

## Kognityvinių funkcijų sutrikimai sergant išsėtine skleroze ir jų ryšys su pakitimais galvos smegenų magnetinio rezonanso tomografijos tyrime: žvalgomieji tyrimai ir literatūros apžvalga

---

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

\*Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Neurologijos ir neurochirurgijos klinika

\*\*Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas

**Santrauka.** Straipsnyje nagrinėjami kognityvinių funkcijų sutrikimai (KFS) sergant išsėtine skleroze. Nurodoma, kad KFS stebimi jau pačioje ligos pradžioje, net kliniškai izoliuoto sindromo metu, ir pasireiškia iki 65% IS pacientų. Nagrinėjamas IS patofiziologijos ryšys su KFS. Aptariama komorbidinių būklių (depresijos, nerimo, nuovargio) įtaka KFS ir ryšys su pakitimais magnetinio rezonanso tomografijos (MRT) tyrime. Nurodoma, kad, sergant IS, dažniausiai nukenčia kognityvinės funkcijos: atmintis, dėmesys, informacijos apdorojimo greitis, abstraktus conceptualus planavimas ir vizualiniai konstrukciniai sugebėjimai. Kadangi IS išraiškai svarbią reikšmę turi demielinizacijos, aksonų pažeidimo, degeneracijos, atsistatymo ir gliozės mechanizmai, pasireiškiantys daugeliu klinikinių ir MRT charakteristikų, yra nagrinėjamas KFS ryšys su pakitimais MRT tyrime. Vertinama MRT T2 W židinių ir T1 židinių įtaka IS klinicinei išraiškai ir KFS dinamikai. Taip pat apžvelgiama galvos smegenų atrofijos reikšmė ir nagrinėjami MRT atrofijos markeriai, kurie labiau specifiški vertinant IS negalią bei KFS. Aptariami nauji, labiau jautrūs, vizualiniai tyrimo metodai: magnetizacijos perkėlimo vaizdavimas (*Magnetization transfer imaging*, MTI), difuzijos tenzoriaus MRT (*Diffusion tensor*, DT-MRT), magnetinio rezonanso spektroskopijos, pozitronų emisijos tomografijos (*Positron emission tomography*, PET), vieno fotono emisijos tomografijos tyrimas (*Single-photon emission tomography*, SPET) ir funkcinis MRT (*functional MRI*, fMRT), vertinama jų reikšmė nustatant IS negalią ir KFS. Aptariami klinikiniai tyrimai, kurie įvertina KFS progresavimą dinamikoje.

Pateikiami VUL Santariškių klinikų Neurologijos centre 2003 ir 2006–2007 metais atlikti du žvalgomieji vienmomenčiai tyrimai, kuriuose buvo nagrinėta negalia ir kognityvinės funkcijos, sergant IS, bei jų ryšys su klinikiniais demografiniais ligos rodikliais ir pakitimais MRT tyrime.

*Pirmojo darbo tikslai* buvo palyginti sergančiųjų IS ir sveikų kontrolinių asmenų kognityvines ir emocines funkcijas, nustatyti ryšį tarp KFS, negalios ir klinikinių IS ypatumų. Kognityvinėms funkcijoms vertinti buvo taikytas ištyrimas, susidedantis iš 11 kognityvinių testų, vertinančių psichomotorinių reakcijų greitį, frontales funkcijas, darbinę atmintį, asociacinę atmintį, regimąją bei žodinę atmintį. Buvo ištirtas 31 IS pacientas ir 19 kontrolinių asmenų.

*Išvados* nurodė, jog IS sutrikdo pacientų kognityvines funkcijas. Išplėstinė negalios vertinimo skalė (EDSS) nepakankamai atspindi KFS, sergant IS. KFS turi ryšį su eigos variantu, trukme ir amžiumi, kuriame liga prasidėjo, bet nepriklauso nuo ligos paūmėjimų dažnumo ir progresavimo greičio. Ilgiau sergant IS ir esant didesnei negaliai, KFS yra ryškesni ir apima daugiau funkcijų.

*Antrojo darbo tikslai* buvo nustatyti ryšį tarp galvos smegenų MRT pakitimų ir bendrų ligonio neįgalumo rodiklių IS pacientams; nustatyti KFS ryšį su IS demografiniais klinikiniais rodikliais, galvos smegenų MRT linijiniais matmenimis, su paciento nusiskundimais atmintimi ir nuovargiu, įvertinti ryšį tarp depresijos, nerimo ir galvos smegenų MRT rodiklių.

Buvo ištirta 60 IS pacientų, kuriems IS diagnozuota remiantis atnaujintais 2005 metų McDonald'o kriterijais. Vertinta paciento negalia. Kognityvinėms funkcijoms tirti taikyti testai, atspindintys darbinę atmintį, psichomotorinių reakcijų greitį, frontales funkcijas. Nerimui ir depresijai objektyvuoti taikyta Hamiltono depresijos ir nerimo skalė. Tirti nusiskundimai nuovargiu ir atmintimi. Visiems IS pacientams atliktas galvos smegenų MRT tyrimas, vaizdams archyvuoti ir vertinti naudota „iPACSVIEWER“ programa. MRT vaizduose įvertinti

---

**Adresas:**

R. Kizlaitienė  
VUL SK Neurologijos centras  
Santariškių g. 2, LT-08661 Vilnius  
Tel. (8 5) 236 5220  
El. paštas: rasa.kizlaitiene@santa.lt

židiniai pakitimai ir galvos smegenų atrofija, skaičiuojant linijinius matmenis ir linijinių matmenų santykius.

Išvados nurodė, jog negalia, sergant IS, priklauso nuo galvos smegenų atrofijos rodiklių, židiniai pakitimai nepakankamai atspindi fizinę negalią. Kognityvinės funkcijos labiau nukenčia turintiems mažesnę išsilavinimą, vyresnę amžių, ilgiau sergant IS. Trečio skilvelio plotis, didžiosios smegenų jungties indeksas ir bikaudalinis santykis labiausiai atspindi KFS. Pacientų nusiskundimai atmintimi ir nuovargiu neatspindi esamų KFS, jiems daugiau įtakos turi depresijos ir nerimo laipsnis. Depresija pablogina frontales funkcijas ir psichomotorinių reakcijų greitį, tačiau smegenų atrofija depresijai turi menką įtaką.

Straipsnyje pabrėžiama kognityvinių funkcijų įvertinimo, parenkant KFS atspindinčius testus, svarba, sergant IS, ir teigiama, jog IS metu, progresuojant KFS, net esant stabiliai fizinei negaliai, ligos eiga yra progresuojanti. Todėl KFS bei MRT parametrų vertinimas dinamikoje sudarytų galimybę objektyvizuoti IS eigą, efektyviau ir individualiau parinkti IS gydymą.

**Raktažodžiai:** išsėtinė sklerozė, kognityvinės funkcijos, kognityvinių funkcijų sutrikimai, magnetinio rezonanso tomografijos tyrimas.

Neurologijos seminarai 2009; 13(41): 143–155

## IVADAS

Gerai žinoma, kad kognityvinių funkcijų sutrikimai (KFS) vystosi sergant neurodegeneracinėmis ligomis, tokiomis kaip Alzheimerio liga ar Parkinsono liga, tačiau tik prieš porą dešimtmečių pastebėta, kad, sergant išsėtine skleroze (IS), kognityvinės funkcijos taip pat blogėja. Nacionalinės išsėtinės sklerozės (IS) draugijos kognityvinių funkcijų tyrimo grupės (angl. *Cognitive Function Study Group of the National MS Society*) 1990 metais paskelbti duomenys nurodo, kad KFS, sergant IS, pasireiškia 54–65% pacientų. Tai gerokai didesni procentai, nei patys pirmieji Kurtzke pateikti skaičiai, kurie nurodė, kad KFS paplitimas tarp IS pacientų siekia tik 5%. Įvairių klinikinių tyrimų duomenimis, kognityvinės disfunkcijos (KD) paplitimas, sergant IS, varijuoja nuo 43 iki 72% [1]. Be to, KFS gali būti stebimas pačioje IS pradžioje, kai fizinė negalia dar yra labai nedidelė ar nepastebima, taip pat net kliniškai izoliuoto sindromo (KIS) metu [2, 3]. Kognityvinių sutrikimų remisija reta, simptomai dažniausiai progresuoja palaipsniui ir tai nurodo progresuojančią ligos eigą net ir tuo atveju, kai paciento fizinės negalios simptomai išlieka nepablogėję [4].

KFS gali atspindėti galvos smegenyse tam tikros lokalizacijos pažeidimą, kuris nesukelia fizinės negalios simptomų ir todėl įprastinės neurologinės apžiūros metu gali būti nė neaptiktas. Tradiciškai vertinant neurologinę paciento būklę, kognityvinių funkcijų tyrimas nėra atliekamas, kadangi kognityviniai testai pakankamai sudėtingi, testavimas užima nemažai laiko ir reikalauja specialių žinių. Be to, IS populiacijai tirti yra validizuoti tik nedaugelis kognityvinių testų, todėl KFS, sergant IS, diagnozuojami nepakankamai. Vis daugėja įrodymų, kad, sergant IS, būtent kognityvinių funkcijų pakitimai nulemia tai, kad pablogėja paciento kasdienės veiklos kokybė, įskaitant galimybę dirbti, vairuoti transporto priemonę, palaikyti įprastus normalius socialinius santykius. Tai labai pablogina gyvenimo kokybę. KD gali pabloginti paties paciento su-

gebėjimą suprasti ir laikytis gydymo režimo, bei patį gydymo efektyvumo įvertinimą. Tampa aišku, kad KFS reikalinga įvertinti jau pačioje ligos pradžioje, tačiau kaip stebėti, kokius vertinimo kriterijus taikyti ir kaip sustabdyti KFS progresavimą – į šiuos klausimus vis dar neatsakyta [5].

## IS PATOFIZIOLOGIJA

IS patologijai yra būdingos daugybinės demielinizuojančios plokštelės, išsidėsčiusios galvos ir nugaros smegenyse bei regos nervuose. Dėl uždegiminės limfocitų ir makrofagų perivenulinės infiltracijos vystosi aktyvi demielinizacija. Autopsijos studijos įrodo, kad IS pacientams būdingos smegenų pusrutuliuose, daugiausia perivetrikulinėse srityse, išsidėsčiusios demielinizuojančios plokštelės. Anksčiau manyta, kad, sergant IS, aksonai nenukenčia, tačiau pastarųjų metų duomenys rodo, kad jau ūmios demielinizacijos židinyje stebimas aksonų nutrūkimas. Jis yra progresuojantis ir sukelia progresuojančią negalią. Trapp su bendraautorais nustatė, kad aksonų netekimas IS židinių baltojoje medžiagoje yra išreikštas ir negrįžtamas procesas, koreliuojantis su negrįžtama invalidizacija sergant šia liga. Pastarųjų metų studijos, atliktos po mirties, įrodė, kad IS židiniai gali būti labiau išplitę, gali lokalizuotis galvos smegenų žievės srityje ar pilkojoje medžiagoje. Logiška būtų manyti, kad kognityvinių funkcijų blogėjimas gali progresuoti dėl besivystančios demielinizacijos, aksonų netekimo ir galvos smegenų pusrutuliuose susidarančių plokštelių [6].

## Komorbidinės būklės, sergant IS, ir jų ryšys su pakitimais MRT tyrime

Afektiniai ir psichoziniai sutrikimai, sergant IS, buvo nagrinėti 2008 metų „Neurologijos seminaruose“ (T. 12, Nr. 4). Vertinant KFS, sergant IS, svarbu diferencijuoti ir

komorbidines būkles, tokias kaip depresija, nerimas ir nuovargis.

**Depresija** dažnai gali būti savarankiška lėtinė liga, neatsižvelgiant į kognityvinę disfunkciją. Depresijos rizika, sergant IS, siekia 50,3% ir paplitimas varijuoja nuo 27 iki 54%. Labai dažnai nustatomi ir mažieji depresijos simptomai bei nerimas. Manoma, kad depresijos patofiziologija greičiausiai yra multifaktorinė, apimanti psichosocialinius ir biologinius faktorius. Magnetinio rezonanso tomografijos (MRT) tyrimų duomenys pateikia įrodymus, jog egzistuoja ryšys tarp depresijos ir struktūrinių pakitimų galvos smegenyse, bet tik depresijai būdingų pakitimų MRT vaizduose nėra išskirta. Egzistuoja ryšys tarp demielinizacijos, tam tikrų galvos smegenų dalių atrofijos ir emocinių sutrikimų, sergant IS. Depresija tarp IS pacientų pasitaiko dažniau, nei tarp sergančiųjų kitomis lėtinėmis ligomis. Depresijos simptomai dažnesni tiems, kuriems MRT tyrimo metu pakitimai daugiau stebimi galvos smegenyse nei stuburo smegenyse. Tai rodytų, kad patofiziologinis demielinizacijos procesas galvos smegenyse turi įtakos depresijai išsivystyti. Antra vertus, tas faktas, kad nerandama aiškios koreliacijos tarp depresijos ir židinių išplitimo galvos smegenyse, nurodo, kad depresijos išsivystymo mechanizmai yra multifaktoriniai [7]. Keletas neseniai atliktų tyrimų teigia, kad ryšys tarp ir specifinių pakitimų galvos smegenyse ir depresijos visgi egzistuoja ir tai pagrindžia hipotezę, jog depresiniai nuotaikos sutrikimai, sergant IS, vystosi dėl struktūrinių patofiziologinių pokyčių galvos smegenyse. Esant depresiniams nuotaikos sutrikimams, frontalinėse galvos smegenų dalyse stebimi atrofiniai pokyčiai. Giliau, frontaliųjų skilčių baltojoje medžiagoje ir pamato branduoliuose, išsidėstę židiniai pakitimai rodo, kad pamato branduolių-frontalinis žiedas dalyvauja nuotaikos sutrikimų patofiziologiniuose procesuose [8]. Manoma, kad depresija po patirto insulto išsivysto dėl esamų pakitimų kairiojo pusrutulio priekinėje dalyje. Tuo tarpu, autoriai teigia, kad IS atveju depresija gali vystytis: kai įtraukiamos temporalinės skiltys arba kairysis arkinis pluoštas arba pažeidžiama limbinės sistemos funkcija, arba kai dėl frontaliųjų ir parietaliųjų pažeidimų nutrūksta kortikiniai-subkortikiniai ryšiai. Įrodymai, jog depresijos dažnis ir išreikštumas, sergant IS ir kitomis lėtinėmis ligomis, yra labai panašus, bet reikšmingai skiriasi nuo sveikų kontrolinės grupės asmenų, kad egzistuoja ryški koreliacija tarp depresijos ir negalios, nurodytų, jog depresija – tai psichologinė reakcija į pačią ligą. Tačiau koreliacijos, stebimos tarp depresijos ir pažeidimų, lokalizuotų dešiniojo pusrutulio frontalinėje ir temporalinėje skiltyse, nurodo priežastinį organinio smegenų pažeidimo ir depresijos ryšį [9, 10].

**Nerimas**, sergant IS, ir jo ryšys su pakitimais MRT tyrime nėra taip detaliai ištyrinėti, kaip kad depresija. Kai kurie autoriai nurodo, kad nerimo išreikštumas yra panašus kaip ir sveikiems kontroliniams asmenims, ir neranda aiškios koreliacijos tarp nerimo ir negalios, amžiaus, ligos trukmės ir ligos eigos bei profesinio užimtumo [11]. Kiti autoriai teigia randantys stiprų ryšį tarp nerimo požymių ir fizinės negalios. Nepakankamas įrodymų skaičius apie ga-

limas asociacijas tarp nerimo simptomų ir pokyčių MRT tyrime ar klinikoje verčia manyti, kad nerimas galimai egzistuoja kaip reaktyvus atsakas į psichosocialinę pacientų įtampą [10, 11].

**Nuovargis** stebimas 90% pacientų, sergančių IS. Jis turi labai neigiamą įtaką žmogaus gebėjimui dirbti ir gyvenimo kokybei. Daugelis tyrinėtojų pažymi, kad nuovargis neigiamai veikia ir kognityvines funkcijas (KF). Tiesioginė koreliacija tarp KFS ir nuovargio nėra įrodyta, tačiau sąveika įmanoma. Nuovargis gali pabloginti kognityvinę funkcionavimą, taip didindamas paciento išsekimą. Yra duomenų, rodančių, kad IS metu KFS gali sukelti nuovargį, bet padidėjęs nuovargis paprastai neblogina KF [12]. Nurodoma, jog pačių pacientų nusiskundimas nuovargiu koreliuoja su subjektyviu, bet ne su objektyviu, paties paciento KF įvertinimu. Kai kurie tyrimai randa sąryšį tarp depresijos ir nuovargio. Kai kurie pacientai kenčia nuo depresijos ir kartu jaučia nuovargį [13]. Kokybinės ir kiekybinės nuovargio tyrimo analizės rodo, jog IS pacientai, atlikę nurodytas užduotis, jaučia didesnę nuovargį, lyginant su sveikaisiais. IS ligoniams nurodomas ryšys tarp subjektyvaus nuovargio pojūčio ir atliktų nuovargio testų rezultatų, taip pat tarp subjektyvaus nuovargio pojūčio ir depresijos. Nuovargį vertinantys testai įrodo jo buvimą, bet subjektyvus nuovargio vertinimas labai painiojamas su depresija. Sveikiems kontroliniams asmenims nebuvo rasta subjektyvaus nuovargio pojūčio koreliacija su blogesniais testų rezultatais. Ryšys buvo pastebėtas tik tarp depresinę nuotaiką turinčių sveikųjų. Tokie rezultatai patvirtina nuomonę, jog sveikiems asmenims nuovargis labiausiai sietinas su depresija. IS pacientams nuovargio pokyčiai yra susiję su nuotaikos sutrikimu, bet ne su paciento fizine negalia [14, 15].

### Kognityviniai sutrikimai sergant IS

Sergant IS, dažniausiai nukenčia atmintis, dėmesys, informacijos apdorojimo greitis, abstraktus conceptualus planavimas ir vizualiniai konstrukciniai sugebėjimai.

**Atminties** sutrikimas, dažniausias KFS sutrikimas, sutinkamas 40–60% sergant IS. Jos sutrikimo laipsnis gali plačiai varijuoti. Maždaug apie 40% IS pacientų atmintis normali ar lengvai pablogėjusi, 30% turi vidutiniškai išreikštą atminties sutrikimą ir 30% – atminties sutrikimas labai ryškus. Dažniausiai manoma, kad atminties pablogėjimo išreikštumas nepriklauso nuo IS klinikinės eigos, tačiau kai kurios studijos nurodo, jog, sergant antrine progresuojančia IS (AP IS), atmintis nukenčia ryškiau, nei recidyvuojančios remituojančios IS (RR IS) metu. Atminties pablogėjimas susijęs su kitų kognityvinių sričių pakenkimu, bloga socialine ekonomine padėtimi, anksiolitinių vaistų vartojimu. Tačiau jis nesusijęs su fizine negalia, ligos trukme ir depresija. Diskutuojama, kurie atminties aspektai nukenčia IS metu. Manoma, kad mažiau nukenčia semantinės žinios, informacijos laikymas, kodavimas, atsiktinis ir aklas, arba implicitinis, išmokymas, atpažinimas ir trumpalaikė atmintis (laikinas informacijos užlankymas ar saugojimas – matuojamas sekundėmis ir minu-

tėmis – kuris nebūtinai gali pereiti į ilgalaikę atmintį). Ilgalaikė atmintis (užlaikymas ar saugojimas dienomis ir metais) IS metu dažniausiai nukenčia, bet yra neaišku, ar jos sutrikimas vystosi dėl pablogėjusio informacijos atgaminimo, ar dėl pablogėjusio informacijos išiminimo, pradinio išmokimo. Pažeistas atgaminimas, esant adekvaciai atpažinimui, atitinka atgaminimo nepakankamumą. Priešingai, De Luca ir kiti tyrėjai teigia, kad pacientams su IS labiau nukenčia pradinis išmokymas – ne informacijos atgaminimas – ir įrodinėja, kad atgaminimo studijos nepakankamai gerai kontroliuoja informacijos, kurią reikia išmokyti, kiekį. Šie autoriai nurodo, kad IS pacientams reikia daugiau pastangų, lyginant su sveikaisiais, atlikti žodinius klausomuosius išmokymo testus. Kai žodinę medžiagą jau išsimena, vėliau, praėjus nuo vienos iki keturių savaitių, IS pacientai atgamina tokių patį žodžių kiekį, kaip ir sveikieji. Panašus tyrimas, atliktas su RR IS pacientais, patvirtina teoriją, kad atminties sutrikimas yra naujos informacijos įgijimo sutrikimo rezultatas [16]. Galiausiai yra įrodymų, kad atminties blogėjimas yra atgaminimo ir išmokymo procesų derinys, ir pacientai pagal tai galėtų būti suskirstyti į tris grupes: 1) nėra skirtumų su kontroliniais asmenimis; 2) pažeistas išiminimas, atgaminimas ir trumpoji atmintis; 3) lengvas trumposios atminties sutrikimas su ryškiu ilgalaikės atminties atgaminimo sutrikimu [17].

**Dėmesio** sutrikimas, pagal vertinti taikomus testus, stebimas 12–25% IS pacientų. Dėmesio sutrikimas yra KFS dalis ir vertinamas sergant daugeliu ligų. Dažniausiai nukenčia kompleksinių testų, vertinančių selektyvų ir padalintą dėmesį, atlikimas. Pacientams su globaliu kognityviniu sutrikimu laikas, vertinamas dėmesio testams atlikti, prailgėja, o pacientai, neturintys KFS, dėmesio vertinimo testus atlieka gerai. Kai kurie tyrėjai mano, jog atminties sutrikimas yra antrinis ir vystosi dėl sutrikusio dėmesio. Sergant IS, stebimas dėmesio sutrikimas atliekant ir vizualines, ir klausomąsias (auditorines) užduotis. IS su KFS pacientams reikšmingesnis informacijos apdorojimo greičio sulėtėjimas stebimas atliekant visus dėmesio testus, tuo tarpu neturintys KFS tuos pačius testus atlieka gerai. Klaidų dažnis tarp grupių, patiriančių motorinį sulėtėjimą ir nuovargį, yra panašus. Vertinant dėmesio tyrimus, svarbu atsižvelgti į būdingą IS sulėtėjimą ir nuovargį. Dėmesys labiau nukenčia sergant AP IS, negu sergant RR IS ir pirmine progresuojančia (PP IS) eiga [17, 18].

**Informacijos apdorojimo greitis**, atliekant dėmesio užduotis, IS pacientams sulėtėja, tačiau testų atlikimo tikslumas išlieka beveik nepakitęs. Informacijos apdorojimas pakinta atliekant vizualines ir auditorines užduotis, bet nepriklauso nuo motorinio pažeidimo ar pablogėjusių globalių kognityvinių funkcijų. Žodinės atminties sutrikimas koreliuoja su informacijos apdorojimo greičiu. Toks sutrikimas vystosi dėl nepakankamo pradinio išmokymo, o pastarasis išsivysto daugiau dėl sulėtėjusio apdorojimo greičio, nei dėl pablogėjusio informacijos atgaminimo [18, 19].

**Valdomosios (egzekutyvinės) funkcijos** pablogėja 19% IS pacientų. Yra įrodytas jų ryšys su esamais pakiti-

mais frontalinėse galvos smegenų skiltyse [20]. Skirtumai, randami tarp IS pacientų ir kontrolinių asmenų, negali būti paaiškinti nei protiniais gabumais, intelektu, nei atminties sutrikimu. Prastesni rezultatai tarp sergančiųjų gaunami dėl jų nesugebėjimo suvokti prieštaravimus, blogesnės sprendimų strategijos iškilus problemai, conceptualaus mąstymo ir atsakomojo grįžtamojo ryšio pakitimų. Sergant AP IS valdomosios funkcijos nukenčia labiau, nei sergant RR IS. Egzistuoja hipotezė, kad pablogėjęs sulėtėjęs informacijos apdorojimo greitis lemia pablogėjusias egzekutyvines funkcijas. Todėl ir atminties testų atlikimo rezultatai gali blogėti. Kartu tai rodo tarpusavio ryšį, egzistuojantį tarp įvairių kognityvinių funkcijų sričių [18, 21, 22].

**Vizualiniai konstrukciniai sugebėjimai**, sergant IS, taip pat nukenčia 19% pacientų, tačiau jų prigimtis ir išreikštumas lieka neaiškūs. Specifiškai nukenčia regimojo objekto atpažinimas, t. y. nukenčia ir jo suvokimas, ir išskyrimas iš kitų objektų. Tyrimų, nagrinėjančių vizualinius konstrukcinius gebėjimus, sergant IS, yra mažai. Viename tyrime aprašomos gana plačios kitimo ribos tarp pacientų, turinčių KFS ir neturinčių KFS, kas rodytų, jog vizualinis konstrukcinis sutrikimas potencialiai galimas ir nesant kito kognityvinio deficito. Vertinti ir interpretuoti vizualinius konstrukcinius gebėjimus gali trukdyti IS būklė, kai dėl buvusio optinio neurito yra regos sutrikimas [18, 23].

Demencija, sergant IS, išsivysto gana retai. Tyrimų rezultatai labai skirtingi, vienu tyrimu duomenimis, ji išsivysto 3,7%, kitų tyrimų duomenimis, ji gali pasireikšti iki 22% IS sergančiųjų. Anksčiau buvo manyta, kad demencija vystosi dažniau iki 40%, tačiau dabar autoriai sutaria, kad šis skaičius gerokai per didelis. Protiniai gebėjimai, sergant IS, kiek prastesni lyginant su sveikaisiais arba su buvusiais iki susergant IS. Gebėjimai, susiję su veiksmu, nukenčia labiau nei verbaliniai. Aukštasis išsilavinimas, iki susergant IS, stabdo intelektualinių funkcijų blogėjimą. Ilgalaikiai IS tyrimai rodo, kad intelektualinės funkcijos, ilgai sergant IS, blogėja gana retai [18, 24].

## KOGNITYVINIŲ FUNKCIJŲ SUTRIKIMŲ RYŠYS SU PAKITIMAIS MRT TYRIME

Tiriant patologinius pokyčius IS metu, nustatyta, kad ligos išraiškai svarbią reikšmę turi demielinizacijos, aksonų pažeidimo, degeneracijos, atsistatymo ir gliozės mechanizmai. Šie procesai yra heterogeniški, pasireiškia daugeliu klinikinių ir MRT charakteristikų bei nevienodu atsaku į gydymą. Lieka neaišku, ar fenotipiškai įvairių ligos pasireiškimą sukelia skirtingi patofiziologiniai procesai. Vykstant dviem priešingiems procesams: uždegimiam, destruktiviam, dėl ko vystosi nervinio audinio pažeidimas, ir priešingam, nervinio audinio atsistatymo procesui, formuojasi heterogeniški IS pasireiškimo variantai. Šiuos heterogeniškus procesus įmanoma tirti ne tik atlie-



kant genominius tyrimus, bet ir *in vivo*, atliekant MRT tyrimą, parenkant tam tikrus markerius, kurie galėtų atspindėti uždegimą, aksomų netekimą ir jų koreliacijas su klinicine ligos išraiška ir prognoze [25]. Kadangi KFS, sergant IS, yra neatsiejama klinikos dalis, tų pačių MRT parametrų vertinimas galėtų būti naudingas vertinant ir prognozuojant kognityvines pacientų funkcijas. Nurodomas ryšys tarp kognityvinių funkcijų ir smegenų patologijos, vizualizuojamos galvos smegenų MRT tyrimu, funkciniais galvos smegenų tyrimais ir elektrofiziologiniais tyrimais.

## MRT T2 W ŽIDINIAI

Kiekybiškai vertinant MRT židinius ir tiriant kognityvines funkcijas, pastebėta, kad MRT židiniai gali netiesiogiai turėti įtakos paciento negaliai, sukeldami KFS [26]. Tyrime, kuriame buvo vertintas MRT židinių kiekis kliniškai izoliuoto sindromo (KIS) pasireiškimo metu, nurodoma, kad jei židinių bendras tūris buvo didesnis nei 1,23 cm<sup>3</sup>, konversija į kliniškai patvirtintą IS vystėsi 86% atvejų. Toks 1,23 cm<sup>3</sup> tūris galėtų atitikti maždaug šešis tipinius IS židinius, kurių vieno tūris apie 0,2 cm<sup>3</sup>. Todėl prognostikai yra svarbus židinių tūrio matavimas, kadangi didelio tūrio židinių grupėje IS vystosi du kartus dažniau nei mažo tūrio židinių grupėje. Svarbus prognostinis faktorius IS išsivystyti yra subtentorinė židinių lokalizacija. Infratentoriniai židiniai yra būdingi IS, tačiau nebūdingi sveikiems kontroliniams asmenims. Jų radimas KIS metu yra svarbus prognostinis faktorius, papildantis bendro MRT židinių tūrio reikšmę išsivystyti IS. Klinikiniai tyrimai, nagrinėjantys bendro MRT židinių tūrio įtaką paciento negaliai, vertinamai EDSS balais, pateikia dvejopas išvadas. Vienose teigiama, kad MRT židinių tūris neturi tiesioginės įtakos paciento EDSS būklei, tačiau kiti tyrimai nurodo, kad toks ryšys neabejotinai yra. Tą paaiškinti galėtų prielaida, kad, esant daugiau židinių, tikimybė išryškėti būtent tos funkcinės zonos deficitui yra didesnė, lyginant, jei židinių yra mažai. Pacientams su daugiau židinių patologinis procesas daugiau agresyvus, daugiau netenkama aksomų, todėl didėja EDSS, progresuoja negalia. Nustatytos koreliacijos tarp IS židinių kiekio ir ligos pradžios, trukmės, eigos, EDSS, paūmėjimų dažnio, esamų simptomų ir gadolinio kontrasto kaupimo [27–29]. Vertinant hiperintensinius MRT T2 W židinius baltojoje medžiagoje, galima spręsti apie IS progresavimą, taip pat nurodoma jų reikšmę išsivystyti KFS. Keletas tyrimų, atliktų su nedideliu ligonių skaičiumi (didžiausias pacientų skaičius buvo 35) nurodė, kad bendras židinių tūris koreliuoja su kognityvine disfunkcija. Iki 74% taikytų KFS vertinti testų rezultatai koreliavo su bendru T2 W židinių tūriu MRT tyrime. Rastas ryšys vertinant egzekutyvines funkcijas, atmintį ir psichomotorines reakcijas. Nurodoma, kad bendras židinių tūris geriausiai gali prognozuoti darbinę atmintį ir abstraktų konceptualų mąstymą, *corpus callosum* dydis – informacijos apdorojimo greitį, ilgalaikį dėmesį, greitą problemų

sprendimą ir aritmetinius gebėjimus. Skilvelių smegenų santykis kognityvinės disfunkcijos aiškiau neprognozuojama. Yra ir priešingų duomenų, kai nurodoma, jog nors daugiau nustatoma T2 ir T1 židinių pacientų, turinčių KFS, grupėje, tačiau reikšmingos koreliacijos tarp T2 židinių tūrio ir visų KF testų negauta, arba jos gautos atliekant tik kai kuriuos testus. Tai rodo, jog T2 židinių tūris neatspindi globalios kognityvinės disfunkcijos. Rovaris ir Filippi nurodo, jog MRT T2 seka nepakankamai gerai įvertina frontaliųjų skilčių pažeidimus ir židinių lokalizaciją. Šie autoriai nurodo, jog ne tik makroskopiniai, bet taip pat ir mikroskopiniai T2 židinio viduje esantys pakitimai svarbūs KFS genezėje. Tai galėtų būti vienu iš paaiškinimų, kodėl tarp MRT ir KF tyrimų gaunamos gana skirtingos koreliacijos [30, 31].

## GALVOS SMEGENŲ ATROFIJA

Galvos smegenų atrofija, sergant IS, stebima žievėje, *corpus callosum*, skilveliuose, smegenų kamiene ir smegenėlėse ir gali būti taikoma vertinant IS progresavimą. Dažniausiai buvo priimta manyti, kad atrofija vystosi tik vėlyvose IS stadijose. Tačiau tyrimai rodo, jog tai ankstyvas procesas, prasidedantis pačioje ligos pradžioje, net kliniškai izoliuoto sindromo, kuris vėliau progresuoja iki patvirtintos IS, atveju [32]. Nustatytas reikšmingas ryšys tarp smegenų atrofijos (mažesnio smegenų parenchimos tūrio ir smegenų parenchiminės frakcijos, t. y. santykio tarp parenchimos tūrio ir bendro smegenų tūrio paviršiuje) ir KFS, sergant IS. Mažėjantis smegenų parenchimos tūris po dvejų metų reikšmingai prognozuoja KF blogėjimą ir nurodo stiprų ryšį tarp KFS ir smegenų parenchimos netekimo ankstyvose ligos stadijose. Subkortikinė atrofija, kuri matuojama taikant bikaudalinį santykį, taip pat koreliuoja su KFS [33]. Nustatytas ryšys tarp *corpus callosum* atrofijos ir KFS. Atrofija yra susijusi su mąstymo greičio ir problemų sprendimo sulėtėjimu, kalbos laisvumu ir tarpusutuliniu girdimosios ir regimosios informacijos perdavimu. Nustatytas ryšys tarp KF (išmokimo ir atminties) sutrikimo ir skilvelių padidėjimo, sergant IS. Sergant AP IS nustatytos koreliacijos tarp skilvelių padidėjimo ir atminties, bei verbalinio intelektualinio sutrikimo, tačiau koreliacijos tarp skilvelių padidėjimo ir ligos trukmės ar bendros negalios nerasta. Nurodoma, kad skilvelių padidėjimą galima išmatuoti ne tik MRT, bet ir transkranijinės sonografijos metodu. Ryšys tarp skilvelių padidėjimo ir KFS išlieka. Lieka neatsakytas klausimas, ar kognityvinė disfunkcija progresuoja dėl su IS susijusio skilvelių padidėjimo, ar dėl normaliai su amžiumi progresuojančios smegenų atrofijos [34]. Nurodoma, jog, sergant IS, gumburo, *thalamus*, tūris, lyginant su sveikaisiais, yra 16,8% mažesnis, o KFS su gumburo tūriu ryškiai koreliuoja, tuo tarpu koreliacija su fizine negalia labai menka. Tai galima paaiškinti teiginiu, jog *thalamus* turi gausius reciprokinis ryšius su kitomis smegenų dalimis ir, vystantis demielinizacijai bei aksomų netekimui, jis gali

nukentėti dėl hipometabolizmo ir besivystančios Walero degeneracijos. *Thalamus* hipometabolizmas, nustatomas pozitronų emisijos tomografijos metodu, PET, ryškiai koreliuoja su pažeidimų kiekiu baltojoje medžiagoje. Taip pat sumažėjęs *thalamus* N-acetylaspartato kiekis koreliuoja su N-acetylaspartato sumažėjimu normaliai atrodančioje baltojoje medžiagoje (angl. *normal appearing white matter*, NAWM) frontalinėse skiltyse. Paskutiniai tyrimai rodo, kad, sergant IS, atrofijiniai pokyčiai vystosi ne tik baltojoje smegenų medžiagoje, bet ir neokortikiniame dalyje, pilkojoje medžiagoje. Dėl to jau ankstyvose RR IS ir PP IS stadijose mažėja neokortikinis tūris ir dėl to vystosi negalia. Žievinė atrofija stebima tik pacientų, turinčių KFS, grupėje ir labai ryškiai koreliuoja su blogesniais žodinių testų, dėmesio koncentracijos ir verbalinio sklandumo testų rezultatais. Pilkosios medžiagos pažeidimas IS pacientams jau nuo ankstyvų ligos stadijų gali sukelti kognityvinę disfunkciją [35–38]. Klinikiniame tyrime, kuriame buvo tirti RR IS eigos pacientai, turintys nedidelę negalią (EDSS 2,05; SD = 0,76), buvo nustatyta, kad tiems pacientams, kurie blogiau atliko dėmesio, informacijos apdorojimo greičio ir žodinio įsiminimo testus, skilvelių atrofija buvo didesnė, lyginant su gerai atlikusiais testus. *Corpus callosum* atrofija koreliavo tik su regimąja atmintimi. Pacientams su regimosios atminties sutrikimu buvo nustatyta daugiau židinių MRT protonų tankio (angl. *proton density*, PD) režimu. Įvertinus pacientų amžių ir išsilavinimą, trečio skilvelio plotis geriausiai atspindėjo globalų ir specifinį KFS. Tyrėjai padarė išvadą, kad pacientams, turintiems RR IS eigą ir nedidelę negalią, KFS galvos smegenų atrofijiniai pokyčiai atspindi geriau, nei bendras židinių kiekis [39]. Vertinant ilgalaikį galvos smegenų atrofijos progresavimą IS pacientams, buvo nustatyta, kad parenchiminė frakcija mažėja 0,7% per metus, o skilvelinė frakcija didėja 3,7% per metus. Lyginant skirtingų IS eigų pacientus, parenchiminės frakcijos (bendros smegenų atrofijos markeris) mažėjimas tarp pacientų grupių nesiskyrė, o skilvelinė frakcija (centrinės atrofijos markeris) buvo labiau linkusi didėti pacientams, turintiems AP IS eigą, nei PP IS eigą. Skilvelinės frakcijos didėjimas koreliavo su amžiumi ir simptomų trukme. Jauniems RR IS eigos pacientams su nedideliu negalia skilvelinė frakcija didėjo labiau nei vyresniems. Autoriai daro išvadą, kad smegenų atrofijos vystimosi tempas yra pakankamai nepriklausomas nuo ligos eigos ir kitų klinikiškų charakteristikų procesas, kuris anksti prasideda ir toliau progresuoja [40]. Kitoje studijoje tyrėjai stebėjo pilkosios galvos smegenų medžiagos atrofijos vystymąsi ankstyvos RR IS eigos pacientams ir ją vertino MRT morfometriniu vokselių principu. Buvo nustatyta, kad, lyginant su sveikaisiais, ryškesnė atrofija vystosi *thalamus* ir dešinėje lateralinėje prefrontalinėje žievėje, taip pat thalaminė atrofija koreliuoja su EDSS pokyčiais tyrimo metu. Išvadoje nurodoma, kad ankstyvoje RR IS stadijoje thalaminė atrofija yra matoma aiškiau nei regioninė žievinė atrofija [41].

## T1W JUODOSIOS SKYLĖS (*BLACK HOLES*)

Juodosios skylės MRT T1 režimu vizualizuojamos kaip hipointensiniai židiniai, kurie atspindi sunkų nervinio audinio pažeidimą ir gali būti naudojami vertinant IS progresavimą. Tačiau pastarųjų metų tyrimai rodo, jog aiškus ryšio tarp T1 hipointensinių židinių ir kognityvinės disfunkcijos nėra, todėl šis žymuo IS progresavimo vertinime nebūtų labai naudingas arba tik suboptimaliai naudingas. Nurodoma, kad T2 židinių kiekis tarp IS pacientų, turinčių KFS, yra daug didesnis, lyginant su neturinčiais KFS, tačiau T1 hipointensinių židinių kiekis su KFS nekoreliavo. Sąryšio nebuvimą galima būtų paaiškinti tuo, kad T1W režimo jautrumas ribotas, T1 židiniai turi specifinius vaizdo registravimo parametrus ir T1 židinių vertinimas labai priklauso nuo subjektyvaus tyrėjo [17, 42].

## NAUJŲ VIZUALINIŲ METODŲ REIKŠMĖ NUSTATANT KFS

Nauji vizualiniai metodai, nustatant smegenų pažeidimą, galėtų būti labiau jautrūs nei konvencinė MRT. **Magnetizacijos perkėlimo vaizdavimas (*Magnetization transfer imaging*, MTI)** gali kiekybiškai nustatyti audinių pažeidimą IS židinio viduje ir suteikia papildomos informacijos. MTI histogramų analizės parodo makroskopinį ir mikroskopinį židinio vaizdą. Kai kurios studijos taikė MTI metodą nustatyti ryšį tarp smegenų patologijos ir kognityvinės disfunkcijos, sergant IS, ir gavo koreliacijas tarp MTI tyrime normaliai atrodančios smegenų medžiagos ir KFS. Gauti duomenys įrodo, kad mikroskopiniai ir makroskopiniai smegenų audinio pokyčiai turi įtakos KFS. Kadangi MTI nustato gana subtilius smegenų audinio pokyčius, kurie konvencine MRT nevizualizuojami, šis metodas gali būti taikomas monitoruojant KFS progresavimą sergant IS.

**Difuzijos tenzorius MRT (*Diffusion tensor*, DT-MRT)** režimas yra kita alternatyva, galinti suteikti informacijos apie audinio integruotumą ir jo struktūrą, kuri konvencine MRT nenustatoma. Studijos nurodo ryšį tarp pakitimų DT-MRT tyrime ir negalios, KFS (kalbos, dėmesio ir atminties) sergant RR IS. DT-MRT labiau specifiskai parodo destruktinius IS pokyčius ir pateikia informaciją apie mikroskopinę ir mikroskopinę židinių struktūrą. Tiriama baltosios ir pilkosios medžiagų pokyčius IS pacientams dinamikoje, po 15 mėnesių, nebuvo rasta reikšmingų skirtumų tarp PP IS ir AP IS variantų. Taip pat nebuvo nustatyta koreliacijų tarp DT-MRT pokyčių ir bendro pažeidimo ploto bei procentinio smegenų tūrio pokyčio. Todėl manoma, kad DT-MRT kumuliaciniai pokyčiai nevisiškai atitinka gretutinius pokyčius, tokius kaip T2 židinių kiekis ar sumažėjęs smegenų tūris. Dėl pakitimų normaliai atrodančioje pilkojoje medžiagoje (NAPM) negalia gali didėti neatsižvelgiant į kitus pakitimus konvenciniame MRT tyrime. Pilkosios medžiagos pokyčių nustatymas gali paaiškinti ir neįprastus, tokius kaip kognityvinė disfunkcija, kli-

nikinius IS pasireiškimus. Normaliai atrodanti smegenų medžiaga (NASM) laikui bėgant keičiasi visų IS eigos variantų metu, tačiau esant AP IS eigai ryškiau. Manoma, kad KIS pacientams su tikimybe konvertuoti į IS normaliai atrodančios smegenų medžiagos pokyčiai yra nepriklausomas rizikos veiksnys tolesnei konversijai į patvirtiną IS. Nustatytos IS normaliai atrodančios baltosios medžiagos (NABM) pakitimai prognozuoja klinikinės negalios progresavimą per kitus penkerius metus. **Magnetinio rezonanso spektroskopijos** tyrimu RR IS metu nustatomas N-acetylaspartato (NAA) kitimas NABM ryškiai koreliuoja su EDSS blogėjimu ir tai rodo, jog negalia progresuoja dėl besivystančio aksonų netekimo. Nustatyta, kad aksonų netekimas prasideda ankstyvose ligos fazėse, greitai progresuoja ir labiau koreliuoja IS pacientams, turintiems lengvą negalią, nei sunkią. Taip pat rastos koreliacijos NASM ir NABM su neuropsichologiniais testais, atspindinčiais KFS. NAA sumažėjimas bilateraliai užpakalinėje periventrikulinėje srityse koreliavo su vizualine atmintimi, dėmesiu ir žodiniu išmokimu. Sergant IS, NAA sumažėjimas NABM susijęs ir su nuovargiu [1, 43–45].

**Pozitronų emisijos tomografijos (Positron emission tomography, PET), vieno fotono emisijos tomografijos tyrimas (Single-photon emission tomography, SPET) ir funkcinis MRT (functional MRI, fMRT)** tyrimai taip pat yra taikomi vertinti KFS, sergant IS. PET studijos parodė smegenų metabolizmo ir kraujotakos pokyčius, kurie koreliavo su KFS, ir ryškų gliukozės metabolizmo sumažėjimą, kuris taip pat koreliavo su KFS, ir su bendru židinių kiekiu. Galimai SPET tyrimai galėtų aptikti KFS (pablogėjusias frontaliųjų skilčių funkcijas) anksčiau nei neuropsichologiniai testai. PET ir MRT su KFS koreliuoja panašiai, ir tai rodo, kad šių tyrimų svarba panaši. Atliekant regimąsias užduotis, fMRT tyrimu galima lokalizuoti funkciją, kuri IS atveju ir kontroliniams asmenims turi skirtingus aktyvacijos paternus. Tiems IS pacientams, kurie atlieka užduotis kaip sveikieji, nustatomi kompensaciniai susiformavę mechanizmai [17, 46].

## KOGNITYVINIŲ FUNKCIJŲ SUTRIKIMŲ PROGRESAVIMAS

Ilgalaikis RR IS ir AP IS tyrimas įrodė, kad, jei paciento KFS nebuvo išreikštas pačioje pradžioje, tai ir po ketverių metų ryškiau neprogresavo. Stebint ilgiau, 10 metų, KFS buvo nustatyti 56% IS pacientų. Dešimties metų stebėjimo tyrimai rodo, kad KFS gali prognozuoti fizinę negalią, progresuojanti ligos eiga ir vyresnis amžius. Šios koreliacijos patvirtina faktą, kad neurologinė ir kognityvinė negalia progresuoja kartu, o darbinė ir socialinė veikla koreliuoja su kognityvine disfunkcija, neatsižvelgiant į progresuojančią fizinę negalią [47]. Kitos ilgalaikės studijos, publikuotos Kujala su bendraautoriais, metu nustatyta, kad IS pacientai, kuriems buvo nustatytas lengvas KFS, po trejų metų, neatsižvelgiant į kitus ligos rodiklius, blogiau atliko atminties, išmokimo, dėmesio ir vizualinius konstrukci-

ninius testus. Tuo tarpu pacientų, kurie pradinio tyrimo metu neturėjo KFS, kognityviniai rodikliai viso tyrimo metu išliko stabilūs. Ne visi klinikiniai tyrimai patvirtina ryšį tarp KFS progresavimo ir bendro ligos progresavimo, tačiau tai galima būtų paaiškinti skirtinga ir nepakankamai ilga studijų trukme, nevienodais įtraukimo į tyrimą kriterijais, skirtinga ligos trukme ir pradine fizine negalia. Aiškių kriterijų, nurodančių, kaip progresuos kognityvinis sutrikimas, sergant IS, šiuo metu nėra. Galima būtų teigti, kad KFS progresuoja greičiau tiems pacientams, kurie jau nuo pat IS pradžios turi tam tikrą kognityvinį sutrikimą [17, 48]. Tyrimu, kuriame kognityvinės funkcijos buvo pakartotinai vertintos po 24 savaitių, nustatyta, kad pacientai, turintys KFS, stebimu laikotarpiu labai jautriai reaguoja į kognityvinių funkcijų pakitimus, bet nereaguoja į bendrą esamą kognityvinės disfunkcijos lygį. Tai galima būtų aiškinti tuo, jog pacientas, gyvenantis tam tikroje socialinėje bendruomenėje, turintis ilgalaikį užimtumą, kai nėra būtinybės išiminti ką nors nauja, gali manyti, kad jo atmintis yra pakankamai gera, nors neurofiziologiniai testai rodo priešingai. Kiti pacientai pakankamai ilgai gali būti kompensuoti, o KFS dokumentuojama tik atlikus neurokognityvinius testus. Pacientų nusiskundimai atmintimi daugiau koreliuoja su depresijos simptomais nei su objektyviais kognityvinių testų rezultatais [49].

## KOGNITYVINIŲ FUNKCIJŲ SUTRIKIMŲ, SERGANT IS, TYRIMAI LIETUVOJE

Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų Neurologijos centre, gavus Lietuvos Respublikos bioetikos komiteto pritarimą, buvo atlikti du žvalgomieji vienmomentiniai kognityvinių funkcijų tyrimai sergant išsėtine skleroze.

Pirmasis tyrimas buvo atliktas 2003 metais.

**Darbo tikslai:** 1) palyginti sergančiųjų IS ir sveikų kontrolinių asmenų kognityvines ir emocines funkcijas, 2) nustatyti ryšį tarp KFS ir bendrų ligonio neįgalumo rodiklių sergant IS, 3) nustatyti ryšį tarp KFS ir klinikinių IS ypatumų.

**Medžiaga ir metodai:** Į tyrimą buvo įtraukti VUL SK Konsultacijų poliklinikoje ir Nervų ligų skyriuje tirti ir gydyti vyresni nei 18 metų amžiaus pacientai, kuriems IS buvo diagnozuota remiantis 2001 metų McDonaldo kriterijais. Į tyrimą neįtraukti gretutinių ligų turintys pacientai, ilgai vartojantys antidepresantus sunkiai depresijai gydyti, 1 savaitę iki tyrimo naudoję kortikosteroidų pulsterapiją.

Pažinimo funkcijoms vertinti buvo atliktas kognityvinis ištyrimas, kurį sudarė 11 testų: skaičių eilės testo (*Digit Span*, DS) variantai DS-f ir DS-b, skaičių keitimo simboliu 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 Asociacion*, WPA), Rey žodžių



išmokimo testas (*Rey Auditor Verbal Learning Test*, RAVLT), *Rey-Osterrieth* sudėtingos figūros testas (*Ray-Osterrieth Complex Figure Test*, ROCFT). Taikyti testai atspindėjo: psichomotorinių reakcijų greitį (DSST, TMT A), frontales funkcijas (TMT B, FPT, LFT, CFT), darbinę atmintį (DS-f), asociacinę atmintį (WPA), regimąją atmintį (ROCFT), žodinę atmintį (RAVLT). Fizinei IS paciento negaliai vertinti buvo naudota išplėstinė negalios vertinimo skalė, EDSS. Buvo vertinamos piramidinės, smegenėlių, kamieninės, sensorinės, dubens organų, regos, smegenų (protinės) ir kitos funkcijos. EDSS vertinimas balais nuo 0 iki 10 nurodė: 0–3,5 balo – minimalus fizinės negalios lygis, pacientas darbe ir namuose yra aktyvus ir nepriklausomas; 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.

Depresijai ir nerimui vertinti buvo taikyta Hamiltono depresijos ir nerimo skalė (angl. *Hospital anxiety and depression scale*, HAD).

**Rezultatai:** ištirtas 31 IS pacientas (17 moterų ir 14 vyrų) ir 19 sveikų asmenų.

Tyrime dalyvavusių IS pacientų amžiaus vidurkis buvo  $36,2 \pm 12$  metų, išsėtinės sklerozės trukmės vidurkis  $8,55 \pm 6,69$  metų, EDSS reikšmių vidurkis  $3,44 \pm 1,99$  balo.

EDSS rodikliai koreliavo su psichomotorinių reakcijų greičio (DSST) (*Pearson koreliacijos koeficientas*  $r = -0,65, p < 0,05$ ), frontaliųjų funkcijų vertinimo (FPT) ( $r = -0,47, p < 0,05$ ) ir dėmesio funkcijos (TMT A) testų rezultatais ( $r = 0,36, p < 0,05$ ).

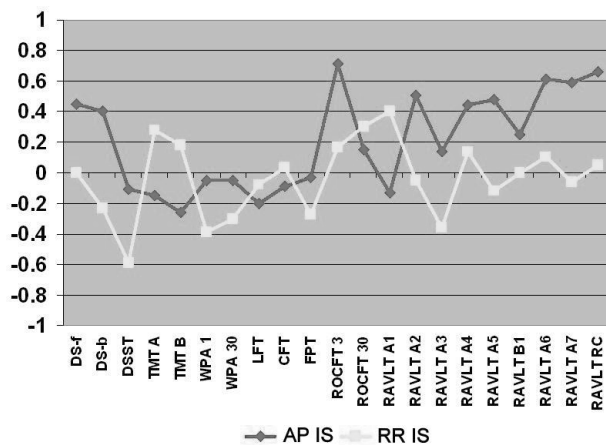
RR IS grupėje EDSS koreliavo su DSST rezultatais ( $r = -0,59, p < 0,05$ ), sergant AP IS eiga nė vieno kognityvinių testų rezultatai nekoreliavo su EDSS (1 pav.).

Tiriant sergančių moterų kognityvinius sutrikimus, EDSS rodikliai koreliavo su DSST ( $r = -0,60, p < 0,05$ ), o vyrų – su DSST ( $r = -0,69, p < 0,05$ ) ir FPT ( $r = 0,79, p < 0,05$ ) (2 pav.).

Lyginant RR IS ir AP IS sergančiųjų kognityvinių testų rezultatus, nustatyta, kad darbinės atminties (DSf), psichomotorinių reakcijų greičio (DSST), dėmesio funkcijos (TMT A, TMT B), frontaliųjų funkcijų (FPT), verbalinės atminties (RAVLT) testus sergantieji RR IS atliko geriau, nei sergantys AP IS ( $p < 0,05$ ), išskyrus asociacinės atminties (WPA) testą, kurį AP IS atliko geriau, o uždelstos asociacinės atminties testą (WPA 30) AP IS ir RR IS atliko vienodai (3 pav.).

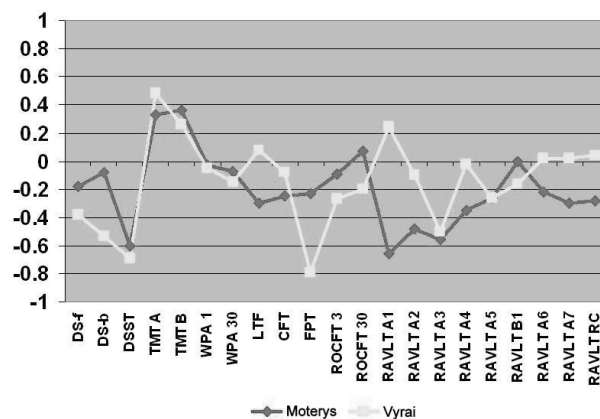
Nebuvo rasta koreliacijos tarp KFS ir paūmėjimų dažnumo bei ligos progresavimo greičio. Tiriant sergančiuosius RR IS, EDSS rodikliai koreliavo su DSST rezultatais ( $r = -0,59, p < 0,05$ ), koreliacija nepriklausė nuo paūmėjimo ar remisijos fazės. Amžius, kuriame liga prasidėjo, koreliavo su DSf ( $r = -0,4, p < 0,05$ ), TMT A ( $r = 0,51, p < 0,05$ ), TMT B ( $r = 0,52, p < 0,05$ ), FPT ( $r = -0,46, p < 0,05$ ) rezultatais (4 pav.).

Lyginant KFS su IS trukme, reikšminga koreliacija nustatyta vertinant DSST ( $r = -0,59, p < 0,05$ ) ir FPT ( $r = -0,48, p < 0,05$ ) rezultatus (5 pav.).



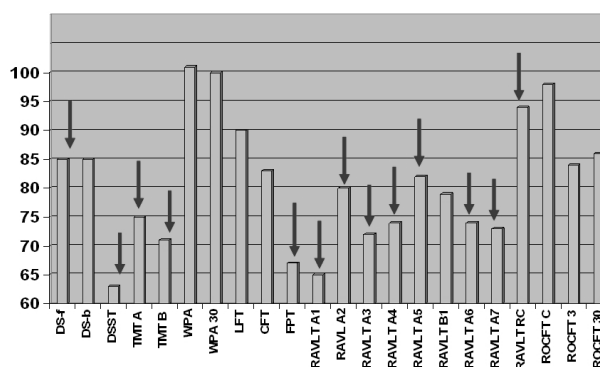
1 pav. EDSS koreliacija su kognityvinių testų rezultatais RR IS ir AP IS grupėse.

(Y ašis – Pearson koreliacijos koeficientas, TMT A ir TMT B didesni rezultatai atspindi blogesnes kognityvines funkcijas, didesni kitų testų rezultatai atspindi geresnes funkcijas)



2 pav. EDSS koreliacija su kognityvinių testų rezultatais tarp skirtingų lyčių.

(Y ašis – Pearson koreliacijos koeficientas)

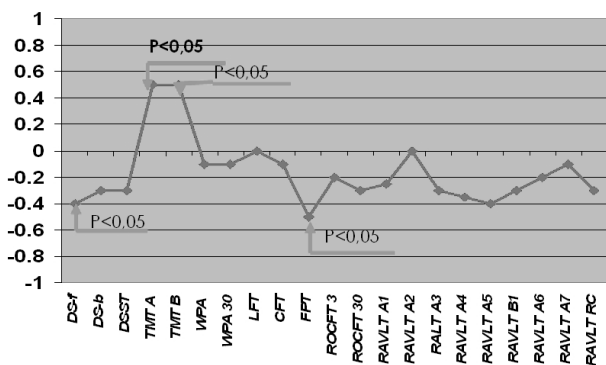


3 pav. Skirtumai tarp RR IS ir AP IS pacientų, atlikusių kognityvinius testus, %.

(Y ašis – procentai, %)

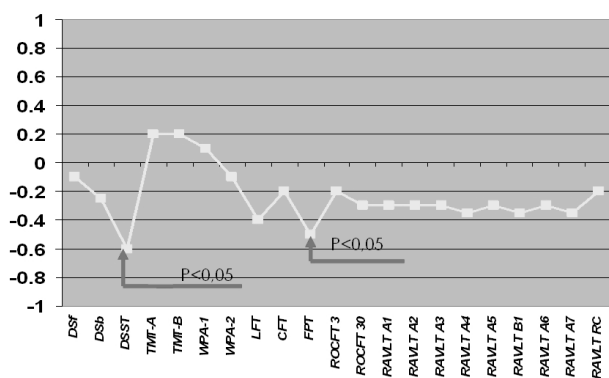
Vertinant atskirus EDSS funkcinis vienetus, buvo nustatyta, kad tik kai kurių testų rezultatai koreliavo su piramidinių, smegenėlių ir regos funkcijų sutrikimų lygiu. Sergančiųjų iki 5 metų grupėje, atliekant darbinės atminties (DSST) ( $p = 0,017$ ), psichomotorinių reakcijų greičio (DSST) ( $p = 0,02$ ), dėmesio funkcijos (TMT A) ( $p = 0,007$ )





4 pav. Kognityvinių testų rezultatų koreliacija su amžiumi, kuriame prasidėjo IS.

(Y ašis – Pearson koreliacijos koeficientas)



5 pav. Kognityvinių testų rezultatų koreliacija su IS trukme.

(Y ašis – Pearson koreliacijos koeficientas)

testus, KF rodikliai skyrėsi nuo kontrolinių asmenų. Sergančiųjų 6–10 metų grupėje buvo rastas frontaliųjų funkcijų bei kalbos sklandumo sutrikimas (FPT,  $p = 0,026$  ir LFT,  $p = 0,026$ ). Minimalios negalios grupėje ( $EDSS < 2,5$ ) skyrėsi tik DSST ( $p = 0,047$ ) ir TMT A ( $p = 0,006$ ) rezultatai bei regimoji atmintis. Gilesnės negalios grupėje nustatyti ir darbinės atminties bei frontaliųjų funkcijų sutrikimai. Lyginant sergančiųjų IS ir kontrolinių asmenų depresijos ir nerimo išreikštumą, skirtumo nerasta (nerimas,  $p = 0,71$ ; depresija,  $p = 0,73$ ).

**Išvados:** 1) Išsėtinė sklerozė sutrikdo pacientų kognityvines funkcijas, 2) išplėstinė negalios vertinimo skalė (EDSS) nepakankamai atspindi KFS sergant IS, 3) KFS turi ryšį su eigos variantu, trukme ir amžiumi, kuriame liga prasidėjo, 4) KFS nepriklauso nuo ligos paūmėjimų dažnumo ir progresavimo greičio, ilgiau sergant IS ir esant didesnei negaliai, KFS ryškesni ir apima daugiau funkcijų [50, 51].

Antrasis žvalgomasis tyrimas, nagrinėjęs kognityvinių funkcijų sutrikimus, sergant IS, ir jų ryšį su galvos smegenų MRT tyrime nustatomais židininiais pakitimais ir atrofija bei MRT pakitimų įtaka paciento negaliai, buvo atliktas 2006–2007 metais.

**Darbo tikslai:** 1) nustatyti ryšį tarp galvos smegenų MRT pakitimų (židinių skaičiaus bei atrofijos matmenų) ir bendrų ligonio neįgalumo rodiklių IS pacientams; 2) nu-

statyti KFS ryšį su IS demografiniais klinikiniais rodikliais; 3) nustatyti KFS ryšį su galvos smegenų MRT linijiniais matmenimis, atspindinčiais galvos smegenų atrofiją; 4) nustatyti ryšį su paciento nusiskundimais atmintimi ir nuovargiu; 5) įvertinti ryšį tarp depresijos, nerimo ir galvos smegenų MRT rodiklių, sergant IS.

**Metodai:** Į tyrimą buvo įtraukti VUL SK Konsultacijų poliklinikoje bei Nervų ligų skyriuje tirti ir gydyti vyresni nei 18 metų amžiaus pacientai, kuriems IS buvo diagnozuota remiantis atnaujintais 2005 metų McDonaldo kriterijais, kuriems KF tyrimas buvo atliktas ne vėliau kaip praėjus 1 savaitei po atlikto galvos smegenų MRT tyrimo. Į tyrimą neįtraukti gretutinių ligų turintys pacientai, ilgai vartojantys antidepresantus sunkiai depresijai gydyti, nuolat vartojantys benzodiazepinus ir anksiolitinius vaistus, 1 savaitę iki tyrimo naudoję kortikosteroidų pulsterapiją.

Neįgalumui vertinti taikyta EDSS skalė, kognityviniams funkcijoms vertinti taikyti testai, atspindintys darbinę atmintį (DSf, DSb), psichomotorinių reakcijų greitį (DSST, TMT A), frontales funkcijas (TMT B, FPT). Nerimui ir depresijai vertinti taikyta Hamiltono depresijos ir nerimo skalė. Pacientų nusiskundimai atmintimi ir nuovargiu buvo vertinti dešimties balų skale: labai bloga atmintis buvo vertinta 0–1 balu, labai gera – 9–10 balų, labai didelis nuovargis buvo vertintas 9–10 balų, labai mažas nuovargis vertintas 0–1 balu. Galvos smegenų MRT atliktas SIEMENS Magnetom Symphony A Tim System 1,5 T magnetinio rezonanso tomografijos aparatu. MRT vaizdams archyvuoti ir vertinti naudota „iPACSVIEWER“ MRT vaizdų programa. Židininiai pakitimai galvos smegenų MRT vaizduose, laikantis Barkhof MRT IS židinių klasifikacijos, analizuoti įvertinant hiperintensinius T2W tamsaus skysčio (angl. *dark fluid*, df) režime židinius (infratentorinius, jukstatentorinius, periventrikulinius) ir hipointensinius T1W režime židinius. Galvos smegenų atrofija MRT vaizduose vertinta T2 W df ir T1 W režimuose. Atrofijai vertinti galvos smegenų MRT tyrime skaičiuoti linijiniai matmenys ir linijinių matmenų santykiai: trečio skilvelio plotis, bikaudalinis santykis, priekinių ragų indeksas, Huckmano indeksas, frontalinės atrofijos indeksas, Evanso santykis, didžiosios smegenų jungties, *corpus callosum*, indeksas. Statistiniam duomenų vertinimui taikyta SPSS 16 programa. Ryšys tarp EDSS ir MRT židinių skaičiaus vertintas remiantis <sup>2</sup> testu ir Spearmano koreliacijos koeficientu. Ryšys tarp bendrų EDSS rodiklių vertintas remiantis Pearsono koreliacijos koeficientu.

**Rezultatai:** Buvo ištirta 60 IS pacientų. IS tiriamųjų grupes sudarė 35 (58%) moterys ir 25 (42%) vyrai. Pacientų amžius buvo  $37,92 \pm 1,45$  metų, EDSS  $3,17 \pm 1,84$  balo, IS trukmė  $11,8 \pm 9,17$  metų. IS eiga buvo 47% RR IS, 25% – AP IS, 20% – PP IS ir 8% – PP IS. Tyrimo rezultatai nenurodė EDSS koreliacijos su židininiais pakitimais galvos smegenyse. Hipotezė, kad EDSS koreliuoja su T2W židinių skaičiumi, nebuvo patvirtinta ( $X_2 = 3,825$ ,  $p = 0,15$ , Spearmano koreliacijos koeficientas  $rs = 0,06$ ,  $p = 0,69$ ). Taip pat nepatvirtinta hipotezė, jog EDSS koreliuoja su T1W židinių skaičiumi ( $X_2 = 6,66$ ,  $p = 0,04$ ,  $rs = 0,36$ ,  $p = 0,01$ ). Tačiau rasta EDSS koreliacija su galvos smege-

1 lentelė. Negalios (EDSS) koreliacija su linijiniais galvos smegenų atrofijos rodikliais

	EDSS, bendra	p	EDSS piramidinės funkcijos	p	EDSS sensorinės funkcijos	p
Frontalinės atrofijos indeksas (c/o)	0,194	0,2	0,245	0,11	0,17	0,271
Huckmano indeksas (c + d)	0,246	0,108	0,276	0,07	0,232	0,13
<b>Trečio skilvelio plotis (e)</b>	<b>0,403</b>	0,006	<b>0,359</b>	0,016	<b>0,414</b>	0,005
<b>Bikaudalinis santykis (d/i)</b>	<b>0,415</b>	0,005	<b>0,388</b>	0,009	<b>0,326</b>	0,03
Priekinių ragų indeksas (f/c)	-0,162	0,292	-0,252	0,099	-0,106	0,494
Evanso santykis (c/a)	0,164	0,288	0,185	0,23	0,127	0,411
C. callosum santykis (l/k)	-0,235	0,134	-0,246	0,117	-0,286	0,067

p – Pearsono koreliacijos indeksas.

nų atrofiją atspindinčiais rodikliais: trečio skilvelio pločiu ir bikaudaliniu indeksu (1 lentelė).

Vertinant kognityvines funkcijas, nustatyta, kad DSST, TMA, TMB, FPT testai koreliavo su amžiumi ( $|0,374|$  r  $|0,540|$ ; p 0,005), DSST, FPT koreliavo su IS trukme ( $|0,283|$  r  $|0,338|$  (6 pav.); p 0,042), DSb, DSST, TMA, TMB koreliavo su išsilavinimu ( $|0,430|$  rs  $|0,531|$ ; p 0,013) (7 pav.), DSb, DSST, TMA, TMB, FPT koreliavo su IS klinikiškai eiga ( $|0,403|$  rs  $|0,531|$ ; p 0,004). Psichomotorinių reakcijų greitis ir frontalinės funkcijos buvo blogesnės pacientams, sergantiems AP IS ir PP IS, lyginant su RR IS ir PR IS eigomis. Rasta koreliacija tarp KF testų ir linijinių MRT matmenų. Visų testų, išskyrus DSf, rezultatai koreliavo su: didžiosios smegenų jungties indeksu ( $|0,291|$  r  $|0,471|$ ; p 0,045), trečio skilvelio pločiu ( $|0,335|$  r  $|0,513|$ ; p 0,014), bikaudaliniu santykiu ( $|0,435|$  r  $|0,560|$ ; p 0,001) (8, 9 pav.).

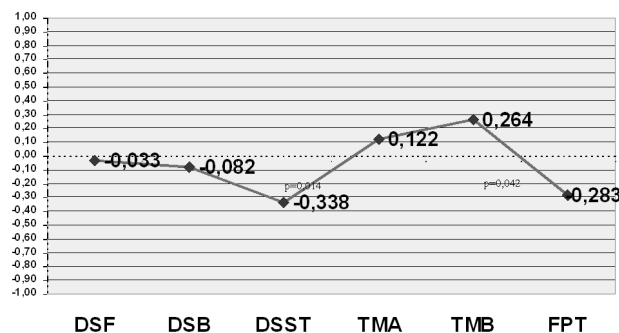
Nusiskundimai atmintimi ir nuovargiu su KFS nekoreliavo, tačiau nustatytas nusiskundimų ryšys su depresijos ir nerimo laipsniu ( $|0,307|$  r  $|0,402|$ ; p 0,019). Nustatyta tik silpna koreliacija tarp depresijos ir MRT trečio skilvelio pločio (r = 0,341; p = 0,013). Depresijos laipsnis koreliavo su KFS atspindinčiais DSST, TMA, TMB, FPT ( $|0,308|$  r  $|0,459|$ ; p 0,021) testais.

**Išvados:** 1) Negalia, sergant IS, priklauso nuo galvos smegenų atrofijos ir ją atspindinčių trečio skilvelio pločio ir bikaudalinio indekso rodiklių; 2) židiniai pakitimai nepakankamai atspindi fizinę negalią; 3) kognityvinės funkcijos labiau nukentė turintiems mažesnę išsilavinimą, vyresnį amžių, ilgiau sergant IS ir esant AP IS ir PP IS eigai;

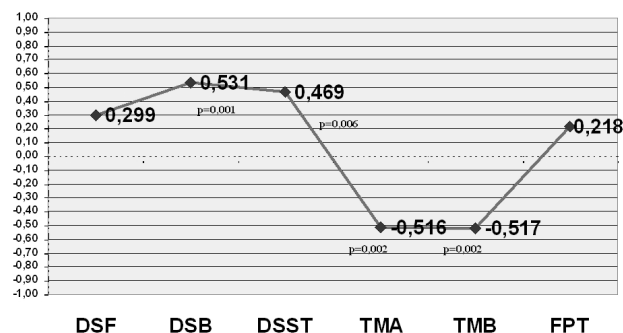
4) trečio skilvelio plotis, didžiosios smegenų jungties indeksas ir bikaudalinis santykis labiausiai atspindi KFS; 5) pacientų nusiskundimai atmintimi ir nuovargiu neatspindi esamų KFS. Nusiskundimams didesnę įtaką turi depresijos ir nerimo laipsnis; 6) depresija pablogina frontales funkcijas ir psichomotorinių reakcijų greitį, tačiau smegenų atrofija depresijai turi menką įtaką [52, 53].

## APIBENDRINIMAS

Abu straipsnyje pateikti mūsų atlikti tyrimai yra žvalgomieji vienmomenčiai ir nagrinėjo tik tam tikrus IS KFS aspektus bei juos lygino su negalia ir pakitimais galvos smegenų MRT tyrime. Galimai dėl nepakankamo tiriamųjų skaičiaus grupėse nebuvo gauta MRT T2 židinių įtakos paciento negaliai, o toks ryšys su KFS nebuvo nagrinėtas visai. Tai, kad nebuvo patvirtinta MRT T1 židinių įtaka paciento negaliai, neprieštarauja daugumai literatūros straipsnių, kuriuose teigiama, jog T1 židinių vertinimas priklauso nuo vaizdo gavimo parametrų ir labai įtakojamas subjektyvaus tyrėjo. Tačiau tyrimo dalis, nagrinėjanti galvos smegenų atrofijos įtaką KFS, sergant IS, įrodė, kad kai kurie linijiniai MRT matmenys atspindi fizinę ir kognityvinę negalias. Tam tikrų MRT linijinių matmenų, tokių kaip trečio skilvelio plotis, didžiosios smegenų jungties indeksas ir bikaudalinis santykis, vertinančių regioninę galvos smegenų atrofiją, nustatymas galėtų būti siejamas su fizine ir kognityvine disfunkcijomis, juos pakartotinai vertinant galima būtų prognozuoti fizinės negalios ir KFS simptomų progresavimą. Klinikiniai tyrimai teigia, kad



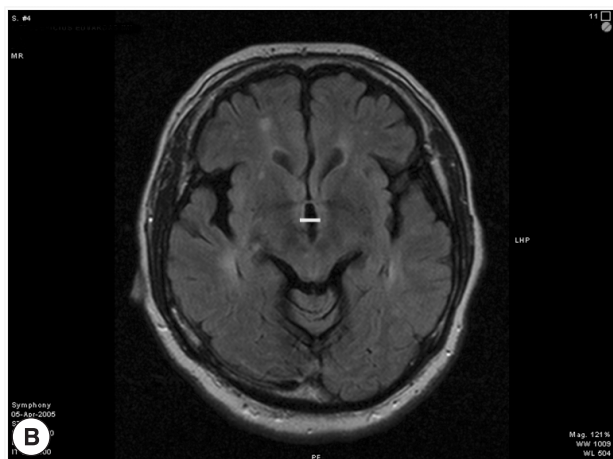
6 pav. Kd testų koreliacija su IS trukme.



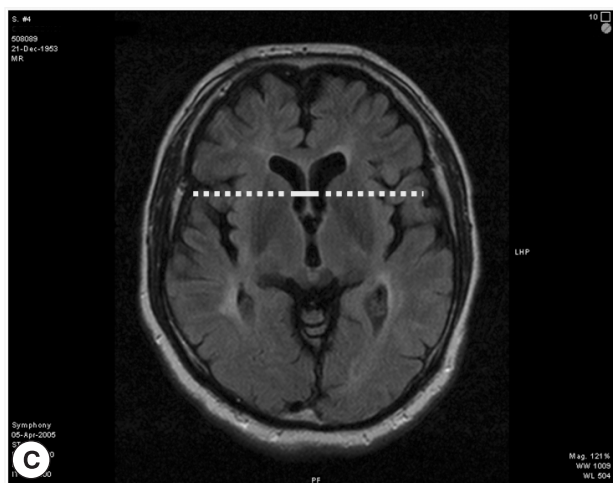
7 pav. Kognityvinių testų koreliacija su išsilavinimu.



Didžiosios smegenų jungties indeksas =  $\frac{\text{Maksimalus priekinės dalies matmuo}}{\text{Maksimalus atstumas tarp didžiosios jungties kraštų}}$



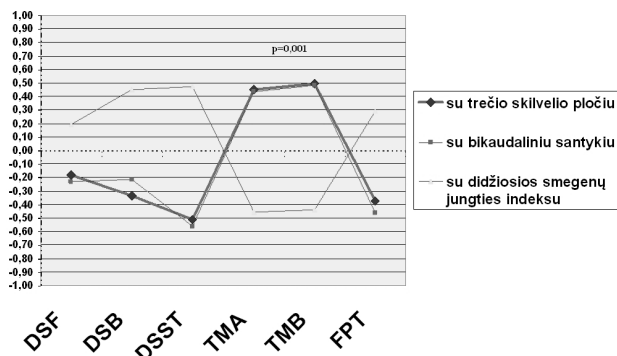
Trečio skilvelio plotis



Bikaudalinis santykis =  $\frac{\text{Minimalus atstumas tarp uodeguotųjų branduolių}}{\text{Atstumas tarp smegenų išorinių matmenų tame pačiame lygyje}}$

8 pav. Su kognityviniais testais koreliavę MRT linijiniai matmenys (A, B, C).

negaliai progresuoti didelę įtaką turi MRT T2 židinių bendras kiekis, tačiau literatūroje taip pat nurodoma, jog neįgijamas negalios ir KFS progresavimas labiausiai vysto-



9 pav. Kognityvinių testų koreliacija su MRT linijiniais matmenimis.

(Y ašis – Pearson koreliacijos koeficientas, didesni TMT A ir TMTB rezultatai atspindi blogesnes kognityvines funkcijas, kitų testų didesni rezultatai atspindi geresnes funkcijas)

si dėl galvos smegenų atrofijos. Globalios smegenų atrofijos, normaliai atrodančios smegenų baltosios ir pilkosios medžiagų vertinimas, taikant naujuosius MRT tyrimo metodus, galėtų suteikti papildomos informacijos apie demielinizacijos ir atrofijos procesų įtaką sergant IS. Tačiau klinikinėje praktikoje minėti tyrimai pakankamai sudėtingi, jų reikšmė diskutuojama. Kadangi negalia klinikinėje praktikoje vertinama taikant išplėstinės negalios vertinimo skalę, EDSS, todėl ir KFS nustatyti taip pat reikalingi kognityvinių testų rinkiniai, kurie būtų pakankamai paprasti naudoti ir atspindėtų labiausiai pažeidžiamas kognityvines sritis sergant IS. Taip pat galvos smegenų konvencinės MRT vertinimas būtų svarbus prognozuojant fizinės ar kognityvinės disfunkcijos parametrus. Tuo tikslu reikėtų identifikuoti labiausiai specifiskus konvencinės MRT matmenis, juos vertinti dinamikoje. Mūsų atliktas tyrimas rodo, kad negalią labiausiai lemia galvos smegenų atrofija, tačiau MRT T2W ir T1 W židinių pakitimų įtaką reikėtų vertinti sudarant didesnes tiriamųjų grupes, o KFS reikėtų tirti plačiau, nagrinėjant daugiau kognityvinių parametrų. KFS vertinti būtų svarbu jau pačioje ligos pradžioje, kadangi tai atspindi kognityvinę paciento negalią, kuri tokia pat svarbi kaip ir fizinė. Norint suformuluoti tikslesnes išvadas apie KFS ir MRT tyrimo ryšius, sergant IS, reikalingas didesnės apimties klinikinis tyrimas. Toks tyrimas šiuo metu yra atliekamas VUL Santariškių klinikų Neurologijos cente. Kognityvinių funkcijų įvertinimo svarba, sergant IS, nekelia abejonių. Kognityvinių funkcijų testus, atspindinčius tam tikrus būdingus IS pažeidimo paternus, būtų tikslinga parinkti ir taikyti IS paciento ištyrimo algoritme. Progresuojantys KFS, net ir esant stabiliai fizinei negaliai, nurodytų, jog ligos eiga yra progresuojanti. Parinkant tinkamus KFS atspindėti testus, įvertinus esamus kognityvinius sutrikimus, stebint jų kitimą dinamikoje, kartu vertinant MRT tyrimo parametrus, galima būtų tiksliau ir individualiau prognozuoti ligos eigą, parinkti IS pacientui imunomoduliuojantį, simptominių ar nemedikamentinį gydymą.

Gauta:  
2009 05 24

Priimta spaudai:  
2009 06 30



## Literatūra

1. Feinstein. The clinical neuropsychiatry of Multiple sclerosis. Cambridge university press, 2007.
2. Amato MP, Zipoli V, Portaccio E. Multiple sclerosis related cognitive changes: a review of cross-sectional and longitudinal studies. *J Neurol Sci* 2006; 245: 41–6.
3. Feuillet L, Reuters F, Audoin B, et al. Early cognitive impairment in patients with clinically isolated syndrome suggestive of multiple sclerosis. *Mult Scler* 2007; 13: 124–7.
4. Lynch SG, Parmenter BA, Denney DR. The association between cognitive impairment and physical disability in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2005; 11: 469–76.
5. Bobholz JA, Rao SM. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis: a review of recent developments. *Curr Opin Neurol* 2003; 16: 283–8.
6. Bagert B, Camplair P, Bourdette D. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *CNS Drugs* 2002; 16(7): 445–55.
7. Berg D, Supprian T, Thomae J, et al. Lesion pattern in patient with multiple sclerosis and depression. *Mult Sclerosis* 2000; 6: 156–62.
8. Videbech P. MRI findings in patients with affective disorder: a metaanalysis. *Acta Psychiatr Scand* 1997; 96: 157–68.
9. Bakshi R, Czarnecki D, Shaikh ZA, et al. Brain MRI lesions and atrophy are related to depression in multiple sclerosis. *Neuroreport* 2000; 11: 1153–8.
10. Zorzon M, De Masi R, Nasuelli D, Ukmar M, Mucelli RP, Bratina A, Zivadinov R. Depression and anxiety in multiple sclerosis. A clinical and MRI study in 95 subjects. *J Neurology* 2001; 248: 416–21.
11. Kolombo G, Armani M, Ferruzza E, Zuliani C. Depression and neuroticism in multiple sclerosis. *Ital J Neurol Sci* 1998; 9: 551–7.
12. Krupp LB, Elkins LE. Fatigue and declines in cognitive functioning in multiple sclerosis. *Neurology* 2000; 55: 934–9.
13. Schreurs K, de Ridder D, Bensing J. Fatigue in multiple sclerosis: reciprocal relationships with physical disabilities and depression. *J Psychosom Res* 2002; 53: 775–81.
14. Greim B, Belecke R, Zettl UK. Qualitative and quantitative assessment of fatigue in multiple sclerosis (MS). *J Neurol* 2007; 254(Suppl 2): II/58–64.
15. Tellez N, Rio J, Tintore M, Nos C, Galan I, Montalban X. Fatigue in multiple sclerosis persists over time. *J Neurol* 2006; 253: 1466–70.
16. Gaudino EA, Chiaravalloti ND, DeLuca J, Diamond BJ. A comparison of memory performance in relapsing-remitting, primary progressive and secondary progressive multiple sclerosis. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 2001; 14: 32–44.
17. Rao SM. Cognitive function in patients with Multiple sclerosis: impairment and treatment. *International Journal of MS Care* 2004; 1: 9–22.
18. Winkelmann A, Engel C, Apel A, Zettl UK. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *J Neurol* 2007; 254 (Suppl 2): II/35–42.
19. Beatty WW, Monson N. Problem solving by patients with multiple sclerosis: comparison of performance on the Wisconsin and California Card Sorting Tests. *J Int Neuropsychol Soc* 1996; 2: 134–40.
20. Rovaris M, Filippi M, Falautano M, et al. Relation between MR abnormalities and patterns of cognitive impairment in multiple sclerosis. *Neurology* 1998; 50: 1601–8.
21. Troyer AK, Fisk JD, Archibald CJ, et al. Conceptual reasoning as a mediator of verbal recall in patients with multiple sclerosis. *J Clinical Exp Neuropsychology* 1996; 18: 211–9.
22. Hildebrandt H, Brokate B, Lanz M, et al. Executive functions in patients with multiple sclerosis. *Akt Neurol* 2003; 30: 118–26.
23. Laatu S, Revensuo A, Hamalainen P, et al. Visual object recognition in multiple sclerosis. *Journal of Neurol Sci* 2001; 185: 77–88.
24. Rodriguez M, Saiva A, Ward J, et al. Impairment, disability, and handicap in multiple sclerosis. A population based study in Olmsted Country, Minnesota. *Neurology* 1994; 44: 28–33.
25. Bielekova B, Kadom N, Fischer E, McFarland HF, et al. MRI as a marker for disease heterogeneity in multiple sclerosis. *Neurology* 2005; 65: 1071–6.
26. Rao SM, Leo GJ, Houghton VM, Staubin-Faubert P, Bernardin L. Correlation of magnetic resonance imaging with neuropsychological testing in multiple sclerosis. *Neurology* 1989; 39: 161–6.
27. Filippi M, Horsfield MA, Morrissey SP, Macmanus DG, et al. Quantitative brain MRI lesion load predicts the course of clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis. *Neurology* 1994; 44: 635–41.
28. Houry SJ, Guttmann CRG, Orav EJ, Holoh MJ, et al. Longitudinal MRI in multiple sclerosis: correlation between disability and lesion burden. *Neurology* 1994; 44: 2120–4.
29. Li D, Held U, Petkau J, Daumer M, Barkhof F, Fazekas F, Frank JA, Kappos L, et al. MRI T2 lesion burden in multiple sclerosis. *Neurology* 2006; 66: 1384–9.
30. Rovaris M, Filippi M. MRI correlates of cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *J Neurol Virol* 2000; 6(suppl 2): S172–5.
31. Zivadinov R, Sepcic J, Nasuelli D, et al. A longitudinal study of brain atrophy and cognitive disturbances in early phase of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Journal Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 70: 773–80.
32. Brex PA, Jenkins R, Fox NC, et al. Detection of ventricular enlargement in patients in the earliest clinical stage of MS. *Neurology* 2000; 54: 1689–91.
33. Bermel RA, Bakshi R, Tjoa C, Puli SR, Jacobs L. Bicaudate ratio as a magnetic resonance imaging marker of brain atrophy in multiple sclerosis. *Arch Neurology* 2002; 57: 1289–92.
34. Berg D, Mauer M, Warmuth Metz M, et al. The correlation between ventricular diameter measured by transcranial sonography and clinical disability and cognitive dysfunction in patients with multiple sclerosis. *Arch Neurology* 2000; 59: 275–80.
35. Wylezinska M, Cifelli A, Jezzard P, et al. Thalamic neurodegeneration in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurology* 2003; 60: 1949–54.
36. Houtchens MK, Benedict RH, Killiany R, et al. Thalamic atrophy and cognition in multiple sclerosis. *Neurology* 2007; 69: 1213–23.
37. Stefano N, Matthews PM, Filippi M, Agosta F, et al. Evidence of early cortical atrophy in MS relevance to white matter changes and disability. *Neurology* 2003; 60: 1157–62.
38. Amato MP, Bartolozzi ML, Bipoli V, et al. Neocortical volume decrease in relapsing remitting MS patients with mild cognitive impairment.
39. Sanchez MP, Nieto A, Barroso J, Martin V, Hernandez MA. Brain atrophy as a marker of cognitive impairment in mild disabling relapsing-remitting multiple sclerosis. *Eur Journ of Neurol* 2008; 15: 1091–9.

40. Kalkers NF, Ameziame N, Bot JC, Minneboo A, Polman CH, Barkhof F. Longitudinal brain volume measurement in multiple sclerosis: rate of brain atrophy is independent of the disease subtype. *Arch Neurol* 2002; 10: 1572–6.
41. Audon B, Davies GR, Finisku R, et al. Localization of grey matter atrophy in early RRMS. A longitudinal study. *Journal of Neurology* 2006; 253: 1495–501.
42. Sailer M, Losseff NA, Wang L, et al. T1 lesion load and cerebral atrophy as a marker for clinical progression in patients with multiple sclerosis. A prospective 18 months follow-up study. *European Journal of Neurology* 2001; 8: 37–42.
43. Rovaris M, Gallo A, Valsasina P, Benedetti, et al. Short-term accrual of gray matter pathology in patients with progressive multiple sclerosis: an in vivo study using diffusion tensor MRI. *NeuroImage* 2005; 24: 1139–46.
44. Christodoulou C, Krupp LB, Liang Z, et al. Cognitive performance and MTR markers of cerebral injury in cognitively impaired MS patients. *Neurology* 2003; 60: 1793–8.
45. Filippi M, Rocca MA. MRI evidence for multiple sclerosis as a diffuse disease of the central nervous system. *Journal of Neurology* 2005; 252(Supl 5): V/16–24.
46. Staffen W, Mair A, Zauner H, et al. Cognitive function and fMRI in patients with multiple sclerosis: evidence for compensatory cortical activation during an attention test. *Brain* 2002; 125: 1275–82.
47. Amato MP, Ponziani G, Siracusa G, Sorbi S. Cognitive dysfunction in early onset multiple sclerosis: a reappraisal after 10 years. *Arch Neurology* 2001; 58: 1602–6.
48. Kujala P, Portin R, Ruutiainen J. The progress of cognitive decline in multiple sclerosis. A controlled 3-year follow up. *Brain* 1997; 120(Part 2): 289–97.
49. Christodoulou C, Melville P, Scherl WF, et al. Perceived cognitive dysfunction and observed neuropsychological performance: Longitudinal relation in persons with multiple sclerosis. *Journal of the International Neuropsychological Society* 2005; 11: 614–9.
50. Kizlaitienė R, Budrys V, Aleknaitė L, Kaubrys G. Cognitive disorders and clinical characteristics in multiple sclerosis. ECTRIMS. 19<sup>th</sup> Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis. Milan, Italy, Sept 17–20, 2003; P371.
51. Kizlaitiene R, Kaubrys G, Budrys V, Jatuzis D. Comparison of cognitive dysfunction in relapsing remitting and secondary progressive multiple sclerosis. 9<sup>th</sup> EFNS Congress. Athens, Greece, Sept 17–20, 2005; P1381.
52. Kizlaitiene R, Budrys V, Kaubrys G, Jatuzis D, Parnarauskienė R. Relation between MRI focal changes, parameters of brain atrophy and disability in multiple sclerosis patients. 11<sup>th</sup> Congress of the European Federation of Neurological Societies. EFNS, Brussels, Belgium, Aug 25–28, 2007; P2476.
53. Kizlaitiene R, Budrys V, Kaubrys G, Budrys T, Parnarauskienė R, Tamosiunas A. Cognitive disorders and correlations with MRI parameters in multiple sclerosis. 12<sup>th</sup> Congress of the European Federation of Neurological societies. EFNS, Madrid, Spain, Aug 23–26, 2008; P2652.

**R. Kizlaitienė, V. Budrys, G. Kaubrys, T. Budrys**

#### **COGNITIVE DYSFUNCTION AND CORRELATIONS WITH BRAIN MAGNETIC RESONANCE TOMOGRAPHY PARAMETERS IN MULTIPLE SCLEROSIS: PILOT STUDIES AND REVIEW OF THE LITERATURE**

##### **Summary**

Cognitive dysfunction is a major course of disability in patients with multiple sclerosis (MS). The prevalence of cognitive dysfunction (CD) is estimated up to 65% MS patients. Natural history studies suggest that CD develops early in MS even in a clinically isolated syndrome and it is not likely to remit. Patients with MS who have cognitive impairment most commonly display deficits in the cognitive domains of memory, learning, attention, and information processing. In diagnosing CD in a patient with MS, it is important first to recognize and to treat the common comorbidities of fatigue, anxiety and depression. The article describes physical and CD correlations with magnetic resonance imaging (MTI) parameters: T2 burden lesion, T1 “black holes”, and brain atrophy. The value of whole brain atrophy and regional brain atrophy is reviewed. Newer imaging techniques to evaluate potential relationships between cognitive dysfunction and brain pathology are described. Magnetization transfer imaging (MTI), diffusion tensor MRI (DT-MRI), positron emission tomography (PET), single-photon emission tomography (SPET), functional MRI (fMRI), and MR spectroscopy are the methods providing additional valuable information about brain pathology and its correlations with cognitive tests. MRI techniques provide specific information and ideally should be used for monitoring MS evolution, physical and cognitive disability as well. Data from longitudinal studies concerning MS progression is presented. The article provides results from two pilot cross-sectional studies performed in Vilnius University hospital Santariškių klinikos Department of Neurology concerning CD in MS and relationship between brain MRI focal changes, parameters of brain atrophy and disability. Routine cognitive testing would be helpful to evaluate CD. As worsening cognitive impairment may indicate progressive disease course in the absent of increasing physical disability, individual MS patient monitoring and the treatment to delay disease progression and cognitive decline progression is obligatory also.

**Keywords:** multiple sclerosis, cognitive functions, cognitive dysfunction, magnetic resonance tomography