228 × frontalinės atrofijos indeksas	0,235	
	Evanso santykis Hukmano indeksas Trečiojo skilvelio plotis Priekinių ragų indeksas Didžiosios smegenų jungties indeksas Evanso santykis	35,128 - 2,495 × IS	0,069	
	ROCFT _{delay3}	**	37,464 - 0,442 × amžius	0,335
	ROCFT _{delay30}	**	36,938 - 0,434 × amžius	0,323
		Bikaudalinis santykis	40,728 - 0,368 × amžius - 49,762 × bikaudalinis santykis	0,355
	LFT_D	**	10,256 - 2,189 × IS	0,085
LFT_A	**	9,628 - 1,806 × IS	0,061	
LFT_S	**	10,628 - 2,580 × IS	0,130	
	Bikaudalinis santykis	14,515 - 37,204 × bikaudalinis santykis	0,141	
CATFIT	**	19,667 - 4,289 × IS	0,172	
IST, Story	**	15,605 - 4,605 × IS	0,233	
RAVLT_A1	**	8,208 - 0,070 × amžius	0,159	
RAVLT_A2	Bikaudalinis santykis	14,276 - 0,091 × amžius - 16,469 × Bikaudalinis santykis	0,338	
	**	15,318 - 0,110 × amžius - 0,719 × T2	0,322	
RAVLT_A3	Bikaudalinis santykis	17,123 - 0,108 × amžius - 20,403 × bikaudalinis santykis	0,374	
	Frontalinės atrofijos indeksas	15,432 - 0,088 × amžius - 3,827 × frontalinės atrofijos indeksas	0,405	
	**	14,371 - 0,091 × amžius - 1,599 × IS	0,366	
RAVLT_A4	**	14,153 - 2,747 × IS - 0,059 × amžius	0,444	
	Trečiojo skilvelio plotis	14,306 - 2,429 × IS - 0,371 × trečiojo skilvelio plotis	0,411	
	Bikaudalinis santykis	15,522 - 2,327 × IS - 25,100 × Bikaudalinis santykis	0,421	
	Frontalinės atrofijos indeksas	15,707 - 2,331 × IS - 3,941 × frontalinės atrofijos indeksas - 0,057 × amžius	0,426	
RAVLT_B1	**	14,615 - 2,547 × IS - 0,060 × amžius	0,390	
	**	8,102 - 0,084 × amžius	0,240	
RAVLT_A6	Didžiosios smegenų jungties indeksas	5,715 - 2,204 × IS + 28,589 × didžiosios smegenų jungties indeksas	0,229	
	Bikaudalinis santykis	12,921 - 1,686 × IS - 23,550 × bikaudalinis santykis	0,192	
	**	10,163 - 2,696 × IS	0,154	
RAVLT_A7	Didžiosios smegenų jungties indeksas	6,332 - 2,939 × IS + 28,312 × didžiosios smegenų jungties indeksas	0,341	
	**	10,581 - 3,493 × IS	0,282	
RAVLT_atp_kl	Priekinių ragų indeksas	-10,658 + 3,596 × IS + 6,759 × priekinių ragų indeksas	0,209	
	Evanso santykis	11,153 + 4,613 × IS - 36,876 × Evanso santykis	0,173	
	Frontalinės atrofijos indeksas	-4,027 + 19,516 × frontalinės atrofijos indeksas + 2,324 × IS	0,404	
	**	1,884 + 3,605 × IS	0,124	
WPA_1	**	8,302 - 0,945 × IS	0,060	
WPA_2	**	8,419 - 1,085 × IS	0,083	

* - kiekviename regresijos modelyje nepriklausomų kintamųjų sąrašą sudarė IS forma (kintamasis IS), židinių skaičius, amžius ir vienas iš septynių MRT rodiklių; pateikiamose regresijos lygtyse visi koeficientai prie nepriklausomų kintamųjų statistškai reikšmingai skiriasi nuo nulio (reikšmingumo lygmuo - 0,05); stulpelyje R² pateikiamas determinacijos koeficientas; nepriklausomi kintamieji regresijos lygtyse išrikiuoti pagal patekimo į modelį eiliškumą (pirmo kintamojo indėlis į determinacijos koeficientą didžiausias, antro - mažesnis ir t. t.); DSF atveju visuose modeliuose statistiškai reikšmingų koeficientų nebuvo; taikant žingsninės regresijos metodą kintamasis įtrauktas į lygtį, jei jo reikšmingumas buvo ne didesnis nei 0,05, ir šalintas iš lygties, kai reikšmingumas viršijo 0,1.

** - tas pats modelis gautas visiems likusiems (detaliai prie priklausomo kintamojo neišvardintiems) MRT rodikliams.

gas, kuo mažiau ribojančias paciento išsilavinimo pasirinkimą ar aukštojo mokslo išsilavinimo įgijimą. Pažymėtina, kad 6,8 % IS tirtų pacientų nurodė turintys šeimoje sergančių IS giminaičių (RR n = 2 (4,7 %), AP n = 4 (8,9 %)), kas nurodo tam tikrą genetinę imlumo predispoziciją IS išsivystymo rizikai. Genetinių IS rizikos veiksnių tyrimai nurodo tam tikrų genų lokusų, tokių kaip, pvz., HLA-RB1*1501, IL2RA ir IL7R, galimą įtaką ligai išsivystyti [33].

MRT radiologinės demielinizacijos židinių charakteristikos tarp RR ir AP grupių reikšmingai nesiskyrė, nors stebėta tendencija, jog AP grupėje daugiau pacientų, turinčių 9 ir daugiau įvairios lokalizacijos T2W židinių (RR n = 24 (55,8 %), AP n = 35 (77,8 %)). Vertinant T1W MRT židinių skaičių, AP grupėje buvo daugiau pacientų, kurie turėjo 3 ir daugiau T1W židinių (RR n = 16 (39,0 %), AP n = 24 (35,3 %)) ir RR grupėje buvo daugiau pacientų, kuriems T1W židinių, vadinamųjų juodosiomis skylėmis, nebuvo nustatyta (0 T1W židinių: RR 13 (31,7 %), AP 6 (13,3 %)). Toks MRT vaizdų skirtumas būdingas RR ir AP grupėms, kadangi nurodoma, jog juodosios skylės yra negrįžtamų degeneracinių pakitimų galvos smegenyse išraiška, jų daugėja ligai progresuojant, vystantis negrįžtamai neurologinėi negaliai ir esant antrinei progresuojančiai IS eigai [12, 34]. Mūsų atveju, gauta MRT T1W židinių didesnio skaičiaus tendencija esant AP IS, kadangi židiniai buvo klasifikuoti pagal jų skaičių ir nebuvo atsižvelgta į židinių dydį, taip pat konvencinė MRT nevertino T1W židinyje esamų pažeidimų išreikštumo ir vientisumo. MRT T2W židinių buvo nepatikimai daugiau AP IS grupėje dėl galimai labai panašių priežasčių: židiniai buvo klasifikuoti vertinant jų skaičių ir lokalizaciją, bet nebuvo vertintas bendras pažeidimo plotas.

Lyginami MRT atrofiją atspindinčius rodiklius tarp RR ir AP grupių, nustatėme labiau išreikštą atrofiją AP grupėje. Atrofiją apibūdinantys rodikliai: frontalinės atrofijos indeksas, Evanso santykis, Hukmano indeksas, bikaudalinis santykis, trečiojo skilvelio plotis ir didžiosios smegenų jungties indeksas tarp grupių patikimai skyrėsi ir šis skirtumas išliko pritaikius kovariacinę analizę bei įvertinus amžiaus įtaką galimam atrofijos progresavimui. Mūsų rezultatai rodo, jog RR ir AP MRT pokyčius atrofiniai rodikliai atspindi geriau, nei židiniai galvos smegenų MRT pakitimai. Tiesiniai MRT atrofijos rodikliai, išskyrus priekinių ragų indeksą, yra gana jautrūs atrofijai RR ir AP metu įvertinti. Priekinių ragų indekso pokytis tarp RR ir AP eigų nesiskyrė galimai dėl to, kad šoninių skilvelių užpakalinių ir priekinių ragų srities atrofija vystosi santykinai tolygiai, nepriklauso nuo IS eigos. Literatūroje aprašoma, kad, vertinant ilgalaikį galvos smegenų atrofijos progresavimą IS pacientams, parenchiminė frakcija mažėja 0,7 % per metus, o skilvelinė frakcija didėja 3,7 % per metus. Kitame tyrime, lyginant skirtingas IS eigas, parenchiminės frakcijos (bendros smegenų atrofijos markerio) mažėjimas tarp pacientų grupių nesiskyrė, o skilvelinė frakcija (centrinės atrofijos markeris) buvo labiau linkusi didėti pacientams, turintiems AP IS eigą. Skilvelinės frakcijos didėjimas koreliavo su amžiumi ir ligos trukme. Jau-

niems RR IS eigos pacientams su nedidele negalia skilvelinė frakcija didėjo labiau nei vyresniems. Autoriai teigė, kad smegenų atrofijos vystymosi greitis yra nuo ligos eigos ir kitų klinikinių charakteristikų nepriklausomas procesas, kuris prasideda anksti ir toliau progresuoja [36]. Kitoje studijoje tyrėjai stebėjo pilkosios galvos smegenų medžiagos atrofijos vystymąsi ankstyvos RR IS eigos pacientams ir nurodė, kad ankstyvoje RR IS stadijoje thalaminė atrofija yra matoma aiškiau nei regioninė žievinė atrofija [37]. Mūsų tyrime taikyti linijinių matmenų santykiai patvirtino teiginį, kad AP IS eigos metu atrofiniai pakitimai išreikšti labiau, nei RR IS metu. Testais, vertinančiais kognityvines funkcijas, nustatėme, jog KF RR ir AP IS eigų metu nėra tokios pačios, skiriasi savo išreikštumu. AP IS metu daugiau nukenčia girdimosios darbinės atminties apimtis ir dėmesys (DSB), psichomotorinių reakcijų greitis (DSST), dėmesys (DSB, DSST, TMTB, LFT, CAT fit), protinis lankstumas, frontalinės funkcijos (TMTB), darbinė žodinė atmintis, išmokimas, uždelstas ir ilgalaikis prisiminimas (RAVLT), frontalinės reakcijos ir kalbos sklandumas (LFT DAS ir CATfit), verbalinė loginė atmintis, darbinis uždelstas prisiminimas (IST, *Story*), verbalinė semantinė atmintis (WPA 1, WPA2), vizualinė konstrukcinė atmintis, uždelstas neverbalinis prisiminimas ir ilgalaikis neverbalinis prisiminimas (ROCFT testo po 3 ir 30 min. variantai). DSF testo rezultatai nurodė panašią tarp grupių girdimąją atmintį. TMTA testo rezultatai nurodė panašų psichomotorinių reakcijų greitį ir tarp grupių nesiskyrė. Testai, atspindintys frontales funkcijas, tarp grupių skyrėsi patikimai (TMTB, FPT), taip pat pacientai, atlikdami RAVLT testo žodžių atpažinimo užduotis, darė daugiau klaidų, tačiau, pritaikius kovariacinę analizę amžiui, patikimas skirtumas tarp grupių nebuvo patvirtintas. Tai leidžia daryti išvadą, jog frontaliųjų funkcijų blogėjimą ir žodinio atpažinimo sutrikimą lemia ne tik IS eiga, bet ir paciento amžius – vyresniems IS AP pacientams frontalinės funkcijos nukenčia labiau. Vertinant vizualinius konstrukcinius sugebėjimus (ROCFT figūros kopijavimą), AP IS pacientai sudėtingą figūrą kopijavo nepatikimai prasčiau, tačiau šis skirtumas išryškėjo, įvertinus galimą amžiaus įtaką vizualiniams konstrukciniams sugebėjimams. Kadangi beveik visų KF ir MRT rodiklių atžvilgiu AP ir RR IS grupės skyrėsi, atrinkome KF ir radiologinį rodiklius, kuriais remiantis galima geriausiai diferencijuoti IS ir AP eigas. Kitaip tariant, jei kliniškai nėra visiškai aišku, ar IS eiga lieka RR, ar jau yra tendencija konversijai į AP IS, tokie rodikliai galėtų įnešti papildomos vertės IS eigai diferencijuoti, t. y. progresavimui, gydymo efektyvumui ar jo keitimo indikacijoms vertinti. Nustatėme, kad tarp KF atspindinčių rodiklių labiausiai skiriasi darbinę žodinę atmintį, išmokimą, uždelstą ir ilgalaikį prisiminimą vertinantis RAVLT testas. Ypač išsiskyrė žodinio išmokimo 4 bandymas, kuris pasižymėjo geriausiu jautrumu ir specifiskumu. Todėl galima būtų teigti, kad pacientas, įvardinęs 11 žodžių (jautrumas – 86,7 %, specifiskumas – 74,7 %) ar 12 žodžių (jautrumas – 88,9 %, specifiskumas – 69,8 %) ketvirtame bandyme, galimai galėtų turėti RR eigą. Panašią diagnostinę vertę gavome ir psichomotorinių reakcijų

greitį ir dėmesį vertinančiam DSST testui. Galima būtų teigti, kad, esant slenkstinei 32 skaičių (jautrumas – 77,8 %, specifiškumas – 79,1 %) ar 33 skaičių (jautrumas – 80,0 %, specifiškumas – 76,7 %) simboliams pakeitimo reikšmei, IS eiga dar galėtų būti RR. Jei tokių figūrų pakeitimo skaičius mažėja, galima būtų manyti, kad RR eiga galimai konvertuoja į AP eigą.

Pastaraisiais metais literatūroje plačiai nagrinėjamas KFS, sergant IS, ryšys su pakitimais MRT tyrime. Nustatytas reikšmingas ryšys tarp smegenų atrofijos, mažesnio smegenų parenchiminio tūrio ir smegenų parenchiminės frakcijos, t. y. santykio tarp parenchiminio tūrio ir bendro smegenų tūrio paviršiuje ir KFS. Nurodoma, kad pacientams, turintiems RR IS eigą ir nedidelę negalią, kognityvinių funkcijų sutrikimus galvos smegenų atrofijai pokyčiai atspindi geriau, nei bendras židinių kiekis [36].

Mes tyrėme ryšį tarp KF ir MRT rodiklių visiems tiriamiesiems pacientams, t. y. RR ir AP grupėse. Nustatėme, kad KF testų rodikliai koreliavo su galvos smegenų atrofija atspindinčiais rodikliais. Taip pat nustatėme panašias koreliacijas tarp KF ir MRT bendro židinių skaičiaus. Regresijos modeliais nustatėme faktorius, kurie labiausiai susiję su KFS. Daugumoje modelių KFS apibūdinantiems rodikliams didžiausią įtaką turėjo IS forma, arba, kitaip tariant, KFS reikšmingai skyrėsi RR ir AP IS eigų metu. Tačiau židinių skaičius sukonstruotuose modeliuose KFS sutrikimams įtakos neturėjo. Tai galima būtų paaiškinti tuo, jog darbo metodikoje MRT židiniai buvo klasifikuoti tik pagal jų skaičių, lokalizaciją, nebuvo atsižvelgta į židinių dydį ir bendrą pažeidimo plotą. Be to, konvencinė MRT 1,5 T MR aparatu nevizualizavo pažeidimo gylio T1W židiniuose ir galimai ne visi demielinizacijos židiniai, T2W ir FLAIR režimais išsėdę infratentorialiai, periventrikuliariai, jukstakortikaliai ir užpakalinėje kaukolės duobėje, kuriuos galima būtų patikslinti 3T MR aparatu, buvo identifikuoti [28]. Daugiausia KFS ryšių nustatėme tarp bikaudalinio santykio, trečiojo skilvelio pločio, didžiosios smegenų jungties ir Hukmano indekso. Literatūroje nurodoma, kad subkortikinė atrofija, kuri matuojama taikant bikaudalinį santykį, koreliuoja su KFS [25]. Mūsų tyrime daugelis KF testų taip pat geriausiai koreliavo su MRT bikaudaliniu santykiu, kas patvirtina faktą, kad atrofija susijusi su mąstymo greičio ir problemų sprendimo sulėtėjimu, kalbos laisvumu ir tarppusrutuliniu girdimosios ir regimosios informacijos perdavimu. Literatūroje aprašomas ryšys tarp KF išmokimo, atminties sutrikimo ir skilvelių padidėjimo sergant IS, o trečiojo skilvelio plotis, rašoma, geriausiai atspindi globalų ir specifinį KFS. Mūsų tyrime trečiojo skilvelio plotis taip pat koreliavo su daugeliu KF testų, kurie atspindėjo psichomotorinių reakcijų greitį, dėmesį (TMTA, DSST, TMTB, FPT, CATfIT), protinių lankstumą, frontales vykdomąsias funkcijas (TMTB, FPT), frontalinę reakciją ir kalbos sklandumą (CATfIT), darbinę žodinę atmintį, išmokimą, uždelstą ir ilgalaikį prisiminimą (RAVLT), vizualinę konstrukcinę atmintį ir ilgalaikį neverbalinį prisiminimą (ROCFT testo po 30 min.). Literatūroje nurodomas ryšys tarp *corpus callosum* atrofijos ir KFS. Mūsų vertintas didžiosios smegenų

jungties indeksas tokį ryšį turėjo su sulėtėjusiomis psichomotorinėmis reakcijomis ir pablogėjusiu dėmesiu (DSST 0,381, $p < 0,001$ ir TMTA-0,440, $p < 0,001$ testais). Literatūroje aprašoma ir *corpus callosum* atrofijos koreliacija su regimąja atmintimi. Tačiau mes tokio patikimo ryšio negavome dėl galimai nepakankamo *corpus callosum* sagitalinės plokštumos MRT linijinių matmenų santykio jautrumo, nes pakitimai *corpus callosum* srityje daugiau vystosi difuziškai. Tai patvirtina tyrimas, kuriame pacientams su regimosios atminties sutrikimu buvo nustatyta daugiau židinių MRT protonų tankio (angl. *proton density*, PD) režimu. Taip pat nurodoma, jog, sergant IS, *thalamus* tūris, lyginant su sveikaisiais, yra 16,8 % mažesnis, o KFS ryškiai koreliuoja su gumburo tūriu. Tą galima paaiškinti esamais gausiais *thalamus* reciprokiniais ryšiais su kitomis smegenų dalimis ir tuo, kad, vystantis demielinizacijai ir aksonų netekimui, gumburas nukenčia dėl hipometabolizmo ir besivystančios Wallerio degeneracijos. *Thalamus* hipometabolizmas, kurį galima nustatyti pozitronų emisijos tomografijos metodu (PET), ryškiai koreliuoja su pažeidimų kiekiu baltojoje medžiagoje. Taip pat sumažėjęs *thalamus* N-acetylaspartato kiekis koreliuoja su N-acetylaspartato sumažėjimu normaliai atrodančioje baltojoje medžiagoje (angl. *normal appearing white matter*, NAWM) frontalinėse skiltyse. Tai nurodo, jog IS metu vystosi ne tik lokalūs židiniai pakitimai, bet pokyčiai apima daug daugiau galvos smegenų sričių. Tie pakitimai turi ryškų difuzinį komponentą. Taip pat žinoma, kad IS atrofijai pokyčiai vystosi ne tik baltojoje smegenų medžiagoje, bet ir neokortikinėje dalyje, pilkojoje medžiagoje. Dėl to jau ankstyvose IS stadijose mažėja neokortikinis tūris ir dėl to vystosi negalia. Žievinė atrofija stebima tik turinčių KFS pacientų grupėje ir labai ryškiai koreliuoja su blogesniais žodinių testų, dėmesio koncentracijos ir verbalinio sklandumo testų rezultatais. Pilkosios medžiagos pažeidimas IS pacientams jau nuo ankstyvų ligos stadijų gali sukelti kognityvinę disfunkciją [5]. Atskirai žievinės atrofijos mūsų tyrimas nevertino. KFS buvo vertinami taikant išvestinius galvos smegenų atrofiją atspindinčius rodiklius, apibūdinančius žievės ir požio sruktūrų regioninę degeneraciją. Anksčiau buvo manoma, kad atrofija vystosi tik vėlyvose IS stadijose, tačiau tyrimai nurodo, jog tai ankstyvas procesas, prasidedantis pačioje ligos pradžioje, net kliniškai izoliuoto sindromo, kuris vėliau progresuoja iki patvirtintos IS. Nurodoma, kad mažėjantis smegenų parenchimos tūris reikšmingai prognozuoja KF blogėjimą [35]. Norint įvertinti atrofijos progresavimą nuo IS RR pradžios, tikslinga būtų palyginimui įvertinti sveikų asmenų MRT, tačiau šis tyrimas tokio uždavinio nekėlė. Mūsų darbas patvirtino teiginį, kad KF sutrikimų profilis ir išreikštumas skiriasi RR ir AP IS eigų metu, KFS turi ryšį su MRT radiologiniais parametrais. Nustatėme, kad ne tik demielinizacijos židinių skaičiaus didėjimas, bet ypač galvos smegenų atrofija, nustatoma žievėje, *corpus callosum*, skilveliuose, smegenų kamiene, smegenėlėse ir būtent išvestiniai atrofijos matavimo rodikliai gali būti taikomi objektyvizuojant KFS ir vertinant IS progresavimą.

IŠVADOS

- RR IS ir AP IS pacientų grupės skyrėsi beveik visu KF ir MRT rodiklių atžvilgiu. AP IS metu kognityvinių funkcijų sutrikimai yra labiau išreikšti, o tiesiniai MRT rodikliai atspindi didesnę galvos smegenų atrofiją nei RR IS metu.

- Kognityviniai testai, kuriuos taikant geriausiai diferencijuojamos RR ir AP IS eigos, yra darbinę žodinę atmintį ir išmokimo kreivę vertinantis Rey auditorinis žodžių sąrašo išmokimo testas (RAVLT) ir psichomotorinių reakcijų greitį ir dėmesį vertinantis Skaičių keitimo simboliu testas (DSST).

- Kognityviniai sutrikimai labiausiai priklauso nuo IS eigos, priklauso nuo MRT atrofijos matmenų, tačiau tarp RR ir AP grupių galvos smegenų MRT demielinizacijos židiniai reikšmingai nesiskyrė, stebėta tendencija, kad AP IS metu nustatomas didesnis židinių skaičius.

- RR ir AP IS eigų atvejais labiausiai skiriasi galvos smegenų atrofiją apibūdinantis MRT radiologinis bikaudalinio santykio rodiklis.

PRAKTINĖ NAUDA

Kognityvinių funkcijų tyrimas, sergant IS, yra svarbi paciento ištyrimo dalis, padedanti įvertinti paciento kognityvines funkcijas ir diferencijuoti IS eigą. Jei, kliniškai įvertinus paciento negalią EDSS balais, lieka ne visai aišku, ar IS eiga yra RR, ar konvertuoja į AP eigą, reikėtų vertinti darbinę žodinę atmintį, išmokimą, psichomotorinių reakcijų greitį ir dėmesį. AP IS eigos metu KF sutrikimai yra labiau išreikšti, ypač būdingas sulėtėjęs psichomotorinių reakcijų greitis, pablogėjęs dėmesys, darbinę žodinę atmintis ir išmokimas. Atlikus galvos smegenų MRT tyrimą ir įvertinus demielinizuojančių židinių skaičių ir linijinius MRT matmenis, nustačius labiau išreikštus pakitimus ar jų progresavimą dinamikoje, galima būtų tiksliau įvertinti ligos eigą. AP IS būdinga labiau išreikšta galvos smegenų atrofija, kurią geriausiai atspindi radiologinis MRT linijinis bikaudalinio santykio rodiklis. Židinių demielinizuojančių pakitimų skaičius RR ir AP IS eigų metu reikšmingai nesiskia, tačiau stebima tendencija, jog AP IS metu židinių MRT T2W ir T1W pakitimų nustatoma daugiau. Esant stabiliai neurologinei negaliai, įvertinamai EDSS balais, tačiau progresuojant KFS, būtų tikslinga manyti, kad IS progresuoja. Tai padėtų parinkti tinkamą ligos eigą modifikuojantį gydymą ar pakeisti gydymą, jei jis ne visai efektyvus.

Gauta:
2011 10 10

Priimta spaudai:
2011 10 27

Literatūra

1. Compston A, Confavreux C, Lassmann A, et al. *McAlpine's Multiple Sclerosis*. Churchill Livingstone, Elsevier 2006.
2. Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. *National*

Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of new agents in multiple sclerosis. *Neurology* 1996; 46: 907–11.

3. Schimierer K, Altmann DR, Kassim N, Barkhof F, et al. Progressive change in primary progressive multiple sclerosis normal-appearing white matter: a serial diffusion magnetic resonance study. *Multiple Sclerosis* 2004; 10: 182–7.
4. Amato MP, Zipoli V, Portaccio E. Multiple sclerosis related cognitive changes: a review of cross-sectional and longitudinal studies. *Journal Neurol Sci* 2006; 245: 41–6.
5. Kizlaitienė R, Budrys V, Kaubrys G, Budrys T. Kognityvinių funkcijų sutrikimai sergant išsėtine skleroze ir jų ryšys su pakitimais galvos smegenų magnetinio rezonanso tomografijos tyrime: žvalgomieji tyrimai ir literatūros apžvalga. *Neurologijos seminarai* 2009; 13(41): 143–55.
6. Feuille L, Reuters F, Audoin B, et al. Early cognitive impairment in patients with clinically isolated syndrome suggestive of multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 2007; 13: 124–7.
7. Amato PM, Ponzini G, Siracusa G, et al. Cognitive dysfunction in early onset of multiple sclerosis. *Arch Neurology* 2001; 58(10): 1602–6.
8. Lynch SG, Parmenter BA, Denney DR. The association between cognitive impairment and physical disability in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 2005; 11: 469–76.
9. 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. *Multiple sclerosis* 2009; 15: 779–88.
10. Schultheis MT, Geray E. The influence of cognitive impairment on driving performance in multiple sclerosis. *Neurology* 2001; 56(8): 1089–94.
11. Rogers JM, Panegyres PG. Cognitive impairment in multiple sclerosis: evidence based analysis and recommendations. *J Clin Neurosci* 2007; 14: 919–27.
12. Patti F. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 2009; 15: 2–8.
13. Huijbregts SCJ, Kalkers NF, Sonnevile LMJ, Groot V, Polmann CH. Cognitive impairment and decline in different MS subtypes. *Journal of Neurological Sciences* 2006; 245: 187–94.
14. Bobholz JA, Rao SM. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis: a review of recent developments. *Current Opinion in Neurology* 2003; 16: 283–8.
15. Achiron A, Polliack M, Rao SM, et al. Cognitive patterns and progression in Multiple sclerosis: construction and validation of Percentile curves. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: 744–9.
16. Deloire, MS, Salort, E, Bonnet, M, et al. Cognitive impairment as marker of diffuse brain abnormalities in early relapsing remitting multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: 519–26.
17. Hilderbrandt H, Hahn HK, Kraus JA, et al. Memory performance in multiple sclerosis patients correlates with central brain atrophy. *Multiple sclerosis* 2006; 12: 428–36.
18. Morgen K, Sammer G, Courtney SM, Wolters T, Melchior H, Blecker CR, et al. Evidence for a direct association between cortical atrophy and cognitive impairments in relapsing-remitting MS. *Neuroimage* 2006; 30: 891–98.
19. Portaccio E, Amato MP, Bartolozzi ML, Zipoli V, Mortilla M, et al. Neocortical volume decrease in relapsing-remitting multiple sclerosis with mild cognitive impairment. *Journ Neurol Sciences* 2006; 245: 195–9.

20. Benedict RH, Bruce JM, Dwyer MG, Abdelrahman N, et al. Neocortical atrophy, third ventricular width, and cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Archives Neurology* 2006; 63: 1301–6.
21. Sanfilippo MP, Benedict RH, Weinstock Guttman B, Bakshi R. Grey and white matter brain atrophy and neuropsychological impairment in multiple sclerosis. *Neurology* 2006; 66: 685–92.
22. Amato MP, Bartolozzi ML, Zipoli V, Portaccio E, Mortilla M, Guidi L, et al. Neocortical volume decrease in relapsing remitting MS patients with mild cognitive impairment. *Neurology* 2004; 63: 89–93.
23. Summers MM, Fisniku LK, Anderson VM, Miller DH, Cipolotti L, Ron MA. Cognitive impairment in relapsing-remitting multiple sclerosis can be predicted by imaging performed several years earlier. *Multiple Sclerosis* 2008; 14: 197–204.
24. Chard DT, Griffin CM, Rashid W, et al. Progressive grey matter atrophy in clinically early relapsing-remitting multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 2004; 10: 387–91.
25. Bermel RA, Bakshi R, Tjoa C, Puli SR, Jakobs L. Bicaudate ratio as a magnetic resonance imaging marker of brain atrophy in Multiple sclerosis. *Archives Neurology* 2002; 59: 275–80.
26. Filippi M, Agosta F. Imaging biomarkers in multiple sclerosis. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 2010; 31: 770–88.
27. Zivadinov R, DeMR, Nasuelli D, Bragadin LM, Ukmar N, et al. MRI techniques and cognitive impairment in the early phase of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neuroradiology* 2001; 43: 272–78.
28. Lunde Larsen LS, Larsson HBW, Frederiksen JL. The value of conventional high-field MRI in MS in the light of the McDonald criteria: a literature review. *Acta Neurologica Scandinavica* 2010; 122: 149–58.
29. Polman CH, Reinhold SC, Banwel BB, Clanet M, Cogen JA, et al. Diagnostic criteria for Multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurology* 2011; 69: 292–302.
30. Miller DH, Weinshenker BG, Filippi M, et al. Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis: a consensus approach. *Multiple Sclerosis* 2008; 14: 1157–74.
31. Voskuhl R. Gender differences in multiple sclerosis. In: Lucchinetti CF, Hohlfeld R, eds. *Multiple sclerosis 3*. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2010; 159–84.
32. Orton SM, Herrera BM, Yee IM, et al. Sex ratio of multiple sclerosis in Canada: A longitudinal study. *Lancet Neurology* 2006; 5: 932.
33. Jager PL, Hafler DA. Uncovering the genetic architecture of multiple sclerosis. In: Lucchinetti CF, Hohlfeld R, eds. *Multiple sclerosis 3*. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2010; 43–56.
34. Rovaris M, Comi G, Filippi M. MRI markers of destructive pathology in multiple sclerosis-related cognitive dysfunction. *J Neurol Sci* 2006; 245: 111–16.
35. Brex PA, Jenkins R, Fox NC, et al. Detection of ventricular enlargement in patients in the earliest clinical stage of MS. *Neurology* 2000; 54: 1689–91.
36. Sanchez MP, Nieto A, Barroso J, Martin V, Hernandez MA. Brain atrophy as a marker of cognitive impairment in mild disabling relapsing-remitting multiple sclerosis. *Eur Journ of Neurol* 2008; 15: 1091–9.
37. Kalkers NF, Ameziane N, Bot JC, Minneboo A, Polman CH, Barkhof F. Longitudinal brain volume measurement in multiple sclerosis: rate of brain atrophy is independent of the disease subtype. *Arch Neurol* 2002; 10: 1572–6.
38. Houtchens MK, Benedict RH, Killiany R, et al. Thalamic atrophy and cognition in multiple sclerosis. *Neurology* 2007; 69: 1213–23.
39. Audon B, Davies GR, Finisku R, et al. Localization of grey matter atrophy in early RRMS. A longitudinal study. *Journal of Neurology* 2006; 253: 1495–501.

R. Kizlaitienė, V. Budrys, G. Kaubrys, L. Aleknaite

COGNITIVE DYSFUNCTIONS IN RELAPSING REMITTING AND SECONDARY PROGRESSIVE MULTIPLE SCLEROSIS AND THEIR RELATION WITH MRI ALTERATIONS

Summary

Introduction. Recent studies demonstrate relationship between type of multiple sclerosis (MS) and cognitive dysfunction (CD). It is also known that cognitive dysfunction depends on the other factors such as number of demyelinated lesions and local atrophy detected in brain magnetic resonance imaging (MRI). At the very beginning of the disease cognitive alterations might be the only markers indicating impairment in MS. Progression in cognitive dysfunction despite stable values calculated according Expanded disability status scale, EDSS, shows MS progression itself, therefore studies in this field are very relevant. Different patterns of cognitive alterations and their expression in relapsing remitting MS (RRMS) and secondary progressive MS (SPMS) are revealed. Determination in cognitive and MRI markers differences between RRMS and SPMS could be helpful in distinguishing forms of MS additionally in clinical examination. Despite stability in physical examination, progression in CD shows that MS treatment potentially is not enough effective and requires revision in selection of disease modifying therapy more effective as possible.

Goals. In this study we sought to compare patients having relapsing-remitting (RR) MS to those having secondary-progressive (SP) MS with respect to cognitive impairments and investigate the relationship of cognitive dysfunction with linear MRT markers, number of lesions and as well as type of MS.

Methods. The study involved 43 patients with established RR (mean age 33.65±9.24) and 45 patients with established SP (47.82±7.72) MS. All patients were investigated in Vilnius University hospital “Santariškių klinikos”. Inclusion criteria were as follows: MS diagnosis established according McDonalds revisited 2005 criteria, compatible with reviewed McDonalds 2010 criteria, concomitant diseases were excluded, patients did not use antidepressants and anxiolytics during one month period. In order to assess cognitive functions the cognitive tests battery was applied. Working memory was tested by performing Digit Span Forwards Test (DSf), speed of psychomotor reactions was detected by using Digital Symbol Substitution Test (DSST), Trail Making Test A (TMT A), frontal functions were tested by Trail Making Test B (TMT B), Five Point Test (FPT), Letter Fluency Test (DAS), Category fluency Test, verbal memory – Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT), visual memory – Rey-Osterrieth Complex Figure Test (ROCFT). Brain MRI T2W and T1W lesion load was calculated. Linear MRI parameters to measure local atrophy were applied: width of third ventricle, bicaudatus index, bifrontal index, Hucmann index, index of frontal atrophy, Evans index and index of corpus callosum.

Results. Comparison of RR and SP groups with respect to cognitive function has shown that there were differences with

respect to all tests but* DSF test (4.88 ± 0.98 (RR) vs 5.20 ± 3.47 (SP); $p=0.478$). Comparison with respect to linear MRT markers did not produce difference only in case of bifrontal index (1.86 ± 0.23 (RR) vs 1.86 ± 0.22 (SP); $p = 0.978$).

Looking for the best predictor of type of MS results were as follows. In case of cognitive tests the best predictive ability was demonstrated by RAVLT4 (area under receiver operator curve = 0.884; $p<0.001$) and DSST (area under receiver operator curve = 0.873; $p<0.001$) whereas in case of linear MRT markers bicaudalus index was the most informative one (area under receiver operator curve = 0.864; $p<0.001$).

Cognitive function tests correlated with MRT markers (maximal correlation was observed between DSST and bicaudalus index: $r=-0.570$ ($p<0.001$)) as well as number of MRI lesions (maximal correlation was observed with TMTA: $r=0.339$ ($p<0.001$)) however binary variable indicating MS type was most frequently retained in stepwise linear regression models for prediction of

cognitive dysfunction by MRT markers, number of lesions and MS type.

Conclusions. Our results confirm that cognitive dysfunction in MS are related to linear MRT markers, number of lesions and type of MS, however in SPMS the alterations are expressed more. Slowing in verbal learning, speed of psychomotor reactions and decreased attention are the mostly affected domains of CD in MS. Rey Auditor Verbal Learning Test, RAVLT(4), and Digital Symbol Substitution Test, DSST, are the most prominent tests when distinguishing between RRMS and SPMS forms. Linear MRT marker bicaudalus index was the most informative in discrimination between RR and SP MS forms.

Keywords: multiple sclerosis, cognitive dysfunction, relapsing remitting multiple sclerosis, secondary progressive multiple sclerosis, MRI linear markers, local atrophy, demyelinated lesions.

*taking the level of significance equal to 0.05