

Sergančiųjų Diušeno raumenų distrofija kognityvinės funkcijos

Viktorija Urbanovič

Vilniaus universitetas, Medicinos fakultetas

Jurgita Grikinienė

Vilniaus universitetas, Medicinos fakultetas, Klinikinės medicinos institutas, Vaikų ligų klinika

Vilniaus universiteto ligoninė Santaros klinikos, Vaikų retų nervų ir raumenų ligų kompetencijos centras

Santrauka. Diušeno raumenų distrofija yra reta, progresuojanti liga, paveldima su X chromosoma susijusiu recesyviuoju būdu, kai sutrinka baltymo distrofino sintezė. Motoriniai simptomai berniukams paprastai pasireiškia pirmaisiais gyvenimo metais, vėliau atsiranda progresuojantis širdies pakenkimas. Pastaraisiais metais vis daugiau tyrimų rodo, kad distrofinas svarbus ir smegenų vystymuisi ir funkcijai, taip pat turi didelį poveikį kognityvinėms funkcijoms ir kalbos vystymuisi. Pastebėta, kad Diušeno raumenų distrofija sergantiems berniukams dažnai diagnozuojami intelekto sutrikimai, verbalinės atminties sutrikimai, mokymosi ir skaitymo sunkumai. O vienas iš ankstyviausių raidos sutrikimų – kalbos vėlavimas. Vis daugiau tyrimų patvirtina sąsajas tarp distrofino izoformų praradimo ir intelekto sutrikimų. Didesnė kognityvinių sutrikimų rizika ir sunkesnė intelekto negalia siejama su distrofino koduojančio geno distalinėmis mutacijomis, paveikiančiomis Dp140 ar Dp71 izoformas. Šiame straipsnyje apžvelgėme literatūros duomenis apie sergančiųjų Diušeno raumenų distrofija kognityvines funkcijas.

Raktažodžiai: Diušeno raumenų distrofija, kognityvinės funkcijos, intelekto sutrikimas.

Cognitive Function in Duchenne Muscular Dystrophy Patients

Summary. Duchenne muscular dystrophy is a rare, progressive, X-linked recessive disorder, characterized by impaired synthesis of the protein dystrophin. Motor symptoms in boys typically emerge within the first year of life, followed by progressive cardiac involvement. In recent years, an increasing body of research has highlighted the role of dystrophin in brain development and function, with notable impacts on cognitive performance and language development. It has been observed that boys with Duchenne muscular dystrophy are frequently diagnosed with intellectual impairment, verbal memory impairment, learning and reading difficulties. Among the earliest developmental concerns, often, a language delay is manifested. Increasing evidence supports a link between the absence of specific dystrophin isoforms and intellectual disabilities. Mutations in the distal regions of the dystrophin gene, affecting isoforms such as Dp140 or Dp71, are associated with a higher risk of cognitive impairment and more severe intellectual disability. This paper provides a literature review on cognitive function in Duchenne muscular dystrophy.

Keywords: Duchenne muscular dystrophy, cognitive function, intellectual impairment.

* **Adresas:** Vilniaus universitetas, Medicinos fakultetas, Klinikinės medicinos institutas, Vaikų ligų klinika. Santariškių g. 4, LT- 08406 Vilnius.
Tel. (+370 5) 2490819, el. paštas: jurgita.grikiniene@mf.vu.lt

Received: 01/03/2025. Accepted: 08/04/2025

Copyright © Viktorija Urbanovič, Jurgita Grikinienė, 2024. Published by Vilnius University Press. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Įvadas

Diušeno raumenų distrofija (toliau – DRD) – tai reta, genetinė, degeneracinė, progresuojanti raumenų liga, paveldima su X chromosoma susijusiu recesyviuoju būdu, todėl kliniškai pasireiškia berniukams [1–3]. Ligos paplitimas, remiantis S. Crisafulli ir kt. sistemine apžvalga, siekia 7,1 atvejo 100 000 berniukų ir 2,8 atvejo 100 000 žmonių bendrojoje populiacijoje, o bendras paplitimas tarp gimusiųjų yra 19,8 atvejo 100 000 berniukų [3]. Diušeno raumenų distrofijos priežastis yra distrofiną koduojančio geno (DRD geno), lokalizuoto Xp21 chromosomoje, mutacijos, kurių dažniausios – vieno ar kelių egzonų delecijos (sudaro 60–70 % visų mutacijų), duplikacijos (15 %), taškinės mutacijos (20 %). Trečdaliui pacientų pasitaiko *de novo* mutacijos [1, 2, 4, 5]. Dėl šių mutacijų sutrinka viso ilgio baltymo distrofino sintezė, o šio baltymo trūkumas lemia progresuojančią raumenų degeneraciją [5]. DRD genas yra pats didžiausias žinomas žmogaus genas, kurį sudaro 79 egzonai, 78 intronai ir mažiausiai septyni audiniams būdingi promotoriai, gaminantys skirtingas distrofino izoformas: Dp427p, Dp427c, Dp427m, Dp260, Dp140, Dp116, Dp71 ir Dp40 [2]. Baltymas distrofinas, viso ilgio izoforma Dp427m, lokalizuojasi griaučių raumenų sarkolemoje ir jungia raumenų skaidulose esantį citoskeleto aktiną su supančia tarpląsteline matrica [2]. Distrofinas jungiasi su sarkoleminiais glikoproteinais ir sudaro distrofino ir glikoproteinų kompleksą [2]. Šis kompleksas stiprina raumenų struktūrą susitraukimo ir relaksacijos ciklų metu [2, 5]. Dp260 izoforma yra labai ryški tinklainėje, o Dp116 – subrendusiose periferinėse nervinėse ląstelėse (Švano ląstelėse) [2]. Dp427c, Dp140 ir Dp71 izoformos yra pagrindiniai DRD geno produktai, aptinkami smegenyse, daugiausia – smegenų žievėje ir hipokampe [2]. Todėl distrofinas turi svarbų vaidmenį smegenų vystymuisi ir funkcijai [6]. Su distrofinu susiję glikoproteinų kompleksai dalyvauja jonų kanalų ir postsinapsinių membranų receptorių veikloje sinaptogenezės metu [6].

Diušeno raumenų distrofija kliniškai manifestuoja motorikos sutrikimais – progresuojančiu liemens ir galūnių proksimalinių raumenų silpumu, o tai kliniškai pasireiškia sunkumu vaikščioti, lipti laiptais, tūptis ir stotis, dažnais griuvimais per pirmuosius trejus gyvenimo metus [4]. Vry ir kt., išanalizavę Europos šalių DRD sergančiųjų duomenis, nustatė, kad analizuotiems 1062 DRD pacientams vidutinis laikas nuo pirmųjų simptomų iki diagnozės nustatymo buvo apie 15–20 mėnesių, o galutinė diagnozė jiems nustatyta vidutiniškai 4,3 metų amžiaus [7]. Pastebėta, kad kartu pasireiškiantys neurokognityviniai sutrikimai pailgino pagrindinės DRD diagnozės nustatymo laiką [8]. Vokietijoje atliktame tyrime minima, kad diagnozės nustatymas vėlavo apie 1,5 metų, o gretutiniai neurokognityviniai sutrikimai pasireiškė maždaug 73 % pacientų, kuriems DRD diagnozė buvo nustatyta penkerių metų amžiuje ar vėliau [8].

Pastarųjų kelerių metų tyrimų duomenimis, berniukams, sergantiems Diušeno raumenų distrofija, neretai pasireiškia intelekto negalia, „darbinės“ atminties deficitas, mokymosi ir skaitymo sunkumai [2]. Tai siejama su DRD geno koduojamų distrofino izoformų Dp427c, Dp140 ir Dp71, ekspresuojamų smegenyse, trūkumu [1, 2]. Šiame straipsnyje apžvelgiama Diušeno raumenų distrofija sergančių pacientų kognityvinių sutrikimų įvairovė ir sąsajos su pagrindinėmis, smegenyse išreikštomis distrofino izoformomis.

Literatūros apžvalga

Dp140, Dp71 ir Dp427c izoformų sąsajos su kognityviniais sutrikimais

Distrofinas yra labai svarbus centrinės nervų sistemos struktūrinis baltymas [9]. Centrinėje nervų sistemoje yra daug įvairių distrofino transkriptų, dalyvaujančių įvairiuose ląsteliniuose pro-

cesuose [10]. DRD gene yra mažiausiai septyni promotoriai ir mažiausiai aštuonios distrofino izoformos: Dp427p, Dp427c, Dp427m, Dp260, Dp140, Dp116, Dp71 ir Dp40, kurių raiška yra skirtinga įvairiuose organizmo audiniuose [11]. Dp427c, Dp140 ir Dp71 yra pagrindiniai DRD geno produktai, aptinkami smegenyse [2]. Dp427c yra smegenų žievės ir hipokampo neuronuose, smegenėlių Purkinje ląstelėse ir yra svarbus transmembraniniam pernešimui bei signalų perdavimui [2, 12]. Minėtos smegenų struktūros turi ryšių su frontoline skiltimi, kuri svarbi atminčiai ir yra atsakinga už vykdomąsias funkcijas, tokias kaip planavimas, sprendimų priėmimas, mąstymas, dėmesio koncentracija, elgesio kontrolė [12]. Dp140 izoformos raiška ypač aktyvi ankstyvuju vystymosi laikotarpiu iki gimimo, ji randama smegenų žievėje ir hipokampe [11]. Dp140 reguliuoja neuronų diferenciaciją, dendritų vystymąsi ir chromatinio modifikaciją [2, 11], taip pat atlieka svarbų vaidmenį sinapsiniame perdavime [12]. Dp71 izoformos raiška palaipsniui didėja nuo prenatalinio laikotarpio iki suaugusiųjų amžiaus [13] ir yra randama visose smegenų ląstelėse [2]. Dp71 stabilizuoja distrofino ir glikoproteino kompleksą, yra svarbi jonų homeostazei, ląstelių branduolio ir membranų architektūrai, ląstelių diferenciacijai bei dalijimuisi, jaudinančių sinapsių organizavimui ir sinapsiniam plastiškumui [2, 14, 15].

Kognityviniai sutrikimai nulemiami jau embrioninio vystymosi metu, daugiausia dėl morfofunkcinių sinapsinių jungčių pakitimų [5]. Dp427c izoformos trūkumas susijęs su GABAA receptorių skaičiaus sumažėjimu hipokampe, migdoliniame branduolyje, smegenėlėse ir sensorinėje žievėje [11, 16]. Dp71 izoformos trūkumas sutrikdo glutamaterginių receptorių brendimą hipokampo neuronuose [10]. Taigi abi šios izoformos svarbios sinapsiniam plastiškumui [10, 14], nes jų trūkumas susijęs su sinapsinio žadinimo bei slopinimo pusiausvyros sutrikimu [5]. Be to, Dp71 trūkumas susijęs su sumažėjusia vandens kanalo akvaporino-4 (AQP4) ir kalio (Kir4.1) kanalų raiška astrocituose, dėl to sutrinka vandens ir kalio jonų homeostazė smegenyse [5]. Apibendrinant – daroma prielaida, kad distrofino ir jo izoformų netekimas gali būti susijęs su anatominė ir fiziologinė smegenų dezadaptacija, kuri gali lemti DRD sergančių pacientų pažinimo sutrikimus [6].

Bladen ir kt. duomenimis, išanalizavus 7149 DRD pacientų mutacijas, nustatyta, kad 68 % pacientų turėjo dideles delecijas, dažniausiai – 45–55 egzone, o 11 % pacientų turėjo dideles duplikacijas, dažniausiai – 2–22 egzone [17]. Mutacijos vieta DRD gene lemia skirtingų distrofino transkriptų raišką [11]. Distalinės 45 ir 62 egzonų mutacijos gali paveikti Dp140, o esančios už 63 egzono paveikia visas distrofino izoformas, įskaitant trumpiausią Dp71 [18]. Literatūros duomenimis, kognityvinės negalios rizika ir sunkumas yra susiję su kaupiamuoju distalinių (Dp140 ir Dp71) DRD geno produktų praradimu [10, 12, 14].

Intelektų sutrikimai

Diušeno raumenų distrofija sergančių pacientų kognityvinių funkcijų sutrikimai pasireiškia ankstyvoje vaikystėje ir dažnai – kartu su kitais neurologiniais sutrikimais [19]. Vidutinis intelekto koeficientas (IQ) DRD populiacijoje yra vienu standartiniu nuokrypiu (IQ vidurkis = 83,2) žemesnis, palyginti su bendrąja populiacija (IQ vidurkis = 100) [2, 6, 13]. Intelektų negalia, kai bendras IQ žemesnis nei 70, yra būdinga trečdaliui Diušeno raumenų distrofija sergančių pacientų [5, 6, 9, 12], apie 3 % pacientų bendras IQ < 50 [20], o bendrojoje populiacijoje intelekto negalia pasireiškia tik 1 % [6]. Stebėjimo tyrimų duomenimis, kognityvinės funkcijos laikui bėgant išlieka stabilios [21, 22].

DRD sergančių pacientų verbaliniai įgūdžiai yra labiau pažeidžiami nei neverbaliniai [14, 18]. Verbalinio intelekto sutrikimai yra apibūdinami kaip prasti ekspresyvos kalbos gebėjimai, trumpalaikės atminties sutrikimai ir specifiniai mokymosi skaityti, rašyti ir skaičiuoti sutrikimai [13, 23].

Pacientams, kuriems dėl distalinių egzonų mutacijų trūksta visų distrofino izoformų, dažniau pasireiškia dėmesio ir hiperaktyvumo, kalbos ir intelekto sutrikimai, palyginti su pacientais, kuriems mutacijos nustatytos proksimalinėje geno dalyje [18]. Zhang ir kt., norėdami ištirti ryšį tarp paveiktų izoformų ir bendro IQ (BIQ), sugrupavo 64 tiriamuosius pagal mutacijos vietą gene ir paveiktas distrofino izoformas. Autoriai nustatė, kad bendras IQ buvo gerokai mažesnis grupėje, kurioje buvo paveikta Dp71 izoforma [2]. Taip pat ir Indonezijoje atliktame tyrime, kuriame dalyvavo 51 pacientas, Dp71 grupės kognityvinės funkcijos buvo reikšmingai prastesnės – bendro IQ rodiklis siekė $46,0 \pm 24,8$, palyginti su kitomis dviem grupėmis, kuriose buvo paveikta Dp427 arba Dp140 izoforma [6]. Be to, Dp71 grupėje buvo prastesni tiek verbaliniai, tiek neverbaliniai gebėjimai, o bendras IQ buvo < 70 [6]. Banihani ir kt. retrospektyviajame tyrime, kuriame dalyvavo 59 DRD sergantys berniukai, nustatyta, kad Dp71 grupėje bendras IQ yra dar mažesnis ($BIQ < 50$) [12]. Batini ir kt. nerado reikšmingų kognityvinių funkcijų skirtumų tarp grupių, suskirstytų pagal izoformas, tačiau į tyrimą nebuvo įtraukta pacientų, turinčių paveiktą Dp71 [24]. Kinijoje atliktame tyrime DRD berniukų intelekto negalios paplitimas, lyginant grupę, kurioje paveikta Dp140 izoforma, ir grupę, kurioje ji nepaveikta, buvo atitinkamai 38,1 % ir 9,1 % ($P < 0,05$) [2]. Banihani ir kt. nustatė, kad pacientų, kurių Dp140 buvo paveikta, bendras IQ buvo mažesnis, nei esant paveiktai Dp427 [12]. Panašūs rezultatai gauti Italijoje, ištyrus 70 DRD sergančių berniukų, – didesnių intelekto sutrikimų rizika buvo didesnė pacientams, kuriems buvo paveikta Dp140 arba Dp71, palyginti su pacientais, kuriems buvo paveikta tik Dp427 (40 % ir 17 %, palyginti su 24 %), nors tai nebuvo statistiškai reikšminga. Autoriai taip pat išklė priedaidą, kad IQ pokyčiai gali būti susiję su elgesio ar dėmesio sutrikimais [21]. Apibendrinant – dauguma tyrimų atskleidžia, kad intelekto negalia Diušeno raumenų distrofija sergantiems berniukams gali pasireikšti esant bet kurios distrofino izoformos trūkumui, tačiau didesnė kognityvinių sutrikimų rizika ir sunkesnė intelekto negalia siejama su distalinėmis mutacijomis, kai trūksta Dp140 ar Dp71 izoformų.

Kiti kognityviniai ir kalbos sutrikimai

Pastarųjų metų duomenimis, DRD sergančių vaikų ankstyvosios raidos vėlavimas yra dažnesnis nei sveikiems bendraamžiams [25]. Nustatyta, kad 36–67 % pacientų vėluoja kalbėjimo, sakinių sudarymo, dubens organų kontrolės, mokymosi arba skaitymo įgūdžių susiformavimas [25].

Vienas dažniausiai literatūroje minimų kognityvinių sunkumų šioje populiacijoje yra žodinės atminties deficitas, pasireiškiantis sumažėjusiu gebėjimu atkartoti girdėtą informaciją – skaitmenis, žodžius, sakinius ar pasakojimus [26]. Tai galima paaiškinti didele distrofino raiška hipokampe, kuris yra labai svarbus reguliuojant darbinės atminties funkciją [2]. 2020 m. Helbrekers ir kt. įvertino 28 berniukus, sergančius DRD, du kartus, vidutiniškai 28,34 mėnesio intervalu, ir nustatė, kad pacientų informacijos apdorojimo greitis abiejų vertinimų metu buvo normalus, o verbalinės atminties vystymasis sustojo, ypač pacientams, kuriems paveiktos Dp427 ir Dp140 izoformos [26]. Tai atitinka D'Angelo ir kt. rezultatus. Jie nustatė, kad pacientams, kuriems yra distalinių mutacijų, labiau sutrinka trumpalaikė verbalinė (prasti skaitmeninio intervalo, angl. *Digit Span*, rezultatai) ir darbinė atmintis (prasti paveikslėlių išdėstymo, angl. *Picture Arrangement*, logine tvarka rezultatai), regimoji atmintis bei vizualioji-erdvinė organizacija, palyginti su proksimalinių mutacijų grupe, o tai lemia didesnę mokymosi sutrikimų riziką [13]. Kai kurių autorių duomenimis, mokymosi sutrikimų paplitimas DRD pacientų populiacijoje svyruoja apie 2644 % [12, 20]. Berniukų, sergančių DRD, populiacijoje yra didesnis disleksijos, diskalkulijos ir disgrafijos paplitimas [14]. Su DRD susijusios mokymosi ir elgesio problemos gali pasireikšti tiek sutrikusio, tiek normalaus intelekto pacientams [6, 11]. Vis dėlto dauguma

mokymosi sunkumų siejami su žemesniu intelekto koeficientu [13], o akademiniai rezultatai yra vienu standartiniu nuokrypiu žemesni nei bendrojoje populiacijoje [12]. Mokymosi sunkumai gali būti siejami su sintaksės supratimo sutrikimais ir regimojo dėmesio deficitu, kurie nepriklauso nuo intelekto [13].

Vienas iš ankstyvųjų kognityvinių funkcijų sutrikimo požymių yra kalbos vėlavimas [9]. Thangarajh ir kt. nustatė, kad 39 % berniukų, kuriems buvo distrofinopatijos, vėlavo kalbos raida, o vidutinis kalbos pradžios amžius buvo 28 mėnesiai (intervalas 7–66 mėnesiai) [27]. Panašias tendencijas atskleidė ir Darmahkasih ir kt. atliktas didesnės imties retrospektyvusis tyrimas – kalbos vėlavimas nustatytas 24,4 % iš 700 DRD sergančių pacientų [18]. Statistiškai reikšmingai kalbos vėlavimas buvo būdingesnis vaikams, turintiems distalinių mutacijų nei proksimalinių [18]. Van Dommelen ir kt. vystymosi sutrikimus DRD pacientams pastebėjo jau 2–3 mėn. amžiuje, didesnė dalis pacientų nepasiekė normalios stambiosios ir smulkiosios motorikos, adaptyvaus elgesio, socialinių įgūdžių, komunikacijos raidos etapų [28]. Literatūroje pabrėžiamas sistemingos ankstyvosios raidos stebėsenos bei sutrikimų identifikavimo būtinumas, sudarant sąlygas efektyviam intervencijų taikymui neurologinio vystymosi plastiškumo laikotarpiu [29].

Išvados

1. Diušeno raumenų distrofija sergantiems berniukams dažnai diagnozuojami intelekto sutrikimai, mokymosi ir skaitymo sunkumai, o vienas iš ankstyviausių neuroraidos sutrikimų yra kalbos vėlavimas.
2. Didesnė kognityvinių sutrikimų rizika ir sunkesnė intelekto negalia siejama su distrofiną koduojančio geno distalinėmis mutacijomis, paveikiančiomis Dp427c, Dp140 ar Dp71 izoformas.

Literatūra

1. Duan D, Goemans N, Takeda S, Mercuri E, Aartsma-Rus A. Duchenne muscular dystrophy. *Nat Rev Dis Primer* 2021 m. vasario 18 d.; 7(1): 1–19.
2. Zhang X fang, Luo Y yuan, Jiang L, Hong S qi. Clinical study on cognitive impairment in Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord* 2023 m. liepos 1 d.; 33(7): 596–604.
3. Crisafulli S, Sultana J, Fontana A, Salvo F, Messina S, Trifirò G. Global epidemiology of Duchenne muscular dystrophy: An updated systematic review and meta-analysis. *Orphanet J Rare Dis* 2020 m. birželio 5 d.; 15(1): 141.
4. Osorio A, Cantillo J, Salas A, Garrido M, Vélchez J. Consensus on the diagnosis, treatment and follow-up of patients with Duchenne muscular dystrophy. *Neurol Engl Ed* 2018 m. balandžio 1 d.; 34.
5. De Stefano ME, Ferretti V, Mozzetta C. Synaptic alterations as a neurodevelopmental trait of Duchenne muscular dystrophy. *Neurobiol Dis* 2022 m. birželio 15 d.; 168: 105718.
6. Iskandar K, Triono A, Sunartini, Dwianingsih EK, Indraswari BW, Kirana IR, Ivana G, Sutomo R, Patria SY, Herini ES, Gunadi. Dp71 and intellectual disability in Indonesian patients with Duchenne muscular dystrophy. *PLOS ONE* 2022 m. spalio 31 d.; 17(10): e0276640.
7. Vry J, Gramsch K, Rodger S, Thompson R, Steffensen BF, Rahbek J, Doerken S, Tassoni A, Beytia M de LA, Guerguelcheva V, Chamova T, Tournev I, Kostera-Pruszyk A, Kaminska A, Lusakowska A, Mrazova L, Pavlovskaya L, Strenkova J, Vondráček P, Garami M, Karcagi V, Herczegfalvi Á, Bushby K, Lochmüller H, Kirschner J. European Cross-Sectional Survey of Current Care Practices for Duchenne Muscular Dystrophy Reveals Regional and Age-Dependent Differences. *J Neuromuscul Dis* 2016 m. lapkričio 29 d.; 3(4): 517–27.
8. Hiebler M, Thiele S, Reilich P, Bernert G, Walter MC. Time to diagnosis of Duchenne muscular dystrophy in Austria and Germany. *Sci Rep* 2023 m. sausio 5 d.; 13(1): 179.

9. Tony AA, Abdelrashid S, Ahmed HS, Khodair MR. Cognition trajectory in Duchenne muscular dystrophy. *Egypt J Neurol Psychiatry Neurosurg* 2024 m. liepos 3 d.; 60(1): 80.
10. Naidoo M, Anthony K. Dystrophin Dp71 and the neuropathophysiology of Duchenne muscular dystrophy. *Mol Neurobiol* 2020 m. kovas; 57(3): 1748–67.
11. Doorenweerd N. Combining genetics, neuropsychology and neuroimaging to improve understanding of brain involvement in Duchenne muscular dystrophy – a narrative review. *Neuromuscul Disord* 2020 m. birželio 1 d.; 30(6): 437–42.
12. Banihani R, Smile S, Yoon G, Dupuis A, Mosleh M, Snider A, McAdam L. Cognitive and neurobehavioral profile in boys with Duchenne muscular dystrophy. *J Child Neurol* 2015 m. spalio; 30(11): 1472–82.
13. D'Angelo MG, Lorusso ML, Civati F, Comi GP, Magri F, Del Bo R, Guglieri M, Molteni M, Turconi AC, Bresolin N. Neurocognitive profiles in Duchenne muscular dystrophy and gene mutation site. *Pediatr Neurol* 2011 m. lapkritis; 45(5): 292–9.
14. Anand A, Tyagi R, Mohanty M, Goyal M, Silva KRDD, Wijekoon N. Dystrophin induced cognitive impairment: Mechanisms, models and therapeutic strategies. *Ann Neurosci* 2015 m. balandis; 22(2): 108–18.
15. Belmaati Cherkaoui M, Vacca O, Isabelle C, Boulay AC, Boulogne C, Gillet C, Barnier JV, Rendon A, Cohen-Salmon M, Vaillend C. Dp71 contribution to the molecular scaffold anchoring aquaporine-4 channels in brain macroglial cells. *Glia*. 2021 m. balandis; 69(4): 954–70.
16. Wijekoon N, Gonawala L, Ratnayake P, Dissanayaka P, Gunarathne I, Amaratunga D, Liyanage R, Senanayaka S, Wijesekara S, Gunasekara HH, Vanarsa K, Castillo J, Hathout Y, Dalal A, Steinbusch HWM, Hoffman E, Mohan C, de Silva KRD. Integrated genomic, proteomic and cognitive assessment in Duchenne muscular dystrophy suggest astrocyte centric pathology. *Heliyon* 2023 m. rugpjūtis; 9(8): e18530.
17. Bladen CL, Salgado D, Monges S, Foncuberta ME, Kekou K, Kosma K, Dawkins H, Lamont L, Roy AJ, Chomova T, Guergueltcheva V, Chan S, Korngut L, Campbell C, Dai Y, Wang J, Barišić N, Brabec P, Lahdetie J, Walter MC, Schreiber-Katz O, Karcagi V, Garami M, Viswanathan V, Bayat F, Buccella F, Kimura E, Koeks Z, van den Bergen JC, Rodrigues M, Roxburgh R, Lusakowska A, Kostera-Pruszyk A, Zimowski J, Santos R, Neagu E, Artemieva S, Rasic VM, Vojinovic D, Posada M, Bloetzer C, Jeannet PY, Joncourt F, Díaz-Manera J, Gallardo E, Karaduman AA, Topaloglu H, El Sherif R, Stringer A, Shatillo AV, Martin AS, Peay HL, Bellgard MI, Kirschner J, Flanigan KM, Straub V, Bushby K, Verschuuren J, Aartsma-Rus A, Bérout C, Lochmüller H. The TREAT-NMD DMD global database: Analysis of more than 7,000 Duchenne muscular dystrophy mutations. *Hum Mutat* 2015 m. balandis; 36(4): 395–402.
18. Darmahkasih AJ, Rybalsky I, Tian C, Shellenbarger KC, Horn PS, Lambert JT, Wong BL. Neurodevelopmental, behavioral, and emotional symptoms common in Duchenne muscular dystrophy. *Muscle Nerve* 2020 m. balandis; 61(4): 466–74.
19. Thangarajh M, Elfring GL, Trifillis P. Longitudinal evaluation of working memory in Duchenne muscular dystrophy. *J Clin Med* 2020 m. rugsėjis 11 d.; 9(9): 2940.
20. Mohamadian M, Rastegar M, Pasamanesh N, Ghadiri A, Ghandil P, Naseri M. Clinical and molecular spectrum of muscular dystrophies (MDs) with intellectual disability (ID): A comprehensive overview. *J Mol Neurosci* 2022 m. sausio 1 d.; 72(1): 9–23.
21. Chieffo DPR, Moriconi F, Pane M, Lucibello S, Ferraroli E, Norcia G, Ricci M, Capasso A, Cicala G, Buchignani B, Coratti G, Cutrona C, Pelizzari M, Brogna C, Hendriksen JGM, Muntoni F, Mercuri E. A longitudinal follow-up study of intellectual function in Duchenne muscular dystrophy over age: Is it really stable? *J Clin Med* 2023 m. sausio 4 d.; 12(2): 403.
22. Tyagi R, Podder V, Arvind H, Mohanty M, Anand A. The role of dystrophin gene mutations in neuropsychological domains of Dmd boys: A longitudinal study. *Ann Neurosci* 2019 m. liepa; 26(3–4): 42–9.
23. Taylor PJ, Betts GA, Maroulis S, Gilissen C, Pedersen RL, Mowat DR, Johnston HM, Buckley MF. Dystrophin gene mutation location and the risk of cognitive impairment in Duchenne muscular dystrophy. *PLoS One* 2010 m. sausio 20 d.; 5(1): e8803.
24. Battini R, Lenzi S, Lucibello S, Chieffo D, Moriconi F, Cristofani P, Bulgheroni S, Cumbo F, Pane M, Baranello G, Alfieri P, Astrea G, Cioni G, Vicari S, Mercuri E. Longitudinal data of neuropsychological profile in a cohort of Duchenne muscular dystrophy boys without cognitive impairment. *Neuromuscul Disord* 2021 m. balandis; 31(4): 319–27.

25. Mercuri E, Pane M, Cicala G, Brogna C, Ciafaloni E. Detecting early signs in Duchenne muscular dystrophy: Comprehensive review and diagnostic implications. *Front Pediatr* 2023 m. lapkričio 10 d.; 11: 1276144.
26. Hellebrekers DMJ, Doorenweerd N, Sweere DJJ, van Kuijk SMJ, Aartsma-Rus AM, Klinkenberg S, Vles JSH, Hendriksen JGM. Longitudinal follow-up of verbal span and processing speed in Duchenne muscular dystrophy. *Eur J Paediatr Neurol* 2020 m. kovas; 25: 120–6.
27. Thangarajh M, Hendriksen J, McDermott MP, Martens W, Hart KA, Griggs RC, for The Muscle Study Group and TREAT-NMD. Relationships between DMD mutations and neurodevelopment in dystrophinopathy. *Neurology* 2019 m. spalio 22 d.; 93(17): e1597–604.
28. van Dommelen P, van Dijk O, de Wilde JA, Verkerk PH. Early developmental milestones in Duchenne muscular dystrophy. *Dev Med Child Neurol* 2020 m. spalio; 62(10): 1198–204.
29. Hoskens J, Paulussen S, Goemans N, Feys H, De Waele L, Klingels K. Early motor, cognitive, language, behavioural and social emotional development in infants and young boys with Duchenne muscular dystrophy – a systematic review. *Eur J Paediatr Neurol* 2024 m. rugsėjis; 52: 29–51.