

---

# Kognityvinių funkcijų sutrikimai, sergant išsėtine skleroze, jų ryšys su demografiniais klinikiniais rodikliais ir pakitimais magnetinio rezonanso tomografijos tyrime

Biomedicinos mokslai, medicina (06 B)

---

Rasa Kizlaitienė

---

Disertacija rengta 2008–2012 metais Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Neurologijos ir neurochirurgijos klinikos Neurologijos centre.

Mokslinis vadovas – prof. (HP) dr. V. Budrys.

Mokslinis konsultantas – prof. dr. G. F. Kaubrys.

Disertacija apginta viešame VU MF Medicinos mokslo krypties tarybos posėdyje 2012 m. lapkričio 22 d.

• • •

Išsėtinė sklerozė (IS) – demielinizuojanti uždegiminė neurologinė liga, kylanti dažniausiai jauniems žmonėms. Susirgus anksti, liga prasideda recidyvuojančiais remituojančiais simptomais. Sergant ilgiau, nuolatinės negalios simptomai pamažu progresuoja. Negalia labai veikia žmogaus gebėjimą dirbti, bendrauti, labai pablogina gyvenimo kokybę. Nustatyta, kad ligoniui svarbi ne tik IS fizinė negalia, kelianti socialinių ir asmeninių ryšių problemas. Ne mažiau svarbi ir kognityvinė negalia, kuri reiškiasi kognityvinių funkcijų sutrikimu (KFS). KFS stebimas daugiau nei pusei IS sergančiųjų, prasideda labai anksti, pačioje ligos pradžioje, ir ilgai progresuoja. Net esant stabiliai fizinei negaliai, progresuojantys KFS rodo, kad ligos eiga nėra stabili ir bendra ligonio būklė blogėja. Būtent tai daugiausia lemia ligonio negebėjimą prisitaikyti prie socialinės aplinkos, pasikeitusių ir su liga susijusių aplinkybių darbe ir namuose. Todėl natūralu, kad ieškoma kuo detalesnių, specifiskesnių ir jautresnių klinikinių ir paraklinikinių ligos raiškos, diagnozavimo, įvertinimo ir stebėjimo būdų.

Ligonio KFS įvertinimas yra ne mažiau svarbus nei fizinės negalios. Kognityviniai sutrikimai gali reikštis sergant įvairios eigos IS ir bet kurioje ligos stadijoje. Svarbu nustatyti, kurie kognityvinių funkcijų (KF) parametrai labiausiai nukentčia sergant IS. Nors KFS simptomai ir jų stiprumas gali būti labai įvairūs, dažniausiai nukentčia išmokimas, atmintis, dėmesys, informacijos apdorojimo greitis, vizualiniai konstrukciniai gebėjimai ir valdomosios funkcijos. Nors KF tyrimai plačiai rekomenduojami klinikiniuose tyrimuose ligos sunkumui ir dinamikai vertinti, klinikinėje praktikoje KF tyrimas taikomas nepagrįstai retai. Norint KFS objektyvizuoti, labai svarbu sukurti IS kognityviniams profiliui specifiskai jautrius kognityvinius testus ir jų rinkinius, atrinkti kog-

nityvinius testus, kurie papildomai padėtų įvertinti IS eigą. Be to, labai svarbu įvertinti paties IS sergančio ligonio požiūrį į atminties problemas, kartu IS dažnai esamas gretutines (komorbidines) būkles (nuovargį, depresiją) ir nustatyti, kaip nusiskundimai atmintimi, nuovargiu ir nuotaikos sutrikimu atspindi objektyvius rodiklius. Aktualu įvardinti galimus KF ryšius su epidemiologiniais ir klinikiniais ligos rodikliais, fizinės negalios laipsniu.

Norint įvertinti priežastis, dėl kurių KFS galimai progresuoja, svarbu įvertinti galimas KF sąsajas su klinikiniais ar paraklinikiniais rodikliais. Vienas svarbiausių IS diagnostikai taikomų metodų yra magnetinio rezonanso tomografijos (MRT) tyrimas, kuriuo nustatomas demielinizuojančių židinių skaičius, išsidėstymas ir įvertinama smegenų atrofija. Nurodoma, kad KFS, panašiai kaip ir fizinę negalią, lemia pakitimai, kuriuos galima objektyvizuoti MRT tyrimu. Todėl labai svarbu įvardinti, kurie radiologiniai žymenys galėtų būti labiausiai lemiantys KF pokyčius ir labiausiai padėtų įvardinti skirtumus tarp skirtingos eigos IS.

Lietuvoje apie IS sergančių ligonių kognityvinių funkcijų tyrimus pradėta kalbėti neseniai, o išsamus KF vertinimas neatliktas. KFS diagnostika sergantiesiems IS neurologo praktiniame darbe iki šiol netaikoma. Lietuvos IS sergančių ligonių grupėje nebuvo atlikta ir išsamių tyrimų, kurie įvertintų KFS profilį sergant skirtingos eigos IS, jų ryšį su radiologiniais MRT rodikliais, paaiškintų subjektyvių ir objektyvių atminties, KF ir nuovargio bei depresijos ryšį, palygintų su sveikų asmenų rodikliais. Standartizuotų kognityvines funkcijas įvertinančių testų įdiegimas į neurologo klinikinę praktiką ir nuorodos apie išsėtinei sklerozei būdingų radiologinių MRT žymenų specifiskumą suteiktų Lietuvos gydytojams galimybę sergantiesiems IS diagnozuoti KFS, vertinti KFS dinamiką, pačios IS progresavimą, papildomai vertinti ir diferencijuoti ligos eigą, skirti efektyvų ligos eigą veikiančių ir simptominių gydymą.

**Darbo tikslas:** įvertinti demografinių ir klinikinių ligos rodiklių ir pakitimų magnetinio rezonanso tomografijos tyrime įtaką išsėtinei skleroze sergančių ligonių kognityvinėms funkcijoms.

Tyrimo dalyvavo 160 asmenų: 1) 120 Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų Nervų ligų skyriuje ir Konsultacijų poliklinikoje tirtų ir gydytų vyresnių kaip 18 metų amžiaus ligonių, kuriems išsėtinė sklerozė buvo diagnozuota pagal 2005 metais peržiūrėtus McDonaldo kriterijus ir atitiko peržiūrėtus 2010 metų McDonaldo kriterijus, kuriems ne anksčiau kaip 2 savaitės iki KF ištyrimo buvo atliktas galvos smegenų MRT tyrimas, nesergančių gretutinėmis ligomis ir mažiausiai mėnesį laiko nevartojusių KF veikiančių vaistų; 2) 40 sveikų asmenų, nesergančių IS, nervų sistemos, metabolinėmis ar kitomis ligomis, kurie sudarė kontrolinę grupę.

Kiekvienam tiriamajam buvo atliktas neurologinis ištyrimas, įvertinti demografiniai duomenys, IS eigos ir paraklininiai duomenys.

Tiriamieji buvo suskirstyti į šešias grupes: pagal IS eigą – sergantieji recidyvuojančia remituojančia IS (RRIS), antrine progresuojančia IS (APIS), pirmine progresuojančia (PPIS), gerybine IS (GerybIS), progresuojančia recidyvuojančia (PRIS) ir sveikieji (kontrolinė grupė).

**Fizinė sergančiojo IS negalia** buvo vertinta taikant išplėstinę negalios vertinimo skalę (angl. *Expanded Disability Status Scale*, EDSS). **Subjektyviems nusiskundimams atmintimi ir nuovargiu** vertinti kiekvienam tiriamajam naudotas vizualinis klausimynas, kuriame 10 balų skalėje reikėjo pažymėti savo atmintį ir nuovargį. **Depresijos ir nerimo** objektyviai vertinimui naudota ligoninės nerimo ir depresijos skalė (angl. *Hospital Anxiety and Depression Scale*, HAD). **Nuovargio** objektyviai vertinimui visiems tiramiesiems taikyta nuovargio apibūdinimo skalė (angl. *Fatigue descriptive scale*, FDS, *Fatigue\_DS*).

Kognityvinėms funkcijoms vertinti buvo atlikta 11 testų. Girdimosios darbinės atminties apimtis ir dėmesys vertinti taikant skaičių eilės testo DST variantus DS-f ir DS-b. Psichomotorinių reakcijų greitis ir dėmesys vertinti taikant skaičių keitimo simboliais testą DSST. Protinis lankstumas ir dėmesio koncentracija buvo vertinti skaičių ir raidžių jungimo testu TMT-A ir TMT-B. Frontalinės, psichomotorinės funkcijos ir dėmesys vertinti taikant penkių taškų testą FPT. Darbinė žodinė atmintis, išmokimo kreivė, uždelstas ir ilgalaikis prisiminimas buvo vertinti taikant Rey auditorinį žodžių sąrašo išmokimo testą RAVLT. Žodžių atpažinimui ir uždelstam prisiminimui vertinti buvo taikytas RAVLT testo žodžių atpažinimo variantas. Frontalinės funkcijos, kalbos sklandumas ir dėmesys vertinti raidžių (LFT-D, LFT-A, LFT-S) ir kategorijų (CATfit) sklandumo testais. Regimoji konstrukcinė atmintis vertinta taikant Rey-Osterrieth sudėtingos figūros testą ROCFT. Verbalinei loginei atminčiai (trumpalaikiam ir uždelstam prisiminimui) vertinti buvo naudojamas trumpos istorijos atpasakojimo (IST, *Story*) variantas. Verbalinė semantinė atmintis vertinta žodžių porų asociacijų testu WPA. Konceptualus sprendimas ir vykdomosios funkcijos vertinti CogET, kognityvinio vertinimo testu Axelrot Miles (angl. *Cognitive Estimation Test Axelrot Miles*).

**MRT parametrų tyrimuose** buvo vertintas galvos smegenų MRT T2W, T2W tamsaus režimo skycio elimi-

nacijos ir TW1 režimais židinių skaičius ir jų išsidėstymas. Lokaliai galvos smegenų atrofijai vertinti matuota 11 MRT linijinių arba tiesinių matmenų ir skaičiuotas jų santykis: trečiojo skilvelio plotis, bikaudalinis santykis, priekinių ragų indeksas, Hukmano indeksas, frontalinės atrofijos indeksas, Evanso santykis ir didžiosios smegenų jungties indeksas.

**Rezultatai.** Ištirta 160 asmenų nuo 18 iki 65 metų (vidurkis  $\pm$  SD – 40,34  $\pm$  11,10), iš jų 101 moteris ir 59 vyrai. Ištirta 120 Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų Nervų ligų stacionaro arba Konsultacijų poliklinikos pacientų, sergančių IS, kurių amžius buvo nuo 19 iki 64 metų (41,58  $\pm$  10,75), ir 40 sveikų kontrolinės grupės asmenų, nesergančių IS, centrinės ar periferinėmis nervų sistemos, metabolinėmis ir kitomis reikšmingomis ligomis, jų amžius buvo 36,68  $\pm$  11,38 metų. IS sergančių ligonių grupėje buvo 76 (63,3 %) moterys ir 44 (36,7 %) vyrai, sveikųjų – 25 (62,5 %) moterys ir 15 (37,5 %) vyrų. IS sergančių ligonių grupėje 43 ligoniai sirgo RRIS (amžius 33,65  $\pm$  9,24 metų), 45 ligoniai – APIS (47,82  $\pm$  7,72 metų), 20 – PPIS (45,05  $\pm$  8,21 metų), 7 – PRIS (35,86  $\pm$  12,27 metų), 5 ligoniai – GerybIS (amžius 47,60  $\pm$  8,08 metų). Kontrolinės grupės asmenys pagal beveik visus rodiklius skyrėsi nuo IS grupės tiriamųjų. IS sergantys ligoniai dažniausiai buvo vyresni, žemesnio ūgio, mažesnio svorio, turėjo patikimai žemesnį išsilavinimą ir jų užimtumas buvo mažesnis. IS ligonių grupė taip pat buvo netolygi daugelio rodiklių atžvilgiu. APIS sergantys ligoniai buvo vyriausi (47,82  $\pm$  7,72 metų), o RRIS – jauniausi (33,65  $\pm$  9,23 metų). Daugiausia ir dažniausiai mokėsi (9,30 %) bei dirbo (51,16 %) RRIS sergantys ligoniai, tuo tarpu visi sergantieji PRIS turėjo negalią. Taip pat sergantieji PRIS buvo mažiausio išsilavinimo (trukmė 12,43  $\pm$  2,07 metų), o RRIS sergantys ligoniai mokėsi ilgiausiai (14,31  $\pm$  2,67 metų) ir dažniau buvo įgiję aukštąjį išsilavinimą (40,48 %). IS paveldimumo anamnezė tarp grupių patikimai nesiskyrė, nors GerybIS sergantys pacientai turėjo daugiausia IS sirgusių giminių (60 %). Skirtingų grupių ligonių ligos trukmė patikimai skyrėsi, ji buvo ilgiausia APIS (222,11  $\pm$  91,78 mėn.) ir GerybIS (211,60  $\pm$  66,28 mėn.) sergantiems ligoniams. Bendras ligos paūmėjimų skaičius buvo didžiausias PRIS sergančiųjų grupėje (6,43  $\pm$  3,82). PRIS sergantieji turėjo didžiausią negalią (EDSS 6,57  $\pm$  1,57 balo), GerybIS – mažiausią (EDSS 2,4  $\pm$  1,02 balo). Sergantys RRIS ligoniai susirgo IS būdami jauniausi (26,11  $\pm$  8,30 metų), o PPIS – vyriausi (37,13  $\pm$  9,20 metų) iš visų IS grupių tiriamųjų.

Radiologinės MRT charakteristikos tarp grupių patikimai nesiskyrė, tačiau stebėta tendencija, kad T1W židinių daugiausia rasta APIS (53,33 %) sergančiųjų grupėje ir mažiausiai – PPIS (38,89) grupėje, o T2W židinių – daugiausia PRIS, GerybIS ir APIS (atitinkamai 100 %, 80 % ir 77,78 %) grupėse.

Likvoro tyrimas buvo atliktas dviems trečdaliams (61,02 %) IS sergančių ligonių. Teigiamos oligokloninės juostos likvoro nustatytos 54,8 % pacientų, IgG indekso reikšmė buvo padidėjusi (0,95  $\pm$  0,63) visiems IS sergantiems ligoniams be reikšmingo skirtumo tarp įvairios eigos

grupių. Sukeltųjų potencialų tyrimas atliktas 78,99 % IS sergančių ligonių, neatliktas 21,01 % pacientų, daugiausia sergantiems PPIS ir APIS. Pakitimai sukeltųjų potencialų tyrime nustatyti 83,33 % pacientų; visiems PRIS sergantiems ligoniams SP buvo patologiniai.

Tyrėme demografinių veiksnių įtaką KF testų rezultatams. Taip pat lyginome IS sergančių ligonių grupių KF testų rezultatus su kontrolinės grupės asmenų kognityvinių testų rezultatais. Visi KF testų rezultatai, išskyrus MMSE testo rezultatus, reikšmingai skyrėsi tarp IS ir kontrolinės grupių. MMSE rezultatas tarp grupių reikšmingai nesiskyrė (kontroliniai  $29,73 \pm 0,45$  vs IS  $29,64 \pm 1,94$ ,  $p = 0,788$ ), tačiau paneigė demenciją ir lengvą kognityvinių sutrikimą abiejose tiriamųjų grupėse. Lygindami skirtingos eigos IS sergančių ligonių KF, nustatėme tas pačias tendencijas – dažniausiai radome reikšmingų skirtumų. Tą patį galima pasakyti apie atskirų IS eigos variantų KF palyginimus su kontroline grupe: statistiškai reikšmingo skirtumo nebuvo vos keliems tiriamiesiems. PRIS sergančiųjų grupė nuo kontrolinės grupės nesiskyrė TMA, TMB ir RAVLT\_A1 rezultatais, o GeryBIS grupė nuo kontrolinės nesiskyrė RAVLT\_B1 rezultatais.

IS sergančiųjų grupėje didelis skaičius KF testų rezultatų koreliavo su amžiumi ir mokymosi trukme, tuo tarpu kontrolinėje grupėje tokių ryškių tendencijų nestebėta. Su amžiumi labiausiai koreliavo žodinių įsiminimą (RAVLT\_A3-5) ir psichomotorinių reakcijų greitį bei dėmesį (DSST) vertinantys testai. Su mokymosi trukme labiausiai koreliavo psichomotorinių reakcijų greitį ir dėmesį (DSST), žodinio įsiminimo apimtį (RAVLT\_A4-5), ilgalaikį žodinių prisiminimą (RAVLT\_A7), konceptualų sprendimą ir valdomąsias funkcijas (CogET) atspindintys testai.

Papildomai IS sergančiųjų grupei apskaičiavome koreliacijas tarp ligos trukmės ir KF testų rezultatų. 46,2 % visų KF testų reikšmingai koreliavo su ligos trukme. Labiausiai neigiamai ilgesnė ligos trukmė veikė darbinę žodinę atmintį, išmokimo kreivę, uždelstą prisiminimą (RAVLT\_A1, RAVLT\_A4, RAVLT\_A5, RAVLT\_B1) ir psichomotorinių reakcijų greitį (DSST) atspindinčius testus. Analizuodami skirtingos eigos IS grupes, pastebėjome kiek mažiau reikšmingų koreliacijų, tačiau nustatėme, kad daugiau nukentčia panašios KF (darbinė žodinė atmintis, išmokimo kreivė, uždelstas ir ilgalaikis žodinis prisiminimas, kalbos sklandumas, vizualinė atmintis) sergant labiau progresuojančios eigos IS, t. y. ilgėjant ligos trukmei, KFS progresuoja.

Lygindami vyrų ir moterų KF testų rezultatus, kontrolinėje grupėje nenustatėme nė vieno statistiškai reikšmingo skirtumo, tuo tarpu IS sergančiųjų grupėje kelių testų rezultatai skyrėsi. IS sergančių vyrų buvo blogesni testų, atspindinčių žodinių įsiminimą, dėmesį, išmokimo kreivę ir ilgalaikį žodinių prisiminimą, rezultatai.

Lygindami skirtingo išsilavinimo asmenų KF rezultatus, kontrolinėje grupėje nustatėme vos kelis reikšmingus skirtumus, rodančius, kad aukštąjį ir nebaigtą aukštąjį išsilavinimą turinčių sveikųjų psichomotorinės reakcijos ir dėmesys (DSST  $61,03 \pm 8,50$  vs  $51,82 \pm 10,99$ ,  $p = 0,008$ ),

frontalinės reakcijos, kalbos sklandumas (LFT\_S  $14,00 \pm 3,67$  vs  $11,73 \pm 2,24$ ,  $p = 0,041$ ) ir vizualinis prisiminimas geresni negu mažiau išsilavinusių asmenų. Tuo tarpu IS sergančiųjų skirtumai, stebėti visuose KF testuose, rodė, kad ligonių, kurių išsilavinimas yra aukštasis ir nebaigtas aukštasis, frontalinės funkcijos, psichomotorinių reakcijų greitis, dėmesys, kalbos sklandumas, dėmesio apimtis ir žodinis įsiminimas, atgaminimas ir verbalinė semantinė atmintis yra patikimai geresni.

Lygindami skirtingo užimtumo grupių KF rezultatus, kontrolinėje grupėje stebėjome vos vieną skirtumą – besimokančių kontrolinių asmenų RAVLT\_A2 testų rezultatai buvo geresni, negu dirbančių ( $11,80 \pm 1,48$  vs  $9,93 \pm 1,78$ ;  $p = 0,005$ ). Tuo tarpu IS sergančiųjų grupėje buvo tik keli rodikliai, pagal kuriuos besimokantys ir dirbantys ligoniai nebuvo pranašesni už likusius.

IS šeiminio paveldimumo įtaką KF testų rezultatams galėjome tirti tik sergančiųjų grupėje, nes kontrolinėje grupėje buvo vienas tiriamasis, šeimoje turėjęs giminių, sirgusių išsėtine skleroze. Ligoniai, kurių šeimoje buvo IS sergančių giminių, KF testus atliko patikimai blogiau.

Norėdami iširti KF ir nuovargio, depresijos bei nerimo ryšį, taikėme specialią schemą. Kiekvienam KF charakterizuojančiam testui konstravome tiesinės regresijos modelį, kuriame priklausomu kintamuoju laikytas KF testo rezultatas, o nepriklausomais – Fatigue\_DS, HAD\_D, HAD\_N, amžius, EDSS, ligos trukmė, ligos eiga (RRIS ar APIS), lytis. IS sergančiųjų grupėje nė vieno KF testo rezultatai nebuvo susiję su objektyviu nuovargiu ar nerimu, tačiau buvo nemažai rodiklių, kurie priklausė nuo depresijos sunkumo. Sveikųjų asmenų grupėje dominuojantis veiksnys, susijęs su KF, yra nuovargis, o IS sergančiųjų grupėje – depresijos išreikštumas.

Norėdami įvertinti ryšį tarp subjektyvių nusiskundimų atmintimi ir nuovargiu bei objektyvių KF testų rezultatų, konstravome tiesinės regresijos modelius, kuriuose priklausomu kintamuoju ėmėme KF charakterizuojančio testo reikšmes, o nepriklausomais – subjektyvius nusiskundimus atmintimi, subjektyvius nusiskundimus nuovargiu, amžių, EDSS, ligos trukmę, ligos eigą, lytį. Tokie kintamieji, kaip amžius, ligos eiga ar ligos sunkumą charakterizuojantis EDSS, įtraukti norint išvengti jų galimos įtakos ir gauti objektyvesnį vaizdą. Naudotas žingsninis (*forward*) kintamųjų atrankos metodas. IS sergančiųjų grupėje 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: RAVLT\_A6, RAVLT\_A3, ROCFT\_delsimo3. Kontrolinėje grupėje labiau skundėsi nuovargiu, testus atliko blogiau, tuo tarpu labiau besiskundžiantys atmintimi testus atliko geriau.

Tirdami subjektyvių nusiskundimų atmintimi ir nuovargiu ryšį su objektyviai nustatytais nuovargiu, depresija ir nerimu, skaičiavome dalinės koreliacijos koeficientus tarp šių rodiklių, atmesdami galimą amžiaus, lyties, ligos trukmės, eigos ir EDSS įtaką. IS sergančiųjų 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 subjektyvių nusiskundimų nuovargiu IS sergančiųjų grupėje, nustatėme, kad jis reikšmingai nesiskyrė nuo nulio ( $r = 0,092$ ,  $p = 0,407$ ), tuo tarpu kontrolinėje grupėje jis buvo reikšmingas ir neigiamas ( $r = -0,497$ ,  $p = 0,002$ ). Šie radiniai leidžia teigti, kad sveikieji, kurie labiau skundžiasi nuovargiu, mažiau linkę skųstis atmintimi, o tie, kurie labiau skundžiasi atmintimi, mažiau linkę skųstis nuovargiu.

Palyginę kontrolinę ir IS sergančiųjų grupes pagal subjektyvius nusiskundimus nuovargiu ir atmintimi bei objektyvius nuovargio, depresijos ir nerimo rodiklius, nustatėme, kad objektyvūs depresijos, nerimo ir nuovargio rodikliai buvo didesni IS sergančiųjų grupėje, tuo tarpu subjektyvūs skundai atmintimi buvo labiau išreikšti kontrolinėje grupėje.

Atskirai palyginę kiekvieną sergančiųjų IS grupę tarpusavyje ir su kontroline grupe, gavome, kad RRIS sergantys ligoniai subjektyviais skundais ne visada skyrėsi nuo kontrolinių asmenų ir nesiskyrė nuo APIS sergančiųjų ligonių. Svarbu pažymėti, kad subjektyvių skundų atmintimi mažėjo sunkėjant IS eigai, kas dar labiau patvirtina prielaidą, kad ligai progresuojant mažėja pacientų gebėjimas vertinti savo atmintį.

Vertindami radiologines MRT charakteristikas, nustatėme tendenciją, kad APIS sergantiems ligoniams MRT židinių rasta daugiau negu sergantiesiems RRIS. MRT T1W režimu 3 ir daugiau židinių turėjo atitinkamai 24 (53,3 %) APIS ir 16 (39,0 %) RRIS sergančiųjų ligonių. T2W režimu 9 ir daugiau židinių turėjo 35 (77,8 %) APIS ir 24 (55,8 %) RRIS sergantys ligoniai.

Lyginome sergančiųjų RRIS ir APIS grupes pagal kognityvinių testų rezultatus ir MRT rodiklius. APIS sergančiųjų grupėje buvo labiau 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 amžiaus įtaką. Kognityvinių funkcijų tyrime APIS ir RRIS grupės 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 (kartu ir kitų reikšmingai su amžiumi koreliavusių veiksnių) įtaką, TMTB ir FPT testų reikšmės buvo blogesnės APIS sergantiems pacientams. RAVLT teste žodžių atpažinimo klaidų daugiau darė APIS sergantieji (RRIS  $1,88 \pm 2,04$  vs APIS  $5,49 \pm 0,47$ ;  $p_1 = 0,001$ ,  $p_2 = 0,086$ ).

Tirdami KF ryšį su MRT rodikliais, apskaičiavome koreliacijos koeficientus tarp KF ir MRT kiekvienoje IS sergančiųjų grupėje. Nustatėme, kad kiekvienas MRT atrofiją atspindintis rodiklis reikšmingai koreliavo su nedideliu KF testų skaičiumi, daugiausia atspindinčių frontales funkcijas, žodinių isiminimą ir atmintį, dėmesį, psichomotorinių reakcijų greitį ir regimąją atmintį (CogET, RAVLT, DSST, TMB, ROCTFT), todėl ryšys tarp MRT

atrofijos linijinių matmenų ir KF, sergant RRIS ir APIS, neabejotinai egzistuoja.

Apskaičiavę koreliacijas tarp MRT židinių skaičiaus ir KF testų rezultatų bei palyginę skirtingą židinių skaičių turinčių ligonių rezultatus, pastebėjome pavienius skirtumus tik RRIS sergančiųjų grupėje.

Tirdami ryšius tarp KF, IS eigos ir MRT parametrų, suformulavome du tikslus: 1) atrinkti parametrus, geriausiai diferencijuojančius IS eigą (RRIS ir APIS), 2) pasiūlyti skaitines atrinktų parametrų vertes, kurios galėtų būti taikomos klinikinėje praktikoje kaip pagalbinė priemonė IS eigai diferencijuoti. Kiekvienam KF testui ir MRT žymeiniui nubraižėme ROC kreivę, charakterizuojančią jo gebėjimą „atskirti“ APIS ir RRIS, ir apskaičiavome plotą po ją. Gauti rezultatai parodė, kad iš KF testų IS eigą geriausiai diferencijavo RAVLT\_A4 ir DSST testai, o iš MRT rodiklių – trečiojo skilvelio plotis ir bikaudalinis santykis. Šiems rodikliams pateikėme slenkstines vertes, kurios galėtų būti naudojamos kaip pagalbinė priemonė RRIS ir APIS diferencijuoti, ir pasiūlėme algoritmą jų taikymui. Naudodami kelis gerai atskiriančius rodiklius, sukonstravome matematinį modelį, kuris duoda geresnį, nei pavieniai atskiri rodikliai, klasifikavimo tikslumą ir antrinei progresuojančiai IS eigai diferencijuoti sukūrėme modelį, naudojantį RAVLT\_A4 ir Hukmano indeksą.

## IŠVADOS

1. Išsėtine skleroze sergančiųjų ligonių kognityvinės funkcijos blogesnės nei sveikų asmenų. Sergančiųjų išsėtine skleroze kognityvinėms funkcijoms daug didesnę įtaką negu sveikųjų turi demografiniai veiksniai: amžius, mokymosi trukmė, išsilavinimas, užimtumas, išsėtinės sklerozės anamnezė ir lytis.
2. Išsėtine skleroze sergančiųjų kognityvinės funkcijos priklauso nuo išsėtinės sklerozės eigos, susijusios su objektyviai nustatoma depresija (ji blogina kognityvinių funkcijų rezultatus), bet nesusijusios su nuovargiu ir nerimu. Sveikųjų kognityvinėms funkcijoms įtaką labiau daro objektyvus nuovargis, tik dėmesiui ir frontalinėms funkcijoms – depresija.
3. Išsėtine skleroze sergančiųjų subjektyvūs skundai atmintimi ir nuovargiu neturi ryšio su kognityvinėmis funkcijomis, tačiau priklauso nuo objektyvaus nuovargio. Progresuojant ligai, mažėja subjektyvių nusiskundimų atmintimi. Sveikųjų nusiskundimai atmintimi perdėtai didesni negu sergančiųjų išsėtine skleroze, nesusiję su kognityvinėmis funkcijomis, objektyviu nuovargiu ir depresija. Sveikųjų nusiskundimai nuovargiu turi ryšį su jų kognityvinėmis funkcijomis.
4. Išsėtine skleroze sergančiųjų ligonių kognityvinių funkcijų sutrikimai ir galvos smegenų atrofija, kurią atspindi linijiniai MRT matmenys, labiau išreikšti sergant antrinės progresuojančios negu recidyvuojančios remituojančios eigos išsėtine skleroze. Kognityvinių funkcijų rezultatai su MRT linijiniais rodikliais kore-

liuoja recidyvuojančios remituojančios ir antrinės progresuojančios eigos išsėtine skleroze sergančiųjų grupėse. MRT židinių skaičiaus įtaka kognityvinių funkcijų testų rezultatams labiau atsispindi išsėtinės sklerozės pradžioje, recidyvuojančios remituojančios eigos metu, kai galvos smegenų atrofija dar nėra išreikšta.

5. Sergančiuosius recidyvuojančios remituojančios ir antrinės progresuojančios eigos išsėtine skleroze la-

biausiai padeda atskirti galvos smegenų atrofiją apibūdinantis MRT radiologinis bikaudalinio santykio rodiklis ir trečiojo skilvelio plotis. Recidyvuojančią remituojančią ir antrinę progresuojančią išsėtinės sklerozės eigą geriausiai gali padėti diferencijuoti kognityviniai testai, vertinantys darbinę žodinę atmintį ir išmokymo kreivę (Rey klausomojo žodžių sąrašo išmokymo testas) bei psichomotorinių reakcijų greitį ir dėmesį (skaičių keitimo simboliiais testas).