

Nusiskundimų atmintimi ir nuovargiu ryšys su objektyviomis kognityvinėmis funkcijomis, nuovargiu ir depresija, sergant išsėtine skleroze

R. Kizlaitienė
V. Budrys
G. Kaubrys

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

Santrauka. Išsėtine skleroze (IS) sergantys pacientai dažnai skundžiasi atminties pablogėjimu, nuovargiu ir nuotaikos sutrikimu. Kyla klausimas, ar išsakomi subjektyvūs nusiskundimai atmintimi, nuovargiu ir nuotaika atitinka objektyvius, nustatomus neuropsichologiniais tyrimais ir klausimynais, kognityvinių funkcijų (KF) sutrikimus, nuovargį, depresiją ir nerimą. Tyrimai, nagrinėjantys subjektyvių nusiskundimų ryšį su objektyviais kognityvinių funkcijų sutrikimais (KFS), nuovargiu, depresijos ir nerimo išreikštumu yra pavieniai, jų išvados nevienareikšmės, o Lietuvoje tokių tyrimų IS pacientų grupėje atlikta nebuvo. Todėl darbai, galintys patikslinti, ar paciento subjektyvūs skundai atspindi tikruosius KFS ir nuovargį, bei depresijos ir nerimo įtaką subjektyviems ir objektyviems KF ir nuovargiui, įvertinti galimus Lietuvos populiacijos ypatumus, išlieka aktualūs.

Darbo tikslas. Darbe siekėme ištirti ryšius tarp subjektyvių paciento nusiskundimų atmintimi ir nuovargiu, bei objektyvaus kognityvinių funkcijų, depresijos, nerimo ir nuovargio įvertinimo. Norėdami išryškinti IS ligos sąryšių ypatumus, į tyrimą įtraukėme sergančius IS ir sveikus asmenis. Norėdami įvertinti IS eigos įtaką subjektyviems ir objektyviems tiriamiesiems rodikliams, į tyrimą įtraukėme pacientus su recidyvuojančia remituojančia išsėtine skleroze (RRIS) ir antrine progresuojančia išsėtine skleroze (APIS).

Tyrimo medžiaga ir metodai. Tyrime dalyvavo 88 pacientai sergantys IS (amžiaus vidurkis – $40,90 \pm 11,05$; 43 pacientai turėjo RRIS eigą (amžiaus vidurkis – $33,65 \pm 9,24$), 45 pacientai – APIS (amžiaus vidurkis – $47,82 \pm 7,72$)). Visi pacientai tirti Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų Neurologijos centre. Tyrimui buvo atrinkti pacientai, kuriems IS diagnozė patvirtinta remiantis 2005 m. atnaujintais McDonaldo kriterijais, atitinkantys 2010 metų peržiūros McDonaldo kriterijus, neturintys gretutinių patologijų, mėnesį nevartoję antidepressantų ir anksiolitikų. Kontrolinę grupę sudarė 40 sveikų asmenų, nesergančių IS ir kitomis centrinės ar periferinės nervų sistemos, metabolinėmis ligomis, neturėję reikšmingų susirgimų anamnezėje (amžiaus vidurkis – $36,68 \pm 11,38$).

Subjektyviems nusiskundimams atmintimi ir nuovargiu vertinti tiriamiesiems naudotas vizualinis 10 balų skalės klausimynas. Depresijos ir nerimo objektyviai vertinimui taikyta ligoninės nerimo ir depresijos skalė (angl. *Hospital Anxiety and Depression Scale*, HAD). Nuovargio objektyviai vertinimui taikyta nuovargio apibūdinimo skalė (angl. *Fatigue Descriptive Scale*, FDS, Fatigue_DS). IS pacientų fizinė negalia vertinta taikant išsėtinės sklerozės negalios skalę EDSS (angl. *Expanded Disability Status Scale*, EDSS).

KF vertinti tiriamiesiems taikyti testai: skaičių eilės testai (DSF ir DSb), skaičių keitimo simboliu testas (DSST), skaičių jungimo testas (TMTA), skaičių ir raidžių jungimo testas (TMTB), penkių taškų testas (FPT), uždelsto žodžių įsiminimo testas (RAVLT), raidžių ir kategorijų sklandumo testas (LFT), vizualinės-konstruktinės atminties testai (ROCFT), verbalinės-loginės atminties ir verbalinės semantinės atminties testai (WPA).

Rezultatai. Sukonstravus žingsninės tiesinės regresijos modelius IS ir kontrolinei grupei, kuriuose modeliuota KF testų priklausomybė nuo objektyvios depresijos / nerimo / nuovargio, gauta, kad IS grupėje nė vieno KF testo rezultatai nebuvo susiję su objektyviu nuovargiu (Fatigue_DS) ar nerimu (HADN), tačiau buvo keletas testų (FPT, RAVLT_A2, RAVLT_A3, RAVLT_A4, RAVLT_A6), kurių rezultatai siejosi su objektyvios depresijos (HADD) balu (visose regresinėse lygtyse regresijos koeficientai buvo neigiami, svyravo nuo $-0,596$ iki $-0,147$; $p < 0,05$). Kontrolinėje grupėje RAVLT_6, RAVLT_A7 ir RAVLT_atp_kl testų rezultatai priklausė nuo objektyvaus nuovargio (paskutinis) ir nuo objektyvaus nerimo; ir tik vieno testo – TMB rezultatus buvo galima sieti su depresija (regresijos koeficientas – $3,466$; $p < 0,05$).

Analogiškai modeliuojant KF testo rezultatų ir subjektyvių nusiskundimų atmintimi / nuovargiu ryšį, gauta, kad IS grupėje nė vienu atveju KF testų rezultatai nebuvo susiję su sub-

Adresas:

Rasa Kizlaitienė
El. paštas rasa.kizlaitiene@santa.lt

jektyviais nusiskundimais, tuo tarpu kontrolinėje grupėje RAVLT_A6 testo rezultatai priklausė nuo subjektyvių nusiskundimų nuovargiu (regresijos lygtis $13,408-0,371 \times \text{Skundai}$ nuovargiu; koeficientui $p < 0,05$).

Apskaičiavus dalinės koreliacijos koeficientus (atsižvelgta į amžiaus, lyties, ligos trukmės¹, ligos sunkumo¹ (EDSS), IS eigos¹ galimą įtaką) tarp subjektyvių nusiskundimų atmintimi / nuovargiu ir objektyvių depresijos / nerimo / nuovargio rodiklių, gauta, kad IS grupėje subjektyvūs nusiskundimai nuovargiu koreliavo su objektyviu nuovargiu Fatigue_DS ($r = 0,447$; $p < 0,001$). Kontrolinėje grupėje reikšmingų koreliacijų nestebėta.

Išvados. Sergant IS, KF (frontalinės, psichomotorinės reakcijos ir dėmesys, darbinė žodinė atmintis, išmokimas ir uždelstas prisiminimas) yra susijusios su depresija, priklauso nuo IS eigos, tačiau nėra susijusios su nuovargiu (nei objektyviu, nei subjektyviu) ir nerimu. Sveikiems KF testų (uždelsto ir ilgalaikio prisiminimo) rezultatams, atvirkščiai, daugiau įtakos turi nuovargis, kurį atspindi subjektyvūs nusiskundimai nuovargiu, tačiau depresija sveikiems KF rezultatams praktiškai neturėjo įtakos. Sveikiems KF blogėja didėjant amžiui.

Sergant IS, objektyvus nuovargis koreliuoja su subjektyviais nusiskundimais nuovargiu, o subjektyvūs IS paciento nusiskundimai nuovargiu atspindi ir objektyvaus nuovargio išreikštumą. Subjektyvūs nusiskundimai atmintimi, ryškesni sveikųjų nei IS grupėje, atspindi perdėtus sveikųjų nusiskundimus atmintimi ir nepakankamai gerą savo atminties vertinimą sergant IS.

Raktažodžiai: išsėtinė sklerozė, kognityvinių funkcijų sutrikimai, nuovargis, depresija, nerimas, subjektyvūs nusiskundimai.

Neurologijos seminarai 2012; 16(52): 128–142

ĮVADAS

Kognityvinių funkcijų sutrikimai (KFS), sergant išsėtine skleroze (IS), yra svarbus veiksnys, lemiantis gyvenimo kokybę bet kurioje ligos stadijoje [1]. IS gali pasireikšti daugeliu simptomų, tokių kaip jutimo, regos sutrikimai, raumenų jėgos sumažėjimas, koordinacijos sutrikimai, kognityviniai sutrikimai ar skausmas, kurie ligos pradžioje gali keistis pagal ligos paūmėjimus ar remisijas, o ilgainiui gali pereiti į nuolat progresuojančią negalią. Dažnai KFS gyvenimo kokybę pablogina net labiau nei fizinė negalia. KF vertinimas, įvertinant kartu depresiją ir nuovargį, įeina į pagrindinių IS sergančiojo gyvenimo kokybės skalės dalių sudėtį [2].

Dėl KFS sumažėja fizinė nepriklausomybė, sugebėjimas dalyvauti kasdienėje veikloje, bendrauti, vertinti pačios ligos simptomus, motyvaciją medikamentiniam gydymui ir reabilitacijai [3–8]. Dėl KFS pablogėja saugaus vairavimo įgūdžiai, nes blogėja gebėjimas orientuotis tarp daugelio esamų dirgiklių ir sulėtėja reakcija į kitas transporto priemones. Galimai dėl informacijos apdorojimo greičio sulėtėjimo, išmokimo ir atgaminimo pokyčių IS metu ir įvyksta automobilių eismo įvykiai [9, 10]. Tarp nedarbingumo lygį turinčių pacientų KFS nustatomi dažniau. Blogėjantys dėmesio testų, žodinės atminties testų rezultatai prognozuoja sumažėjusį darbingumo lygį [11, 12]. Įvairių klinikinių tyrimų duomenimis, KFS sergant IS nustatoma nuo 40 iki 70 %, o dažniausiai minima riba svyruoja apie 65 % [13, 14]. KFS nustatomi įvairiose ligos stadijose, net kliniškai izoliuoto sindromo metu, visų IS eigų, tarp jų gerybinės IS metu [15–18].

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 ankstyvose IS stadijose, gali būti esminis atminties ir abstraktaus sprendimo sutrikimų komponentas. Iš **vykdomųjų funkcijų**, kurias galima apibūdinti kaip sugebėjimą planuoti, spręsti problemas ir savikontrolę, labiausiai nukenčia egzekutyvinis, arba vykdomasis, funkcionavimas ir abstraktus mąstymas, ypač nuomonės formavimas, atsakomoji reakcija ir veiksmo planavimas [19].

Nors IS būdingi įvairių aspektų ir išreikštumo KFS, nurodoma, kad pačių pacientų **nusiskundimai atmintimi** neatspindi tikrųjų objektyvių KF testų rezultatų. Netgi nurodoma, kad pacientų nusiskundimai atmintimi labiau siejami su depresija ir nuovargiu, o paciento kognityvines funkcijas artimųjų apibūdinimas atspindi labiau, nei paties sergančiojo IS skundai. Vidutinio sunkumo depresiją turintys pacientai pervertina savo atminties sutrikimus ir dėl

¹IS grupės pacientams

pačios depresijos schemas, kai vyrauja negatyvus, pesimistinis savęs, aplinkybių ir ateities vertinimas [20, 33]. Todėl labai svarbu suprasti ryšį tarp paties paciento nusakomo atminties sutrikimo ir atminties įvertinimo objektyviais testais. Mažiau skundžiasi tie pacientai, kurių atminties apdorojimo greičio indeksas yra normalus arba, priešingai, labai nukentėjęs, bet ne saikingai sumažėjęs. Jauniems IS pacientams trumpalaikė atmintis labiau susijusi su subjektyviais nusiskundimais, tačiau nepriklauso nuo fizinės negalios, nuotaikos ar nuovargio [21].

Nuovargis yra vienas iš dažniausių ir labiausiai varginančių simptomų, sergant IS, ir nustatomas iki 53–90 % IS pacientų. Nuovargio sąvoka nėra vienareikšmė, ji gali būti skirtingai suprantama pacientui ir tyrėjui, ją gali būti sunku apibūdinti. Pacientas gali nemokėti nuovargiu pasiskųsti, tuomet tyrėjui sunku nuovargį atpažinti. Į nuovargio, kaip į simptomo, sudėties apibūdinimą gali įeiti daugelis sąvokų: fizinis ir protinis nuovargis, motyvacijos stoka, apsunkinta dėmesio koncentracija, nesugebėjimas užbaigti užduočių, depresijos ir nerimo, nepakankamo poilsio po miego pojūtis, bendras ar tam tikrų raumenų grupių silpnumas, prastas darbingumas namuose ar darbe, nusivylimas sugebėjimu atlikti užplanuotą užduotį, skausmas ar fizinis diskomfortas ir miego sutrikimai. Tačiau įdomu tai, kad egzistuoja tik keletas objektyvių kriterijų, kurie gali pagelbėti gydytojui diagnozuojant nuovargį. Nors, sergant IS, nuovargis dažnas, ilgalaikis ir 40 % pacientų jį patiria kasdien, tyrimų šioje srityje nepakanka [22]. Remiantis gydytojų specialistų rekomendacijomis, nuovargis yra apibūdinamas kaip subjektyvus fizinės ir (ar) protinės energijos trūkumas, kuris individo ar prižiūrinčiojo suvokiamas kaip turintis neigiamos įtakos kasdieniam pageidaujama aktyvumui. Nuovargis skirstomas į ūmų ir lėtinį. Ūmus išsivysto tam tikromis aplinkybėmis, po fizinio aktyvumo ar šilumoje. Lėtinis pastovus nuovargis nustatomas tuomet, kai įvairia trukme tęsiasi ilgiau nei 6 savaites 50 % dienų, riboja funkcinių aktyvumą ar daro įtaką gyvenimo kokybei. IS nuovargis apibūdinamas kaip pirminis, būdingas IS ligai, procesas arba antrinis, išsivystantis dėl lėtinių veiksnių, tokių kaip vaistai, depresija ar prastas miegas [23, 24].

Kadangi, tam tikra prasme, nuovargį patiria kiekvienas asmuo, svarbu atskirti normalų nuovargį nuo patologinio. Sveikųjų populiacijoje apie 23 % asmenų kada nors tam tikru periodu yra patyrę nuovargį. Tačiau, diferencijuojant IS nuovargį, reikėtų atkreipti dėmesį, kad IS nuovargiui būdingas greitas jo atsiradimas, stiprėjimas šilumoje, jis sąveikauja su fiziniu aktyvumu, riboja fizinį aktyvumą ir įvairių užduočių atlikimą. IS nuovargis (ISN) dažnai sukelia problemų pačiam individui, turi įtakos įvairių pareigų vykdymui ar numatytų tikslų įgyvendinimui [22]. Kai kurie tyrėjai ISN skirsto į asteniją, nuvargimą, arba tiesiog simptomą, pabloginantį kitus IS simptomus. Astenija apibūdinama nuovargiu ramybės metu. Nuvargimas – nuovargis fizinės veiklos metu ar po jos, sietinas su piramidinių takų disfunkcija. Nurodoma, kad ISN gali būti ne tik fizinis, bet ir kognityvinis. Į kognityvinio nuovargio sąvoką įeina sumažėjęs gebėjimas koncentruoti dėmesį ir pabaigti užduotį, pablogėjusi vizualinė ir žodinė atmintis, pablogė-

jęs gebėjimas spręsti problemas [25, 26]. Tiksliai ISN etiologija nėra aiški. Galimai nuovargiui išsivystyti įtakos turi periferinių ir centrinių mechanizmų sąveika. ISN nepaaiškinamas lytimi, psichosomatiniais procesais, miego disfunkcija, tačiau turi didelės įtakos IS pacientų gyvenimo kokybei. Labai svarbu nuovargį atpažinti, diagnozuoti, kadangi gali būti taikomas efektyvus medikamentinis ir nemedikamentinis gydymas [27, 28]. Išsėtinės sklerozės nuovargio, jo ryšio su neurologine negalia ir depresija tyrimai pateikia gana prieštarigus rezultatus. Nėra visai aišku, ar nuovargis susijęs su neurologine negalia. Kai kurios studijos nurodo ISN išreikštumo ryšį su neurologine negalia, objektyvizuojama EDSS skale, tačiau kai kurios tokio ryšio neranda. Sergant antrine progresuojančia IS eiga, nuovargis yra didesnis, nei sergant recidyvuojančia remituojančia eiga [29]. Nuovargis nelabai paaiškinamas ligos trukme [24]. Daugelis tyrimų neranda ryšio ir tarp ISN bei depresijos, kiti teigia, kad ISN yra nepriklausomas nuo fizinės negalios, bet priklausomas nuo depresijos. Tai rodytų, kad galimi bendri ISN ir IS depresijos išsivystymo mechanizmai. ISN išsivystyti galimai įtakos turi ir psichologiniai faktoriai arba židiniai pakitimai, lokalizuoti tam tikruose galvos smegenų specifiniuose neuroanatominiuose takuose. Taip pat nurodoma, kad yra ryšio tendencija tarp MRT pakitimų galvos smegenyse ir ISN. ISN išsivysto dėl frontaliųjų skilčių baltosios medžiagos demielinizacijos ir dėl to besivystančios frontalinės žievės ir bazalinių ganglijų disfunkcijos [30, 31].

Nusiskundimai nuovargiu, sergant IS, koreliuoja su nusiskundimais depresija, tačiau nesujungę su kognityvinėmis funkcijomis [32]. Nors IS pacientai nurodo, kad išreikšto nuovargio metu kognityvines užduotis atlieka blogiau, lyginant su tais periodais, kai nuovargio nejaučia, tačiau tokie skundai objektyviai nepatvirtinami. ISN susijęs su negalia, progresuojančia IS eiga, paciento nekokybišku, trumpesniu nei 7,5 val. ar per ilgu naktiniu miegu, silpnai susijęs su nerimu ir depresija ir visai nepriklauso nuo ligos trukmės ir paciento amžiaus [33]. IS nuovargis ilgalaikis, dažniausiai pastovus arba mažai didėjantis laike. Jo išreikštumui didesnę įtaką turi ne paciento fizinė negalia, bet pati nuotaika. Didėjant depresijai, didėja ir nuovargis [34]. Gydant nuovargį ir depresiją, objektyvioms neuropsichologinėms funkcijoms poveikio nėra, tačiau stebimas subjektyvus pagerėjimas [35]. Nors nuovargį jaučia 90 % IS pacientų, tačiau jį apibrėžia skirtingai, todėl ISN įvertinimas gana sudėtingas. **Nuovargiui vertinti** taikomos skirtingos vertinimo skalės ir metodikos, kurios padeda atskirti patologinį IS nuovargį nuo sveikųjų nuovargio ir nuovargio, sergant kitomis ligomis, ar nuo kitų, su IS susijusių, simptomų, tokių kaip depresijos ar mieguistumo. ISN objektyvizuoti gana sunku parinkti vertinimo skales. Naudojamos subjektyvaus ir objektyvaus nuovargio vertinimo skalės. Subjektyviam nuovargiui įvertinti pacientas atsako į klausimus apie nuovargio buvimą ir patiriamą jo sunkumą. Prie subjektyvių skalių priskiriamos ir vizualinės nuovargio įvertinimo skalės. Objektyviam nuovargiui vertinti sukurtos skalės, kuriose skaičiuojami įvairūs raumenų silpnumo parametrai, klaidų skaičius ar laikas, įvertinantis

pastangas, reikalingas atlikti tam tikrą kognityvinę neuropsichologinę užduotį [22]. Dažniau taikomos objektyvaus nuovargio skalės, kurios vertina keletą nuovargio apibūdinimų. Pavyzdžiui, nuovargio apibūdinimo skalė (angl. *Fatigue descriptive scale*, FDS) ir jos sudedamosios dalys vertina nuovargio spontaniškumą, modalumą, dažnį, sunkumą ir Uthofio fenomeną. Kadangi nuovargis apskaičiuojamas taikant tam tikrą formulę, nurodant nuovargio išreikštumą ir jo įtaką pacientui, skalė turi privalumą ir yra patvirtinta tiriant ISN. Svarbu ir tai, kad dėl savo nesudėtingo ir greito atlikimo ji patogi naudoti kasdieniame gydytojo darbe [36]. Objektyvizavus nuovargį, galima vertinti jo įtaką paciento kasdieni fizinei, kognityvinei ar psichosocialinei veiklai. Nuovargio vertinimo skales galima taikyti kartotinais ir taip objektyvizuoti gydant taikomų vaistų efektyvumą [22]. Nurodoma, kad, lyginant IS pacientus ir sveikuosius, skiriasi ne tik subjektyvus nuovargio vertinimas, bet ir objektyvūs fizinių ir protinių užduočių atlikimo rezultatai. Nors ISN susijęs su negalia, tačiau nuovargio kognityvinės ir psichologinės dimensijos yra nepriklausomos [37].

Kai kuriuose tyrimuose nurodoma, kad **depresija** turi įtakos daugiau subjektyviam nuovargiui, tačiau objektyvaus nuovargio neveikia [38]. IS ligos ankstyvoje stadijoje net 40 % pacientų gali būti nustatoma depresija. Buvusį depresijos epizodą anamnezėje nurodo iki 51 % IS pacientų. Tokie pacientai nurodo daugiau IS simptomų ir skundų, ypač akcentuodami raumenų silpnumą ir nuovargį. Tyrimų duomenys rodo, jog didžioji depresija IS pacientų grupėje dažnesnė, lyginant su bendra populiacija, ir pasireiškia apie 50 % IS pacientų. Ji dažniau lydimas dirglumo ir nusivylimo. Depresijos simptomus reikia diferencijuoti nuo nuovargio simptomų, nemigos, kurie klaidingai gali būti interpretuojami kaip susiję IS, bet ne su depresija. Beveik ketvirtadaliui IS pacientų stebimas nerimas, kuris gali būti ir be depresijos. Tokie pacientai turi daugiau fizinių skundų, suicidinių minčių [39, 40]. Depresija gali turėti įtakos kognityvinių funkcijų rezultatams ar nuovargio vertinimui.

Vertinant KFS, sergant IS, svarbu įvertinti depresijos, nerimo ir nuovargio įtaką kognityvinėms funkcijoms. Taip pat labai svarbu įvertinti subjektyvių nusiskundimų atmintimi ir nuovargiu ryšį su objektyviais KF rezultatais ir objektyviu nuovargiu. Lietuvos IS populiacijoje išsamių tyrimų, kurie paaiškintų subjektyvių ir objektyvių atminties, kognityvinių funkcijų bei nuovargio ir depresijos ryšį, palyginimų su sveikaisiais asmenimis, iki šiol atlikta nebuvo.

DARBO TIKSLAS

Ištirti ryšį tarp IS pacientų subjektyvių nusiskundimų atmintimi ir nuovargiu su objektyviai nustatomomis kognityvinėmis funkcijomis, objektyviu nuovargiu, depresija bei nerimu ir palyginti su sveikųjų asmenų subjektyviai ir objektyviai nustatomais kognityvinių funkcijų, depresijos, nerimo bei nuovargio rodikliais.

DARBO UŽDAVINIAI

1. Įvertinti objektyvių nuovargio, depresijos ir nerimo rodiklių ryšį su kognityvinėmis funkcijomis IS pacientų ir sveikų asmenų grupėse.
2. Įvertinti subjektyvių nusiskundimų atmintimi ir nuovargiu ryšį su objektyviai nustatomais kognityvinėmis funkcijomis, nuovargiu, depresija bei nerimu IS pacientams ir sveikiems asmenims.
3. Nustatyti subjektyvių nusiskundimų atmintimi ir nuovargiu ryšį su objektyviais nuovargiu, depresija ir nerimu.
4. Įvertinti sveikųjų asmenų ir IS pacientų subjektyvių nusiskundimų atmintimi, nuovargiu ir objektyvių nuovargio, depresijos ir nerimo išreikštumą.

TYRIMO OBJEKTAS IR METODAI

Tyrimas buvo atliktas Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Neurologijos ir neurochirurgijos klinikos Neurologijos centre, Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų Nervų ligų skyriuje ir Konsultacijų poliklinikoje 2007–2010 metais, gavus Lietuvos biomedicinos etikos komiteto 2007-11-26 leidimą Nr. 52. Kiekvienas tiriamasis, prieš dalyvaudamas tyrime, pasirašė asmens informavimo ir informuoto asmens sutikimo dalyvauti tyrime formą.

Įtraukimo į tyrimą kriterijai

- 1) Asmenys, vyresni nei 18 metų amžiaus.
- 2) IS pacientai, kuriems, remiantis 2005 m. peržiūrėtais McDonaldo kriterijais, diagnozuota išsėtinė sklerozės recidyvuojanti remituojanti arba antrinė progresuojanti eiga ir kurie atitiko peržiūrėtus 2010 m. McDonaldo kriterijus.
- 3) Tiriamieji negalėjo turėti gretutinių ligų, galinčių turėti įtakos neurologinei fizinei negaliai, psichiatrinėms ligoms arba kitoms kognityvines funkcijas trikdančioms centrinės nervų sistemos ligoms.
- 4) Tiriamieji mažiausiai vieną mėnesį buvo nevartoję kognityvines funkcijas veikiančių (antidepresantų, anksiolitikų, neuroleptikų, H2 blokatorių, opiatų ir anticholinerginių) vaistų.
- 5) IS pacientai mažiausiai dvi savaites nebuvo gydyti intraveninio metilprednizolono pulsterapija ir plazmafereze, mažiausiai šešis mėnesius nevartojo pastovaus gydymo peroraliniais kortikosteroidais.

Neįtraukimo į tyrimą kriterijais laikyti bet kokie kriterijai, neatitinkantys išvardintų įtraukimo į tyrimą kriterijų.

Tiriamieji

Tyrimo dalyvavo 88 pacientai, sergantys IS, kurių amžiaus vidurkis buvo $40,90 \pm 11,05$ metų. 43 pacientai turėjo RR IS eigą (amžiaus vidurkis – $33,65 \pm 9,24$ metų), 45 pacientai – AP IS (amžiaus vidurkis – $47,82 \pm 7,72$ metų). Tyri-

mui buvo atrinkti pacientai, kuriems IS diagnozė patvirtinta remiantis 2005 m. atnaujintais McDonaldo kriterijais, atitinkantys 2010 m. peržiūros McDonaldo kriterijus. Kontrolinę grupę sudarė 40 sveikų asmenų, nesergančių IS ir kitomis centrinės ar periferinėmis nervų sistemos, metabolinėmis ligomis, neturėję reikšmingų susirgimų anamnezėje (amžiaus vidurkis – $36,68 \pm 11,38$ metų).

Tyrimo metodai

Kiekvienam tiriamajam buvo atliktas neurologinis ištyrimas, įvertinta bendra būklė siekiant ekskliuduoti kitas neurologines, terapines, psichiatrines, įgimtas ir įgytas ligas bei traumas, galinčias turėti įtakos fiziniams ir neuropsichiatriniais simptomams. Visiems tiramiesiems buvo įvertinami demografiniai duomenys. IS pacientams papildomai įvertinama išsėtinės sklerozės eiga, trukmė ir vartojami vaistai. Kiekvienam IS pacientui, 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.

Subjektyviems nusiskundimams atmintimi vertinti kiekvienam tiriamajam naudotas vizualinis klausimynas, kuriame pagal 10 balų skalę reikėjo įvertinti savo atmintį nuo 0 iki 10 balų. Jei tiriamasis savo atmintį vertino kaip labai blogą, pasirinktinai žymėjo skaitinę reikšmę, artėjančią nulinio link, jei manė, kad atmintis gera ar labai gera, žymėjo skaitinę reikšmę, artėjančią dešimties link.

Subjektyviems nusiskundimams nuovargiu vertinti kiekvienam tiriamajam naudotas vizualinis klausimynas, kuriame pagal 10 balų skalę reikėjo pažymėti savo nuovargį nuo 0 iki 10 balų. Nulis balų reišė, jog nuovargio nėra, 10 balų reišė, kad nuovargis labai didelis, išreikštas maksimaliai, o tarpinės reikšmės atitinkamai didėjančia tvarka nurodė jaučiamo nuovargio išreikštumą.

Depresijos ir nerimo objektyviam vertinimui naudota ligoninės nerimo ir depresijos skalė, (angl. *Hospital Anxiety and Depression Scale*, HAD). Vertindamas savo savijautą per praėjusią savaitę, ilgai nesvarstydamas, tiriamasis turėjo atsakyti į 14 klausimų, pažymėdamas labiausiai jo savijautą atitinkantį klausimo punktą. Maksimaliai išreikštos depresijos (HAD_D) atveju susumavus įverčio balas galėjo būti 21, maksimaliai išreikšto nerimo (HAD_N) – taip pat 21 balas.

Nuovargio objektyviam vertinimui visiems tiramiesiems buvo taikyta nuovargio apibūdinimo skalė (angl. *Fatigue descriptive scale*, FDS, *Fatigue_DS*). Jos sudedamosios dalys vertino nuovargio iniciatyvą (I), modalumą (M), dažnį (D), sunkumą (S) ir Uthofo fenomeno buvimą (U). Nuovargis buvo apskaičiuojamas taikant formulę $I \times (M + D + S) + U$ ir maksimalus objektyvuoto nuovargio balas galėjo būti 17.

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) funkcijos. EDSS vertinimas 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 tikrus apribojimus paciento gyvenime, 6,0–7,5 balo – liga trukdo paciento savarankiškumui, reikalinga pagalba ir 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 (angl. *Digit Span*, DS) variantai DS-f ir DS-b, skaičių keitimo simboliais testas (*Digital Symbol Substitution Test*, DSST), skaičių ir raidžių jungimo testai (*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 nesugebėjo teisingai pakartoti skaičių po dviejų bandymų. Antroje testo dalyje tiriamasis kartojė ilgėjančią skaičių eilę atgaline tvarka, pvz., perskaityta „6, 4, 3, 9“, pacientas atkartoją „9, 3, 4, 6“ („skaičių eilė atgal“; *backward*; DSB).

Psichomotorinių reakcijų greitis ir dėmesys vertinti taikant skaičių keitimo simboliais testą (*Digit Symbol Substitution Test*; DSST). Kiekvienas skaičius nuo 1 iki 9 buvo užkoduotas tam tikrais tą skaičių atitinkančiais simboliais, pateiktais stambiu šriftu testo viršuje, pvz., skaičius „1“ užkoduotas „-“ simboliu, skaičius „7“ užkoduotas „?“ simboliu. Tiriamasis buvo prašomas per tam tikrą laiką (90 sekundžių) teisingai ir nuosekliai užpildyti kuo daugiau langelių skaičius atitinkančiais simboliais. Kuo daugiau simbolių teisingai tiriamasis surašė, tuo rezultatas laikytas geresniu.

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 išmėtytus 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 kiek

1 lentelė. Pacientų charakteristikos*

Požymis	Kontrolinė grupė (n = 40)	IS grupė (n = 88)	P reikšmė
Amžius	36,68 ± 11,38	40,90 ± 11,05	0,049
Vyrai / moterys	15 (37,5 %)/25 (62,5 %)	31 (35,2 %)/57 (64,8 %)	0,804
Mokymosi trukmė mėn.	15,60 ± 2,25	13,70 ± 2,72	< 0,001
IS anamnezė**	1 (2,5 %)	6 (6,8 %)	0,433
Išsilavinimas			0,007
spec. vidurinis	3 (7,5 %)	13 (15,7 %)	
vidurinis	2 (5,0 %)	20 (24,1 %)	
aukštesnysis	6 (15,0 %)	15 (18,1 %)	
aukštasis	21 (52,5 %)	30 (36,1 %)	
nebaigtas aukštasis	8 (20,0 %)	5 (6,0 %)	
EDSS (bendras)	-	3,90 ± 1,69	-
IS trukmė mėn.	-	157,82 ± 104,48	-
MRT TW1			-
0	-	19 (22,1 %)	
1-2	-	27 (31,4 %)	
3+	-	40 (46,5 %)	
MRT TW2			-
0	-	0 (0,0 %)	
1-2	-	6 (6,8 %)	
3-8	-	23 (26,1 %)	
9+	-	59 (67,0 %)	

* – grupių palyginimui kiekybinio kintamojo atžvilgiu taikytas t-testas arba Man-Whitney testas; grupių palyginimui kokybinio kintamojo atžvilgiu taikytas Fišerio tikslusis arba ² testas.

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

MRT – magnetinio rezonanso tomografijos tyrimas; TW1 – T1 režimas; TW2 – T2 režimas.

trumpesnę laiką tiriamasis atliko testą, tuo rezultatas laikytas geresniu.

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 sukonstravo tiriamasis, tuo rezultatas laikytas 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 išklaušė ir kaskart kartojo, kiek prisiminė, 15 tarpusavyje nesusijusių daiktavardžių (pirmąjį RAVLT 1–RAVLT 5) sąrašą, paskui 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 įvardijo tiriamasis, tuo rezultatas laikytas geresniu.

Žodžių atpažinimui ir uždelstam prisiminimui vertinti buvo taikytas RAVLT testo žodžių atpažinimo varian-

tas. Tiriamajam buvo skaitomas 50 žodžių sąrašas, į kurį įėjo 15 žodžių iš RAVLT A testo, 15 žodžių iš RAVLT B testo ir 20 naujų, iki tol negirdėtų žodžių. Jis turėjo atpažinti iš pirmojo A sąrašo, jau anksčiau girdėtus, žodžius. Testui vertinti buvo naudotas tiriamojo padarytų klaidų (neatpažintų ar neteisingai atpažintų žodžių) skaičius. Kuo daugiau klaidingai atpažintų žodžių nurodė tiriamasis, tuo rezultatas laikytas 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). Tiriamojo kelis kartus buvo prašoma per 60 sekundžių įvardinti kuo daugiau bendrinių daiktavardžių. Pirmą kartą buvo prašoma sugalvoti žodžius, kurie prasidėtų raide D, antrą – raide A, trečiąjį – raide S. Toliau buvo prašoma tiriamąjį per 60 sekundžių įvardinti kuo daugiau įvairių „bet kokių naminių ir laukinių gyvulių ir paukščių“. Kuo daugiau žodžių įvardijo tiriamasis, tuo rezultatas laikytas 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

2 lentelė. Regresijos lygtys, nusakančios ryšius IS grupėje*

Priklausomas kintamasis	Regresijos lygtis	Determinacijos koeficientas R ²
CATFIT	19,667 - 4,289 × IS eiga	0,172
DSB	3,905 - 0,483 × IS eiga	0,064
DSF	5,481 + 0,625 × EDSS - 0,07 × amžius	0,139
DSST	69,86 - 9,688 × IS eiga - 2,806 × EDSS - 0,43 × amžius - 6,827 × lytis	0,530
FPT	25,989 - 5,945 × IS eiga - 0,596 × HADD	0,205
LFT_A	9,628 - 1,806 × IS eiga	0,061
LFT_D	10,256 - 2,189 × IS eiga	0,085
LFT_S	10,628 - 2,517 × IS eiga	0,126
RAVLT_A1	6,615 - 0,008 × IS trukmė mėn.	0,185
RAVLT_A2	13,235 - 0,088 × amžius - 1,512 × lytis - 0,147 × HADD	0,404
RAVLT_A3	14,809 - 0,068 × amžius - 1,48 × lytis - 0,176 × HADD - 1,228 × IS eiga	0,460
RAVLT_A4	13,459 - 2,851 × IS eiga - 1,637 × lytis - 0,187 × HADD	0,521
RAVLT_A5	15,336 - 2,421 × IS eiga - 1,264 × lytis - 0,069 × amžius	0,434
RAVLT_A6	12,141 - 1,655 × IS eiga - 2,73 × lytis - 0,264 × HADD	0,332
RAVLT_A7	11,261 - 3,479 × IS eiga - 1,95 × lytis	0,363
RAVLT_atp_kl	0,664 + 0,314 × HADD + 2,389 × IS eiga	0,166
RAVLT_B1	8,345 - 0,061 × amžius - 0,301 × EDSS	0,295
ROCFT_copy	37,347 - 0,897 × EDSS	0,100
ROCFT_delay3	37,464 - 0,442 × amžius	0,335
ROCFT_delay30	36,938 - 0,434 × amžius	0,323
IST, Story	17,501 - 3,219 × IS eiga - 0,668 × EDSS	0,268
TMA	49,512 + 49,599 × IS eiga	0,132
TMB	114,093 + 141,04 × IS eiga	0,196
WPA_1	8,302 - 0,902 × IS eiga	0,060
WPA_2	8,419 - 1,085 × IS eiga	0,083

* – kiekviename regresijos modelyje nepriklausomų kintamųjų sąrašą sudarė IS eiga, HAD_D, HAD_N, Fatigue_DS, amžius, EDSS (bendras balas), ligos trukmė, lytis; pateikiamose regresijos lygtyse visi koeficientai prie nepriklausomų kintamųjų statistiškai 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.); 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.

atlikimas vertintas taškais: 2 taškai už kiekvieną identišką nubraižytą figūros komponentą; 1 taškas už ne iki galo nubraižytą figūros komponentą teisingoje vietoje arba identišką komponentą netiksloje vietoje; 0,5 taško už ne iki galo nubraižytą komponentą netiksloje vietoje; 0 taškų už visiškai neprisimintą nubraižytą komponentą. Vertinant visi taškai buvo sumuojami; didžiausias įvertinimas buvo 36.

Verbalinei loginei atminčiai (darbiniam ir uždels-tam prisiminimui) vertinti buvo naudojamas trumpos istorijos atpasakojimo (IST, Story) variantas. Tiriamasis iš-klausė balsu perskaitytą trumpą rišlią loginę istoriją, pada-lintą į 24 informacinius segmentus, kurių kiekvieno prisi-minimas buvo įvertintas 1 tašku už identiškai pakartotą segmentą, 0 taškų už neprisimintą segmentą. Vertinant taš-kai 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. Tiriama-jam išklausius visas dešimt žodžių porų, tyrėjas skaitė pir-mąjį poros žodį, kuriam anksčiau girdėtą antrą poros žodį įvardijo tiriamasis. Vertintas teisingai įvardintų žodžių skaičius tuoj pat išklausius (WPA1) ir po kurio laiko be pri-minimo, praėjus 30 minučių (WPA2).

Statistinė analizė

Duomenys analizuoti statistiniu programų paketu SPSS 17.0 (versijon for Windows). Kiekybiniais kinta-miesiems aprašomoji statistika pateikiama taip – vidur-kis ± standartinis nuokrypis; kokybiniais kintamiesiems pateikiami absoliutūs ir santykiniai dažniai. Lyginant dvi grupes kiekybinio kintamojo atžvilgiu taikytas t-testas nepriklausomoms imtims arba neparimetrinis jo analo-gas – Mann-Whitney testas. Tiriant KF ryšį su objekty-viais depresijos / nerimo / nuovargio rodikliais, taip pat su subjektyviais nusiskundimais atmintimi / nuovargiu,

3 lentelė. Regresijos lygtys, nusakancios ryšius kontrolinėje grupėje

Priklausomas kintamasis	Regresijos lygtis	Determinacijos koeficientas R ²
CATfIT	27,567 - 0,15 × amžius	0,109
DSB	**	**
DSF	**	**
DSST	**	**
FPT	32 + 8,133 × lytis	0,127
LFT_A	**	**
LFT_D	15,892 - 0,11 × amžius	0,113
LFT_S	**	**
RAVLT_A1	**	**
RAVLT_A2	13,185 - 0,076 × amžius	0,212
RAVLT_A3	**	**
RAVLT_A4	15,282 - 0,059 × amžius	0,136
RAVLT_A5	**	**
RAVLT_A6	12,738 - 0,292 × Fatigue_DS	0,101
RAVLT_A7	12,926 - 0,364 × Fatigue_DS	0,155
RAVLT_atp_kl	0,67 + 0,227 × Fatigue_DS - 0,088 × HADN	0,319
RAVLT_B1	**	**
ROCFT_copy	**	**
ROCFT_delay3	**	**
ROCFT_delay30	**	**
IST, Story	**	**
TMA	35 - 6,267 × lytis	0,100
TMB	62,45 + 3,466 × HADD	0,182
WPA_1	**	**
WPA_2	**	**

* - kiekviename regresijos modelyje nepriklausomų kintamųjų sąrašą sudarė HAD_D, HAD_N, Fatigue_DS, amžius, lytis; pateikiamose regresijos lygtyse visi koeficientai prie nepriklausomų kintamųjų statistiškai reikšmingai skiriasi nuo nulio (reikšmingumo lygmuo - 0,05); stulpelyje R² pateikiamas determinacijos koeficientas; nepriklausomi kintamieji regresijos lygtyse išrikiuoti pagal pateikimo į modelį eiliškumą (pirmo kintamojo indėlis į determinacijos koeficientą didžiausias, antro - mažesnis ir t. t.); 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.

** - modelyje nebuvo reikšmingų kintamųjų.

konstruoti tiesinės regresijos modeliai. Taikytas žingsninis „forward“ kintamųjų atrankos metodas. Kintamasis įtrauktas į regresijos lygtį, jei jo reikšmingumas neviršijo 0,05.

Tiriant subjektyvių nusiskundimų atmintimi / nuovargiu ryšį su objektyviais depresijos / nerimo / nuovargio rodikliais, skaičiuoti daliniai koreliacijos koeficientai.

Visos pateikiamos p reikšmės yra dvipusės. Reikšmingumo lygmuo laikomas fiksuotu ir lygiu 0,05.

REZULTATAI

Iš viso analizuoti 128 asmenų duomenys: 88 pacientai sergo IS, likę 40 sudarė kontrolinę grupę. Pacientų charakteristikos pateikiamos 1 lentelėje. Grupės statistiškai reikšmingai skyrėsi amžiaus, mokymosi trukmės ir išsilavinimo atžvilgiu, tačiau nesiskyrė lyties ir IS anamnezės atžvilgiu.

Objektyvių nuovargio, depresijos, nerimo rodiklių ryšys su KF IS ir kontrolės grupėse

Siekdami ištirti KF ir nuovargio / depresijos / nerimo ryšį, taikėme tokią schemą: kiekvienam KF apibūdinančiam testui konstravome tiesinės regresijos modelį, kuriame priklausomu kintamuoju laikytas KF testo rezultatas, o nepriklausomais - Fatigue_DS, HAD_D, HAD_N, amžius, EDSS (bendras balas)², ligos trukmė², ligos forma², lytis. Tokie kintamieji, kaip amžius, lytis, ligos forma ar ligos sunkumą apibūdinantis EDSS, įtraukti siekiant išvengti jų galimos įtakos ir gauti objektyvesnį vaizdą. Taikytas žingsninis („forward“) kintamųjų atrankos metodas. Modelyje liko tik statistiškai reikšmingi kintamieji. Tuo atveju, kai tarp jų gavome bent vieną iš depresiją / nerimą / nuovargį apibūdinančių rodiklių, turėjome pagrindą manyti, kad egzistuoja ryšys tarp KF ir minėtų dydžių.

²IS grupės pacientams

4 lentelė. Regresijos lygtys, nusakancios ryšius IS grupėje*

Priklausomas kintamasis	Regresijos lygtis	Determinacijos koeficientas R ²
CATFIT	19,667 - 4,289 × IS eiga	0,172
DSB	3,905 - 0,483 × IS eiga	0,064
DSF	5,481 + 0,625 × EDSS - 0,07 × amžius	0,139
DSST	69,86 - 9,688 × IS eiga - 2,806 × EDSS - 0,43 × amžius - 6,827 × lytis	0,530
FPT	23,674 - 8,252 × IS eiga	0,167
LFT_A	9,628 - 1,806 × IS eiga	0,061
LFT_D	10,256 - 2,189 × IS eiga	0,085
LFT_S	10,628 - 2,517 × IS eiga	0,126
RAVLT_A1	6,615 - 0,008 × IS trukmė mėn.	0,185
RAVLT_A2	13,653 - 0,12 × amžius - 1,415 × lytis	0,370
RAVLT_A3	15,141 - 0,099 × amžius - 1,348 × lytis - 1,463 × IS eiga	0,423
RAVLT_A4	15,049 - 2,59 × is_var3 - 1,57 × lytis - 0,069 × amžius	0,515
RAVLT_A5	15,336 - 2,421 × IS eiga - 1,264 × lytis - 0,069 × amžius	0,434
RAVLT_A6	11,013 - 2,68 × IS eiga - 2,436 × lytis	0,269
RAVLT_A7	11,261 - 3,479 × IS eiga - 1,95 × lytis	0,363
RAVLT_atp_kl	1,884 + 3,605 × IS eiga	0,124
RAVLT_B1	8,345 - 0,061 × amžius - 0,301 × EDSS	0,295
ROCFT_copy	37,347 - 0,897 × EDSS	0,100
ROCFT_delay3	37,464 - 0,442 × amžius	0,335
ROCFT_delay30	36,938 - 0,434 × amžius	0,323
Story	17,501 - 3,219 × IS eiga - 0,668 × EDSS	0,268
TMA	49,512 + 49,599 × IS eiga	0,132
TMB	114,093 + 141,04 × IS eiga	0,196
WPA_1	8,302 - 0,902 × IS eiga	0,060
WPA_2	8,419 - 1,085 × IS eiga	0,083

* - kiekviename regresijos modelyje nepriklausomų kintamųjų sąrašą sudarė IS eiga, skundai nuovargiu, skundai atmintimi, amžius, EDSS (bendras balas), ligos trukmė, lytis; pateikiamose regresijos lygtyse visi koeficientai prie nepriklausomų kintamųjų statistiškai 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.); 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.

Modelių lygtys pateikiamos 2 ir 3 lentelėse. Matome, kad IS grupėje nė vieno KF testo rezultatai nebuvo susiję su objektyviu nuovargiu (Fatigue_DS) ar nerimu (HAD_N), tačiau buvo nemažai rodiklių, kurie priklausė nuo depresijos sunkumo: 1) FPT, penkių taškų testo, atspindintis frontales, psichomotorines funkcijas ir dėmesį; 2) RAVLT testo, atspindinčio darbinę žodinę atmintį, išmokimo įsiminimo bandymai, RAVLT_A2, RAVLT_A3, RAVLT_A4; 3) uždelstą prisiminimą, RAVLT_A6, atspindinčio testo. Taip pat beveik visų atliktų testų rezultatai priklausė nuo IS eigos.

Tuo tarpu kontrolinėje grupėje stebėtos kitokios tendencijos: 1) RAVLT_6 testo, atspindinčio uždelstą žodinių prisiminimą; 2) RAVLT_A7 testo, atspindinčio ilgalaikį prisiminimą; 3) RAVLT_atp_kl testo, vertinančio žodžių atpažinimą ir uždelstą prisiminimą, rezultatai sietini su objektyviu nuovargiu (paskutinis ir su nerimu) ir tik vieno testo - TMB, atspindinčio protinį lankstumą, dėmesio koncentraciją ir frontales funkcijas, rezultatus galima buvo

sieti su depresija. Kitas dažnas veiksnys, turintis įtakos sveikųjų KF testų rezultatams, buvo amžius. Nemažai testų rezultatų nepriklausė nei nuo amžiaus, nei nuo lyties.

Taigi, galime teigti, kad sveikų asmenų grupėje dominuojantis veiksnys, susijęs su KF, yra nuovargis, o IS grupėje - depresijos išreikštumas.

Subjektyvių nusiskundimų atmintimi ir nuovargiu ryšys su objektyviais KF, nuovargiu, depresija ir nerimu

Siekdami ištirti ryšį tarp subjektyvių nusiskundimų atmintimi, nuovargiu su objektyvių KF rezultatais, taikėme analogišką schemą tai, kuri buvo taikoma tiriant objektyvių rodiklių ryšį su kognityvinėmis funkcijomis, t. y. konstravome tiesinės regresijos modelius, kuriuose priklausomu kintamuoju ėmėme KF apibūdinančio testo reikšmes, o nepriklausomais - subjektyvius nusiskundimus atmintimi, subjektyvius nusiskundimus nuovargiu, amžių, EDSS

5 lentelė. Regresijos lygtys, nusakancios ryšius kontrolinėje grupėje

Priklausomas kintamasis	Regresijos lygtis	Determinacijos koeficientas R ²
CATflT	27,567 - 0,15 × amžius	0,109
DSB	**	**
DSF	**	**
DSST	**	**
FPT	32 + 8,133 × lytis	0,127
LFT_A	**	**
LFT_D	15,892 - 0,11 × amžius	0,113
LFT_S	**	**
RAVLT_A1	**	**
RAVLT_A2	13,185 - 0,076 × amžius	0,212
RAVLT_A3	8,166 + 0,522 × skundai atmintimi	0,142
RAVLT_A4	15,282 - 0,059 × amžius	0,136
RAVLT_A5	**	**
RAVLT_A6	13,408 - 0,371 × skundai nuovargiu	0,098
RAVLT_A7	**	**
RAVLT_atp_kl	**	**
RAVLT_B1	**	**
ROCFT_copy	**	**
ROCFT_delay3	18,397 + 1,432 × skundai atmintimi	0,122
ROCFT_delay30	**	**
Story	**	**
TMA	35 - 6,267 × lytis	
TMB	**	**
WPA_1	**	**
WPA_2	**	**

* - kiekviename regresijos modelyje nepriklausomų kintamųjų sąrašą sudarė skundai nuovargiu, skundai atmintimi, amžius; 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.); 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.

** - modelyje nebuvo reikšmingų kintamųjų.

(bendrą balą)³, ligos trukmę³, ligos eiga³, lytį. Tokie kintamieji, kaip amžius, ligos eiga ar ligos sunkumą apibūdinantys EDSS, įtraukti siekiant išvengti jų galimos įtakos ir gauti objektyvesnį vaizdą. Kaip ir prieš tai, taikytas žingsninis („forward“) kintamųjų atrankos metodas. Rezultatas - modelyje liko tik statistškai reikšmingi kintamieji. Tuo atveju, kai tarp jų gavome bent vieną iš skundus atmintimi ar nuovargiu apibūdinančių rodiklių, turėjome pagrindą manyti, kad egzistuoja ryšys tarp KF ir minėtų dydžių. Modelių lygtys pateikiamos 4 ir 5 lentelėse. Matome, kad IS grupėje nė vienu atveju KF testų rezultatai nebuvo susiję nei su skundais nuovargiu, nei su skundais atmintimi. Tuo tarpu kontrolinėje grupėje kelių testų rezultatai buvo susiję su pacientų skundais nuovargiu: 1) RAVLT_A6, atspindinčiu uždelstą žodinių įsiminimą, ir skundais atmintimi: 1) RAVLT_A3, atspindinčiu žodinių įsiminimą ir 2) ROCFT_delay3, atspindinčiu uždelstą vizualinę atmin-

tį. Iš jų matome, kad kontrolinėje grupėje skundai nuovargiu atitiko testų rezultatus (labiau skundęsi pacientai blogiau atliko testą, nes rinko mažiau taškų - mažiau įsiminė žodžių, vizualinės figūros elementų). Tuo tarpu skundai atmintimi neatspindėjo testo rezultatų (labiau besiskundžiantys atliko testą geriau, nes rinko daugiau taškų - daugiau įsiminė žodžių ir vizualinių figūros elementų). Galima manyti, kad subjektyvūs sveikų asmenų skundai atmintimi neatspindi esamų realių kognityvinių funkcijų, ypač vertinant tai, kad objektyvūs rodikliai turėjo ryšį su KF testų rezultatais (3 lentelė).

Subjektyvių nusiskundimų atmintimi ir nuovargiu ryšys su objektyviais nuovargiu, depresija ir nerimu

Galiausiai, siekdami iširti subjektyvių nusiskundimų atmintimi ir nuovargiu ryšį su objektyviais nuovargiu / depresija / nerimu, skaičiavome dalinės koreliacijos koeficientus tarp šių rodiklių, atmesdami galimą amžiaus, ly-

³IS grupės pacientams

6 lentelė. Subjektyvių ir objektyvių rodiklių ryšys kontrolinėje ir IS grupėse*

	Kontrolinė grupė (n = 40)		IS grupė (n = 88)	
	Skundai atmintimi	Skundai nuovargiu	Skundai atmintimi	Skundai nuovargiu
Fatigue_DS	0,133 (0,427)	0,134 (0,422)	0,072 (0,516)	0,447 (< 0,001)
HADD	-0,058 (0,731)	0,163 (0,327)	-0,069 (0,534)	0,163 (0,141)
HADN	-0,098 (0,557)	0,115 (0,491)	-0,158 (0,154)	0,083 (0,458)

* - lentelėje pateikiamas dalinės koreliacijos koeficientas ir p reikšmė, skirta tikrinti hipotezei apie koreliacijos nebuvimą: r (p); skaičiuojant dalinės koreliacijos koeficientus IS grupėje, buvo atmetama amžiaus, lyties, IS eigos, ligos trukmės ir ligos sunkumo (EDSS) įtaka; skaičiuojant koreliacijos koeficientus kontrolinėje grupėje, buvo atmetama amžiaus ir lyties įtaka.

7 lentelė. Objektyvūs ir subjektyvūs rodikliai kontrolinėje ir IS grupėse*

	Kontrolinė grupė (n = 40)	IS grupė (n = 88)	P reikšmė
Skundai atmintimi	7,88 ± 1,18	6,40 ± 1,68	< 0,001
Skundai nuovargiu	3,33 ± 1,79	5,45 ± 2,36	< 0,001
HADD	4,08 ± 3,74	5,86 ± 3,88	0,005
HADN	6,63 ± 4,07	8,23 ± 4,03	0,040
Fatigue_DS	1,93 ± 2,30	6,45 ± 4,43	< 0,001

* - palyginimams taikytas studento t testas arba neparametrinis Mann-Whitney testas.

ties, ligos trukmės⁴, eigos⁴ ir sunkumo (EDSS bendras balas) įtaką⁴. Rezultatai pateikiami 6 lentelėje. Iš jų matome, kad IS grupėje subjektyvūs skundai nuovargiu reikšmingai koreliavo su objektyviu nuovargio vertinimu (Fatigue_DS; r = 0,447, p < 0,001). Kontrolinėje grupėje nė vienos reikšmingos koreliacijos nenustatyta.

Apskaičiavę dalinės koreliacijos koeficientą tarp subjektyvių nusiskundimų atmintimi ir nuovargiu IS grupėje, gavome, kad jis reikšmingai nesiskyrė nuo nulio (r = 0,092, p = 0,407), tuo tarpu kontrolinėje grupėje jis buvo reikšmingas ir neigiamas (r = -0,497, p = 0,002).

Sveikųjų asmenų ir IS pacientų subjektyvių nusiskundimų atmintimi, nuovargiu ir objektyvių nuovargio, depresijos ir nerimo išreikštumo įvertinimas

Palyginus kontrolinę ir IS grupes, subjektyvių nusiskundimų nuovargiu / atmintimi atžvilgiu ir objektyvių nuovargio / depresijos / nerimo rodiklių atžvilgiu, gavome, kad objektyvūs depresijos / nerimo / nuovargio rodikliai buvo didesni IS grupėje, tuo tarpu subjektyvūs skundai atmintimi buvo labiau išreikšti kontrolinėje grupėje (7 lentelė). Gauti rezultatai dar kartą patvirtino prielaidą, kad sveikųjų asmenų nusiskundimai atmintimi veikiausiai yra perdėti. Taip pat galima manyti, kad IS sergantieji nepakankamai gerai įvertina savo atmintį ir jos pablogėjimu skundžiasi mažiau.

REZULTATŲ APTARIMAS

Kognityvinės funkcijos, nurodoma, nukenčia iki 70 % IS pacientų. KFS pasireiškia įvairiose stadijose, kliniškai izoliuoto sindromo metu ir įvairių, įskaitant gerybinę IS, eigų metu [41, 42]. Tačiau progresuojančių ligos eigų metu KF

⁴IS grupės pacientams

pažeidimas išreikštas labiau [43]. Norėdami išryškinti objektyvių nuovargio ir depresijos įtaką KF ir galimą IS eigų įtaką, tyrėme dvi kliniškai gerai besiskiriančias recidyvuojančią remituojančią ir antrinę progresuojančią IS eigas ir jas lyginome su sveikųjų asmenų rodikliais. Nurodoma, kad, esant antrinei progresuojančiai (AP) IS, KF nukenčia labiau [44]. Ligos eigos įtaką KF mes taip pat patvirtinome, gaudami, kad, esant APIS, kognityvinius testus IS pacientai atlieka prasčiau.

Didžioji depresija, sergant IS, tam tikrais laikotarpiais gali būti nustatoma 50 %, tačiau depresijos simptomai gali būti stebimi daug didesnei pacientų daliai. Neturintys didžiosios depresijos IS, pacientai gali turėti tam tikrų depresijos ar nerimo simptomų, kurių subjektyviais skundais neišsako, tačiau, atliekant depresijai ir nerimui vertinti skalės, juos galima objektyvizuoti kiekybiškai. Depresijos įtaką KF vertinti svarbu, kadangi ji gali turėti įtakos kognityvinių testų rezultatams. Pacientai, turintys depresijos simptomų, blogiau atlieka ypač darbinio dėmesio reikalaujančias kognityvines užduotis [45]. Savo tyrime nustatėme, kad depresijos simptomai labiau išreikšti IS grupėje, didesnio nerimo tendencija taip pat gauta IS grupėje. Depresijos išsivystymą galima būtų aiškinti ne tik kaip reakciją į pačią IS ar jos simptomus, bet ir kaip etiopatogenetinių procesų galvos smegenyse, demielinizacijos židinių ir atrofijos, sukeltą mediatorių cirkuliacinių ratų morfologinių ir biocheminių pažeidimą. Tokiais depresijos ir kognityvinių procesų bendrumais galima būtų paaiškinti literatūroje aprašomą ir mūsų tyrimu patvirtintą depresijos išreikštumo neigiamą įtaką kognityvinių testų rezultatams. Ypač su depresija sietinos frontalinės, psichomotorinės funkcijos ir dėmesys (FPT), išmokimo, žodinio įsiminimo greitis, uždelstas prisiminimas (RAVLT). Sveikiems depresijos simptomų išraiška mažesnė nei IS pacientams ir įtaka KF buvo stebėta atliekant tik TMB testą, atspindintį protinį lankstumą, dėmesio koncentraciją ir frontales funkcijas.

Nuovargis būdingas beveik visiems IS pacientams, jo išreikštamui vertinti plačiai naudojama daugiau kaip 30 skirtingų instrumentų. Tačiau Lietuvoje nuovargio, sergant IS, kiekybinis vertinimas praktikoje beveik nepaplitęs. Mūsų tyrime siekėme įvertinti IS pacientų nuovargio išreikštamą, palyginti jį su sveikųjų nuovargiu ir įvertinti ryšį su kognityvinėmis funkcijomis. Ryšio tarp nuovargio ir KF IS pacientams neradome. Tačiau sveikiems, nors paties nuovargio išreikštamumas buvo daug mažesnis, toks ryšys buvo nustatytas. Tai būtų galima paaiškinti tuo, kad IS atveju KF stipresnę įtaką turi ne tik pats nuovargis, bet ir kiti ligos veiksniai. Sveikiems, nesant kitų pataloginių veiksnių, išryškėja net ir mažai išreikšto nuovargio įtaka KF rezultatams. Kadangi nuovargį galima objektyvizuoti ir įvertinti jo išreikštamą, todėl jį reikalinga nustatyti kartotinai dinamikoje, vertinant jo pokyčius. Diskutuotinas klausimas, ar tinkama vertinti nuovargio išreikštamą IS ir sveikiems, taikant tą pačią nuovargio apibūdinimo skalę. Yra nuomonė, kad, taikant tuos pačius vertinimo instrumentus, gaunami tiesiog vertinamų objektų atitinkami atspindžiai, kuriuos tarpusavyje galima palyginti. Todėl kai kuriuose tyrimuose sveikiems ir patologiją turintiems asmenims gali būti identiškai taikomos tam tikros patologijos įvertinimo skalės [22]. Savo tyrime mes taip pat taikėme identišką skalę, vertindami sveikųjų ir IS grupių nuovargį, ir jį palyginome. Nurodoma, kad, sergant IS, stebimas vidutiniškai išreikštas ryšys tarp depresijos ir nuovargio. Tam gali turėti įtakos bendri IS nuovargio ir depresijos išsivystymo mechanizmai, psichologiniai faktoriai ar smegenų pažeidimas. Mūsų tyrime šio ryšio nenagrinėjome, kadangi siekėme kito tikslo – nustatyti, ar subjektyvūs nusiskundimai atmintimi ir nuovargiu atspindi realų, objektyviai nustatomą depresijos ir nuovargio išreikštamą.

Vertindami literatūros duomenis ir klinikinį patyrimą, turėjome nuomonę, kad nusiskundimai atmintimi nebūtinai turi atitikti realias kognityvines funkcijas [35]. Darbe siekėme patikrinti, kaip tarpusavyje susiję subjektyvūs ir objektyvūs atminties ir KF rodikliai, ir palyginti juos su sveikųjų subjektyviais ir objektyviais KF parametrais. Nustatėme, kad IS grupėje KF testų rezultatai nebuvo susiję nei su skundais nuovargiu, nei su nusiskundimais atmintimi. Visgi manytume, kad mūsų tyrimas nepaneigė subjektyvaus nuovargio įtakos fiziniams simptomams, nes tokio ryšio mes nenagrinėjome. Neradę ryšio tarp subjektyvių nusiskundimų atmintimi ir objektyvių KF, manytume, kad IS pacientai nepakankamai gerai įvertina savo atmintį, galimai neteikdami jos pablogėjimui tokios reikšmės, kaip kad fiziniams simptomams, kurie IS metu galimai labiau, pacientų nuomone, daro įtaką gyvenimo kokybei. Literatūroje nurodomi dvejopi duomenys: 1) vienuose randamas tam tikras subjektyvių nusiskundimų ir KF ryšys, tačiau jis nėra linijinis ir jam įtakos turi amžius, kai vyresni pacientai dažniau linkę skųstis atminties pablogėjimu; 2) kituose tyrimuose nurodoma, kad pacientai gali atminties sutrikimo nenurodyti, bet tai nereiškia, kad jų nereikėtų tirti dėl KF objektyviais testais. Taip pat subjektyvių nusiskundimų nebūvi-

mas neprognozuoja, kad nebus aptikta objektyvių KFS [21, 46].

Literatūroje nurodoma, kad ne tik fiziniai simptomai, paralyžiai ar pusiausvyros sutrikimai yra pagrindinės nedarbingumo priežastys, bet būtent neuropsichiatriniai simptomai turi įtakos tam, kad pacientas neturi motyvacijos tęsti anksčiau įprastą gyvenimo būdą. Mes savo tyrimu nenagrinėjome KF įtakos darbingumui, tačiau tokius duomenis rinkome ir planuosime apžvelgti ateities darbuose. Darbe palyginome sveikųjų nusiskundimų nuovargiu ir atmintimi ryšį su objektyviomis KF ir objektyviu nuovargiu. Ir kas skirtinga, gavome, kad sveikųjų nusiskundimai nuovargiu, neatsižvelgiant į amžių ir lytį, atspindi pablogėjusį uždelstą žodinių įsiminimą (RAVLT_A6), o nusiskundimai atmintimi susiję su blogesniu įsiminimu (RAVLT_3) ir vizualine trumpalaikė atmintimi (ROCFT_delay3). Tuo tarpu sveikųjų nusiskundimai atmintimi neatspindėjo realių testų rezultatų, nes labiau besiskundę atmintimi KF atliko geriau – daugiau įsiminė žodžių ir vizualinės figūros elementų. Tai rodo, kad sveikųjų nusiskundimai atmintimi yra didesni, nei sergančiųjų IS, nes sveikieji linkę pervertinti savo subjektyvius pojūčius ir, galimai, fizinės negalios nebuvimas sveikiems nereiškia visavertės gyvenimo kokybės. Tuo tarpu IS pacientai, turėdami pastovios fizinės negalios simptomų, atminties problemoms teikia mažai reikšmės ir jų neakcentuoja.

Pabandę išsiaiškinti IS ir sveikųjų grupėse, ar subjektyvūs nusiskundimai nuovargiu ir depresija atitinka objektyvių nuovargį ir depresiją bei nerimą, nustatėme, kad IS grupėje subjektyvūs skundai atspindėjo objektyvių nuovargį, tačiau sveikiems jokie ryšio tarp nusiskundimų ir realių nuovargio ir depresijos ar nerimo rodiklių gauta nebuvo. Tai dar kartą patvirtina tą faktą, kad sveikieji linkę labiau pervertinti ne tik savo atminties problemas, bet ir savo subjektyvias emocijas ir nuotaiką, tačiau tai neatspindi tikrosios atminties, tikrojo nuovargio ir depresijos bei nerimo išreikštamumo. Remiantis mūsų darbu, galimai dėl to, kai sveikasis skundžiasi, kad jam yra „blogai“, norėtusi daryti prielaidą, kad tai veikiausiai nėra visiška tiesa, ir šie nusiskundimai galėtų būti susiję su tam tikra geografine, istorine ir kultūrine sankloda. Vertinant kitą Lietuvoje atliktą tyrimą, kai buvo lyginti nusiskundimai atmintimi tarp epilepsija sergančių ir sveikų asmenų, kuriame nurodoma, kad epilepsija sergantys pacientai skundžiasi dažnesniais ir ryškesniais atminties sutrikimais, nei sveiki panašaus amžiaus asmenys, tokios prielaidos patvirtinti nepavyktų. Epilepsijos tyrime nurodoma, kad pacientų nusiskundimai atmintimi neatitinta objektyviais kognityviniais testais nustatomų sutrikimų, o didžiausią įtaką subjektyviems epilepsija sergančiųjų nusiskundimams turi depresijos laipsnis [47].

Manytume, kad neatsižvelgiant į nusiskundimus atminties sutrikimu ar nuovargiu, reikėtų įvertinti IS paciento KF ir nuovargį objektyviais testais. Taip pat reikėtų vertinti depresijos ir nerimo išreikštamą, o esant išreikštiems depresijos simptomams, skirti gydymą antidepressantais pagal psichiatrų rekomendacijas ir kognityvinius testus vertinti dinamikoje [48].

IŠVADOS

- Sergant IS, KF (frontalinės, psichomotorinės reakcijos ir dėmesys, darbinė žodinė atmintis, išmokimas ir uždelstas prisiminimas) susijusios su depresija, kuri turi neigiamos įtakos KF rezultatams, priklauso nuo IS eigos, tačiau nėra susijusios su nuovargiu ir nerimu. Sveikiesiems KF (uždelstam ir ilgalaikiam prisiminimui) įtakos turi nuovargis, tačiau depresija turi menką įtaką.

- Sergant IS, subjektyvūs nusiskundimai atmintimi ir nuovargiu nesusiję su KF. Sveikųjų nusiskundimai atmintimi nesusiję su KF, tačiau nusiskundimai nuovargiu turį ryšį su KF (žodiniu įsiminimu ir uždelsta vizualine atmintimi).

- Sergant IS, subjektyvūs nusiskundimai nuovargiu atspindi objektyvaus nuovargio išreikštumą, tačiau nusiskundimai atmintimi su nuovargiu ir depresija nesusiję. Sveikiesiems nusiskundimai atmintimi ir nuovargiu nesusiję nei su objektyviu nuovargiu, nei su depresija.

- IS pacientams labiau išreikšti objektyvūs depresija ir nuovargis, tačiau subjektyvūs nusiskundimai atmintimi ryškesni sveikųjų grupėje, kas atspindi perdėtus sveikųjų nusiskundimus atmintimi ir nepakankamai gerą savo atminties vertinimą, sergant IS.

PRAKTINĖ NAUDA

Kadangi IS pacientų skundai atmintimi nenurodo KFS išreikštumo, IS pacientai linkę nelabai akcentuoti savo atminties pablogėjimo, todėl, neatsižvelgiant į tai, ar pacientas skundžiasi atminties sutrikimu ar ne, svarbu vertinti kognityvines funkcijas, jas objektyvizuoti pritaikius tam tikrą, IS KF vertinti tinkamą, kognityvinių testų rinkinį.

Nors nuovargį patiria beveik 90 % IS pacientų, tačiau labai svarbu vertinti ne tik subjektyvų nuovargį, bet ir būtiną jį objektyvizuoti pritaikius nuovargio vertinimo skalę, kuri turėtų būti tinkama ir paprasta naudoti IS pacientų tyrimams. IS nuovargį labai svarbu vertinti dinamiškoje, kadangi jo pokyčiai gali būti sietini su ligos dinamikos ar gydymo efektyvumo vertinimu.

Taip pat svarbu, prieš atliekant KF tyrimus, įvertinti IS pacientų emocinę būklę, patikslinti depresiją ir nerimą. Kadangi depresija gali turėti įtakos KF rezultatams, nustatčius objektyviai labiau išreikštą depresinę simptomatiką, būtų tikslinga depresiją gydyti, o KFS reikėtų vertinti dinamiškoje.

Gauta:
2012 03 04

Priimta spaudai:
2012 04 18

Literatūra

1. Mitchell AJ, Benito Leon J, Gonzalez JM, Rivera-Navarro J. Quality of life and its assessment in multiple sclerosis: integrating physical and psychological components of well-being. *Lancet Neurology* 2005; 4: 556-66.
2. Opara JA, Jaracz K, Broła W. Quality of life in multiple sclerosis. *Journal of Medicine and Life* 2010; 3(4): 352-8.

3. Rao SM, Leo GJ, Ellington L, et al. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. II: Impact on employment and social functioning. *Neurology* 1991; 41: 692-6.
4. Ehresperger MM, Grether A, Romer G, et al. Neuropsychological dysfunction, depression, physical disability, and coping processes in families with a parent affected by multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 2008; 14: 1106-12.
5. Bruce JM, Hancock LM, Arnett P, Lynch S. Treatment adherence in multiple sclerosis: association with emotional status, personality and cognition. *Journal Behav Medicine* 2010; 33: 219-27.
6. Goverover Y, Genova HM, Hillaty FG, DeLuca J. The relationship between neuropsychological measures and the timed instrumental activities of daily living task in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 2007; 13: 636-44.
7. Vahter L, Zopp I, Kreegipuu M, et al. Clean intermittent self-catheterization in persons with multiple sclerosis: the influence of cognitive dysfunction. *Multiple Sclerosis* 2009; 15: 379-84.
8. Langton DW, Thompson AJ. Multiple sclerosis: a preliminary study of selected variables affecting rehabilitation outcome. *Multiple Sclerosis* 1999; 5: 94-100.
9. Marcotte TD, Rosenthal TJ, Roberts E, et al. The contribution of cognition and spasticity to driving performance in multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabilitation* 2008; 8: 1753-8.
10. Schultheis MT, Weisser V, Ang J, et al. Examining the relationship between cognition and driving performance in multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabilitation* 2010; 91: 465-73.
11. R. Kizlaitienė, V. Budrys, G. Kaubrys, et al. Driving and Multiple sclerosis. 15th Congress of the European Federation of Neurological societies, EFNS. Budapest, Hungary, P 1575. Sept 10-13, 2011.
12. Honarmand K, Akbar N, Kou N, Feinstein A. Predicting employment status in multiple sclerosis patients: the utility of the MS functional composite. *J Neurol* 2011; 258: 244-9.
13. 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.
14. Chiaravalloti ND, DeLuca J. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Lancet Neurology* 2008; 7: 1139-51.
15. Amato PM, Ponzini G, Siracusa G, et al. Cognitive dysfunction in early onset of multiple sclerosis. *Arch Neurology* 2001; 58(10): 1602-6.
16. Khalil M, Enzinger C, Langkammer C, et al. Cognitive impairment in relation to MRI metrics in patients with clinically isolated syndrome. *Multiple Sclerosis* 2011; 17: 173-80.
17. Feuillet 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.
18. Portaccio E, Stromillo ML, Goretti B, et al. Neuropsychological and MRI measures predict short-term evolution in benign multiple sclerosis. *Neurology* 2009; 73: 498-503.
19. Rogers JM, Panegyres PG. Cognitive impairment in multiple sclerosis: evidence based analysis and recommendations. *Journal of Clinical Neuroscience* 2007; 14: 919-27.
20. Kisinger SW, Lattie E, Mohr DC. Relationship between depression, fatigue, subjective cognitive impairment, and objective neuropsychological functioning in patients with multiple sclerosis. *Neuropsychology* 2010; 24: 573-80.
21. Ruth AM, Chelune GJ, Miller DM, Cohen JA. Subjective cognitive complaints relate to mild impairment of cognition in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 2005; 11: 69-75.

22. Krupp LB. Fatigue in multiple sclerosis: a guide to diagnosis and management. Demos Medical Publishing, 2004.
23. MS Council for Clinical Practice Guidelines. Fatigue in multiple sclerosis. Washington, DC: Paralyzed Veterans Association, 1998.
24. Krupp LB, Serafin DJ, Christodoulou C. Multiple sclerosis-associated fatigue. *Expert Rev Neurother* 2010; 10(9): 1437-47.
25. Barak Y, Achiron A. Cognitive fatigue in multiple sclerosis: Findings from a two-wave screening project. *Journal of the Neurological Sciences* 2006; 245: 73-6.
26. Lohson SL. The concept of fatigue in multiple sclerosis. *Journal of Neuroscience Nursing* 2008; 40: 72-7.
27. Colosimo C, Millefiorini E, Grasso MG, et al. Fatigue in MS is associated with specific clinical features. *Acta Neurol Scand* 1995; 92: 353-5.
28. Krupp LB, Polina DA. Mechanisms and management of fatigue in progressive neurological disorders. *Current Opinion in Neurology* 1996; 9: 456-60.
29. Patrick E, Christodoulou C, Krupp LB. Longitudinal correlates of fatigue in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 2009; 15(2): 258-61.
30. Bakshi R, Miletich RS, Henschel K, et al. Fatigue in multiple sclerosis: cross-sectional correlation with brain MRI findings in 71 patients. *Neurology* 1999; 53: 1151-3.
31. Bakshi R, Shaikh ZA, Miletich RS, et al. Fatigue in multiple sclerosis and its relationship to depression and neurologic disability. *Multiple Sclerosis* 2000; 6: 181-5.
32. Morrow SA, Weinstock-Guttman SA, Munschauer FE, Hojnacki D, Benedict RHB. Subjective fatigue is not associated with cognitive impairment in multiple sclerosis: cross-sectional and longitudinal analysis. *Multiple Sclerosis* 2009; 15: 998-1005.
33. Mills RJ, Young CA. The relationship between fatigue and other clinical features of multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal* 2010; 17(5): 604-12.
34. Tellez N, Rio J, Tintore M, Nos C, Galan I, Montalban X. Fatigue in multiple sclerosis persists over time. A longitudinal study. *J Neurol* 2006; 253: 1466-70.
35. Kinsinger SW, Lattie E, Mohr DC. Relationship between depression, fatigue, subjective cognitive impairment, and objective neuropsychological functioning in patients with multiple sclerosis. *Neuropsychology* 2010; 24(5): 573-80.
36. Iriarte J, Katsamakis G, Castro P. The fatigue descriptive scale (FDS): a useful tool to evaluate fatigue in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 1999; 5: 10-6.
37. Pittion-Vouyovitch S, Debouverie M, Guillemin F, et al. *Journ of Neurol Sciences* 2006; 243: 39-45.
38. Greim B, Benecke R, Zettl UK. Qualitative and quantitative assessment of fatigue in multiple sclerosis (MS). *J Neurol* 2007; 254(Suppl 2): II/58-64.
39. Kizlaitienė R, Budrys V, Kaubrys G, Danilevičiūtė V. Kognityviniai, afekciniai ir psichoziniai sutrikimai sergant išsėtine skleroze. *Neurologijos Seminarai* 2008; 12(38): 189-98.
40. Feinstein A. Mood disorders in multiple sclerosis and the effects on cognition. *J Neurol Sci* 2006; 245: 63-6.
41. Potagas C, Giogkaraki E, Koutsis G, et al. Cognitive impairment in different MS subtypes and clinically isolated syndromes. *J Neurol Sci* 2008; 267: 100-6.
42. Portaccio E, Stromillo ML, Goretti B, et al. Neuropsychological and MRI measures predict short-term evolution in benign multiple sclerosis. *Neurology* 2009; 73: 498-503.
43. Denney DR, Sworowski S, Lynch SG. Cognitive impairment in three subtypes of multiple sclerosis. *Arch Clin Neuropsychology* 2005; 20: 967-81.
44. Kizlaitienė R, Budrys V, Kaubrys K, Aleknaitė L. Kognityvinių funkcijų sutrikimai, sergant recidyvuojančia remituojančia ir antrine progresuojančia išsėtine skleroze, ir jų ryšys su MRT pakitimais. *Neurologijos Seminarai* 2011; 15(50): 266-83.
45. Amett PA, Higginson CI, Voss WD, et al. Depression in multiple sclerosis: relationship to working memory capacity. *Neuropsychology* 1999; 13: 546-56.
46. Benedict RHB, Munschauer F, Linn R, et al. Screening for multiple sclerosis cognitive impairment using a self-administered 15-item questionnaire. *Multiple Sclerosis* 2003; 9: 119-27.
47. Mameniškienė R, Jatužis D, Kaubrys G, Budrys V. Sergančių epilepsija pacientų nusiskundimai atimties sutrikimu ir jų ryšys su demografiniais ir klinikiniais faktoriais. *Neurologijos Seminarai* 2002; 3(16): 80-9.
48. Langdon DW. Cognition in multiple sclerosis. *Current opinion in Neurology* 2011; 24: 244-9.

R. Kizlaitienė, V. Budrys, G. Kaubrys

RELATIONSHIP BETWEEN COMPLAINTS OF MEMORY DYSFUNCTION AND FATIGUE WITH OBJECTIVE COGNITIVE FUNCTIONS, FATIGUE AND DEPRESSION IN MULTIPLE SCLEROSIS

Summary

Background. Subjective fatigue as well as subjective cognitive impairment are very frequent complaints reported by patients with multiple sclerosis (MS). The question how these subjective complaints are related to objective cognitive functions (CF) is not finally clear therefore investigations in this field are relevant. There is not enough data in Lithuanian MS population compared with healthy controls also.

Objectives. We aimed to characterize relationships between subjective self reported fatigue/cognitive impairment and objective fatigue/depression/anxiety/cognitive impairment in the presence of MS. In order to highlight specific features of these relationships the same analysis was carried out for control group of healthy subjects.

Study group and methods. The study included 88 patients with MS (mean age 40.90±11.05). 43 patients had relapsing remitting MS (mean age 33.65±9.24). The rest 45 had secondary progressive MS (mean age 47.82±7.72). All patients were investigated in Vilnius University Hospital Santariskiu klinikos. Inclusion criteria were as follows: MS diagnosis established using McDonalds 2005 revisited criteria compatible with reviewed McDonalds 2010 criteria, concomitant diseases were excluded, patients did not use antidepressants and anxiolytics during one month period. Control group consisted of 40 healthy subjects (mean age 36.68±11.38).

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 (ROCF).

Depression and anxiety was measured by means of Hospital Anxiety and Depression Scale (HAD). Fatigue was measured by means of Fatigue descriptive scale (FDS). Finally general disability was estimated using Expanded disability status scale (EDSS).

Results. To find how CF relates to objective depression/fatigue/anxiety we have built several linear regression models with forward selection. Models were built for MS and control groups separately. In each of the models one of cognitive function tests acted as dependent variable meanwhile list of independents included objective depression, fatigue, anxiety and additional factors to account for their possible influence⁵. In consequence of this analysis we have obtained that in MS group none of the cognitive function tests was related to objective fatigue or anxiety however there was a series of tests related to objective depression (FPT, RAVLT_A2, RAVLT_A3, RAVLT_A4, RAVLT_A6; in all cases regression coefficients were negative and ranged from -0.596 to -0.147; $p < 0.05$). In case of control group RAVLT_6, RAVLT_A7 and RAVLT_recogn depended on objective fatigue and only one test (TMB) depended on depression (regression coefficient 3.466; $p < 0.05$).

In the same way exploring relationship of cognitive function with subjective cognitive impairment and subjective fatigue we

obtained that in MS group there was no relationship between objective cognitive function and subjective complaints at all. However in control group RAVLT_A6 results depended on subjective fatigue (regression coefficient -0.371; $p < 0.05$).

Finally we have calculated partial correlation coefficients⁶ between subjective fatigue/cognitive impairment and objective depression/anxiety/fatigue. In MS group subjective fatigue significantly correlated with objective fatigue ($r = 0.447$; $p < 0.001$). In control group we did not observe significant correlations at all.

Conclusions. Our findings suggest that in presence of MS objective cognitive functions are related to depression however it does not seem that they are related to fatigue (neither objective nor subjective). In the absence of MS, results are, conversely, more influenced by fatigue (objective and subjective) than depression.

Since in MS group objective fatigue significantly correlated with objective one, we can state that in the light of disease subjective complaints are informative. This is not the case in the absence of MS as in healthy controls.

Keywords: multiple sclerosis, cognitive functions, depression, subjective cognitive impairment.

⁵Those were: age, EDSS, type of MS (in case of MS group), disease duration, gender.

⁶Controlling for age, EDSS, type of MS (in case of MS group), disease duration, gender.