

Kognitivní dysfunkce u sekundárně progresivní roztroušené sklerózy

MUDr. Radek Ampapa

Neurologické oddělení Nemocnice Jihlava

Kognitivní dysfunkce patří mezi málo vyšetřované a diagnostikované příznaky u roztroušené sklerózy (RS). Standardní diagnostické procesy užívané v běžné neurologické praxi poruchy kognitivních funkcí dostatečně nezohledňují. Výskyt kognitivní dysfunkce je častější u progresivních variant RS a může mít zásadní vliv na kvalitu života pacienta. Sekundárně progresivní RS je obtížně léčebně ovlivnitelným onemocněním. Prvním lékem, který u pacientů se sekundárně progresivní RS prokázal redukci progresu disability a současně měl pozitivní vliv i na kognitivní funkce, je siponimod. Sledování kognice může být do budoucna novým parametrem, který bude sloužit ke sledování účinnosti léčby.

Klíčová slova: sekundárně progresivní roztroušená skleróza, kognitivní vyšetření, siponimod, SDMT.

Cognitive dysfunction in secondary progressive multiple sclerosis

Cognitive dysfunction is among the less frequently investigated and diagnosed signs in multiple sclerosis (MS). Standard diagnostic processes used in routine neurological practice fail to sufficiently consider cognitive impairment. Cognitive dysfunction is more common in progressive MS variants and can have a significant impact on the patient's quality of life. Secondary progressive MS is a difficult-to-treat condition. Siponimod is the first drug which, in patients with secondary progressive MS, has been shown to reduce the progression of disability while having a positive effect on cognitive functions. Cognitive monitoring can prospectively be a new parameter which could be used to monitor treatment efficacy.

Key words: secondary progressive multiple sclerosis, cognitive test, siponimod, SDMT.

Úvod

Roztroušená skleróza (RS) je chronické onemocnění centrálního nervového systému (CNS). Pro patogenezi RS je charakteristický zánětlivý proces, který vede k demyelinizaci axonů. Současně dochází ke kaskádě patologických dějů s následnou neurodegenerací, která může být v průběhu onemocnění potencována přirozeným stárnutím mozku a později i vyčerpáním rezervami CNS. Na neurodegeneraci se podílí aktivace mikroglie, chronické oxidativní poškození a akumulace mitochondriálního poškození v axonech. Důsledkem celého patogenetického procesu je chronický buněčný stres, porucha homeostázy a následně axonální i neuronální smrt

(Mahad et al., 2015). Poškození nervové tkáně v jednotlivých lokalitách CNS může vést k různorodé neurologické dysfunkci. Onemocněním jsou v poměru 3:1 častěji postiženy ženy, prevalence RS se v posledních desetiletích celosvětově zvyšuje (Walton et al., 2020). RS je uváděna jako nejčastější příčina netraumatické disability ve středním věku (Pugliatti et al., 2006). Článek se zaměřuje na sekundárně progresivní RS a kognitivní dysfunkci jako méně často zmiňovaný a diagnostikovaný symptom RS.

Klinický průběh

První klinická epizoda typická pro RS je nazývána klinicky izolovaný syndrom (CIS).

Nejčastějším průběhem, který následuje po CIS, je střídání období remisí a relapsů (jedná se o **relaps remitentní RS**). Jedním z cílů léčby RS je oddálit přirozený průběh onemocnění, kdy postupem času již nedochází ke střídání relapsů a remisí (případně se relapsy vyskytují méně často), ale dominuje pozvolný rozvoj neurologického deficitu (**sekundárně progresivní RS**). Podmínkou diagnózy sekundárně progresivní RS je tedy předcházející relaps remitentní průběh. Bez léčby dochází k rozvoji sekundárně progresivní RS u 30–40 % pacientů s relaps remitentní RS během 10 let od stanovení diagnózy RS (Rovaris et al., 2006). Přejít



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Radek Ampapa, ampapar@gmail.com
Neurologické oddělení Nemocnice Jihlava
Vrchlického 59, 586 01 Jihlava

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2022;23(3):221-226
Článek přijat redakcí: 17. 10. 2021
Článek přijat k publikaci: 4. 12. 2021

Tab. 1. Prevalence kognitivního postižení u jednotlivých forem RS včetně rozdělení na jednotlivé domény; je patrné výraznější postižení progresivních forem RS v porovnání s CIS a relaps remitentním průběhem

	Celkem pacientů (n = 1 040)	CIS (n = 167)	RR (n = 759)	SP (n = 74)	PP (n = 40)
Kognitivní dysfunkce (postižení 2 a více domén)	46,3 %	34,5 %	44,5 %	79,4 %	91,3 %
Učení slov	31,1 %	27,1 %	28,7 %	57,7 %	46,2 %
Vizuálně prostorové učení	20,5 %	14,5 %	19,9 %	35,3 %	31,6 %
Rychlost zpracování informace	47,9 %	41,2 %	45,7 %	79,4 %	66,7 %
Exekutivní funkce	40,8 %	41,8 %	36,2 %	76,4 %	92,3 %

CIS – klinicky izolovaný syndrom, RR – relaps remitentní RS, SP – sekundárně progresivní RS, PP – primárně progresivní RS (Ruano et al., 2017)

onemocnění do sekundárně progresivní RS je velmi variabilní, může se objevit již po 1. roce od stanovení diagnózy RS, ale i po více než 50 letech od prvních příznaků (Koch et al., 2010). Riziko dřívějšího přechodu do sekundárně progresivní RS je u pacientů mužského pohlaví, s vyšším věkem v době stanovení diagnózy RS a s vyšší frekvencí relapsů (Scalfari et al., 2014). Mezi rizikové faktory hodnotitelné na magnetické rezonanci (MR) patří mozková atrofie, míšní postižení a přítomnost chronických pomalu rozšiřujících se lézí (Gillen et al., 2017). Neurofilamenta, která patří mezi ukazatele neuroaxonálního postižení, jsou uvažovaným laboratorním biomarkerem konverze do sekundárně progresivní RS (Ferrazzano et al., 2020). Nejméně častou variantou onemocnění je **primárně progresivní RS**, u které dochází k postupné progresi příznaků již od stanovení diagnózy (Lublin et al., 1996). Toto základní dělení průběhu na tři subtypy RS je stále v klinické praxi nejužívanější. Je navíc běžnou součástí většiny vstupních kritérií do klinických studií, což se pak odráží v indikačních podmínkách jednotlivých léků. Modernější dělení je více schématické, rozděluje průběh RS na dvě základní skupiny: relaps-remitentní a progresivní. Jednotlivé skupiny se dále rozdělují dle aktivity a případné progresy onemocnění. Aktivita může být reprezentována klinickým relapsem nebo novou (případně aktivní) lézí na MR. Nové dělení tak více reflektuje klinickou praxi (Lublin et al., 2014). Částečnou implementací nového dělení průběhu RS do klinického výzkumu je rozdělení sekundárně progresivní RS na aktivní a neaktivní (dle přítomnosti relapsů). Pro obě skupiny již v současnosti probíhají odlišná klinická hodnocení s různými léčivými protokoly.

Kognitivní dysfunkce u RS

Podobně jako klinický průběh jsou i jednotlivé příznaky RS velmi pestré. Mezi nejčastější patří jednostranná optická neuritida, poruchy citlivosti a hybnosti, kmenové i mozečkové příznaky nebo sfinkterová dysfunkce. Mezi příznaky, které jsou pacienty zmiňovány méně často a na které je diagnostický proces méně zaměřen, patří poruchy kognice. Kognitivní dysfunkce se objevuje u všech podtypů RS, nicméně u progresivních variant onemocnění je postižení kognice častější a výraznější (Tab. 1). Ve fázi klinicky izolovaného syndromu (CIS) je postižení kognitivních funkcí patrné u 34,5 % pacientů, zatímco u pacientů se sekundárně progresivní RS se jedná o 79,4 % pacientů (Ruano et al., 2017). Nejčastěji bývají u pacientů s RS postiženy exekutivní funkce, paměť, pozornost, zraková percepce a rychlost zpracování informací (Grzegorski et Losy, 2017). Postižení kognitivních funkcí má výrazný vliv na kvalitu života pacientů s RS. Vede ke zhoršení možností sociálních aktivit, fyzické nezávislosti, zvládání běžných denních činností, schopnosti pravidelně užívat léky, rehabilitovat nebo např. řídit automobil (Papathanasiou et al., 2014). Pacienti s kognitivními poruchami častěji trpí depresivním syndromem. Přítomnost kognitivního deficitu je již u pacientů v časně fázi RS spojena s vyšším rizikem progresy disability a je spojována s agresivnější variantou onemocnění (Pitteri et al., 2017).

Pro popis neurologického nálezu u pacientů s RS je standardně používána škála EDSS (Expanded Disability Status Scale), jejíž součástí jsou jednotlivé funkční systémy, které s různým významem ovlivňují výsledné skóre. Právě vliv postižení kognitivních funkcí je v EDSS škále výrazně méně zohledněn než například porucha motorických funkcí. Pokud je pacient s RS omezen schopností chůze bez

opory na 150m a nastane u něj významné zhoršení kognitivních funkcí, které pro něj může znamenat např. změnu praceschopnosti, nedojde u něj paradoxně ke změně hodnoty EDSS. Definovaná porucha chůze vede již sama o sobě ke skóre 5,5 a tato hodnota již nemůže být ovlivněna kognitivním deficitem. EDSS škála tedy není vhodná k hodnocení praceschopnosti pacientů s RS, alespoň ne jako jediný parametr. Je na uvážení, zdali v klinické praxi neužívat další vyšetřovací nástroje, které by mohly pomoci k přesnějšímu zhodnocení kognitivních funkcí.

Vyšetřování kognice u RS

Pro účely kognitivního testování je k dispozici několik baterií testů: např. BRB-N (Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests) nebo MACFIMS (Minimal Assessment Of Cognitive Function in Multiple Sclerosis). Nicméně podrobné kognitivní vyšetření je časově velmi náročné a není možné jej realizovat u všech pacientů. Jako praktické se tedy jeví užívání některých dílčích testů, které nejsou náročné časově a nemají ani složitou administraci. Nejčastěji jsou užívány: SDMT (Symbol Digit Modalities Test), PASAT (Paced Auditory Serial Addition Test), BVM-T-R (Brief Visuospatial Memory Test-Revised) a CVLT-II (California Verbal Learning Test Second Edition).

SDMT

Jedná se o nejčastější test užívaný k monitoraci kognice u pacientů s RS. Spočívá v přiřazení čísel ke specifickým obrazcům podle klíče, který má pacient po dobu testu k dispozici. Výsledkem je počet správně přiřazených čísel, které pacient stihl zpracovat za 90 vteřin. Kompletní administrace testu trvá do 5 minut (Obr. 1). Test může probíhat písemnou nebo ústní formou.

INZERCE

Obr. 1. Ukázka testu SDMT – nahoře klíč, dole prostor pro přiřazování číslic k jednotlivým symbolům (Benedict et al., 2012)

≥	±	«	Π	Ж	Ψ	Δ	ο	↑
1	2	3	4	5	6	7	8	9

Ψ	±	Π	Ψ	±	ο	≥	Δ	↑	Ж	±	«	±	≥	Δ
6	2	4												

Ж	Δ	↑	ο	Π	«	Δ	↑	Ж	±	«	«	«	Ж	Ψ

ο	±	«	Π	Ж	Ψ	≥	ο	±	≥	±	«	«	Ψ	ο

PASAT

V průběhu testu jsou sčítány vždy dvě poslední čísla, která jsou předčítána v intervalu 3 nebo 2 vteřin. Sčítají se vždy pouze dvě poslední čísla, nejedná se tedy o stálé přičítání čísel (Obr. 2). Hodnotí se počet správných součtů, maximum je 60 bodů.

BVMT-R

Test spočívá v zapamatování 6 obrazců, které pacient může sledovat po dobu 10 vteřin (Obr. 3). Poté má za úkol obrazce co nejvěrněji namalovat. Celý test se stejnými obrazci se opakuje třikrát.

CVLT-2

Pacientovi je přečteno 16 slov, které si má zopakovat. Hodnotí se počet slov, které si pacient vzpomene. Test se opakuje celkem 5x a pacient po každém přečtení slov není při reprodukci limitován časem.

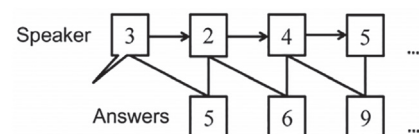
Kognice a siponimod

V současnosti jsou kognitivní testy prováděny běžně pouze v rámci klinických hodnocení. Praktickým příkladem je dvojité zaslepená, placebem kontrolovaná klinická studie EXPAND, u které byla zkoumána účinnost siponimidu v léčbě pacientů se sekundárně progresivní RS. Siponimid je selektivní modulátor sfingosin-1-fosfátových receptorů S1P1 a S1P5. Preklinická data siponimidu naznačila možnost pozitivního vlivu na neurodegeneraci a remyelinizaci (Behrangi et al., 2019). Primárním cílem studie EXPAND bylo stanovení doby do naplnění 3měsíční potvrzené progresse disability. U pacientů léčených siponimodem v porovnání s placebem bylo riziko uvedené progresse o 21 % nižší. Příznivých výsledků bylo

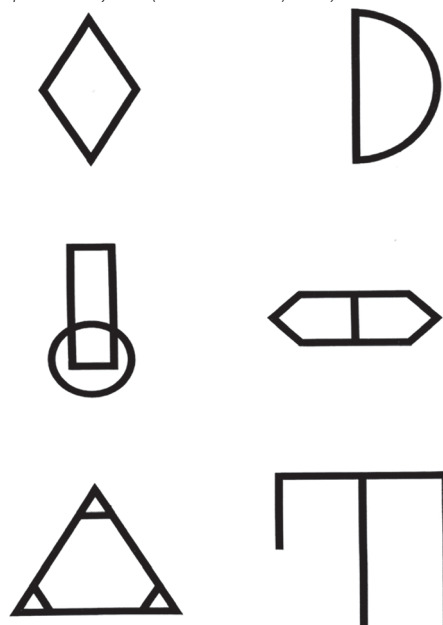
dosaženo i při sledování vývoje atrofie mozku, u které lze předpokládat přímou souvislost s vlivem na kognitivní funkce a rozvoj disability. Ve skupině léčené siponimodem došlo k úbytku celkového objemu mozkové tkáně pouze o 0,28 % za 12 měsíců, zatímco v placebové skupině se jednalo o 0,46 % (Kappos et al., 2018). Součástí protokolu studie bylo i pravidelné testování SDMT, PASAT a BVMT-R. Testy byly provedeny vstupně na baseline návštěvě a poté každých 6 měsíců do ukončení základní části studie. Z důvodů minimalizace možnosti tréninku byl vzorec SDMT v celkem třech variantách, které byly podobně obtížné a byly postupně střídány.

Ve skupině pacientů léčených siponimodem byly pozorovány lepší výsledky SDMT skóre v porovnání s placebovou skupinou (Obr. 4). Došlo ke statisticky významnému poklesu rizika zhoršení výsledného SDMT skóre v průběhu studie o 4 body a více (Obr. 5).

Obr. 2. Ukázka z testu PASAT: vždy se sčítají dvě sousedící čísla v horní řadě, které jsou předčítány vyšetřujícím event. z připravené nahrávky (interval 2 nebo 3 vteřin), v dolní řádce pak odpovědi vyšetřovaného (Nakano et al., 2014)

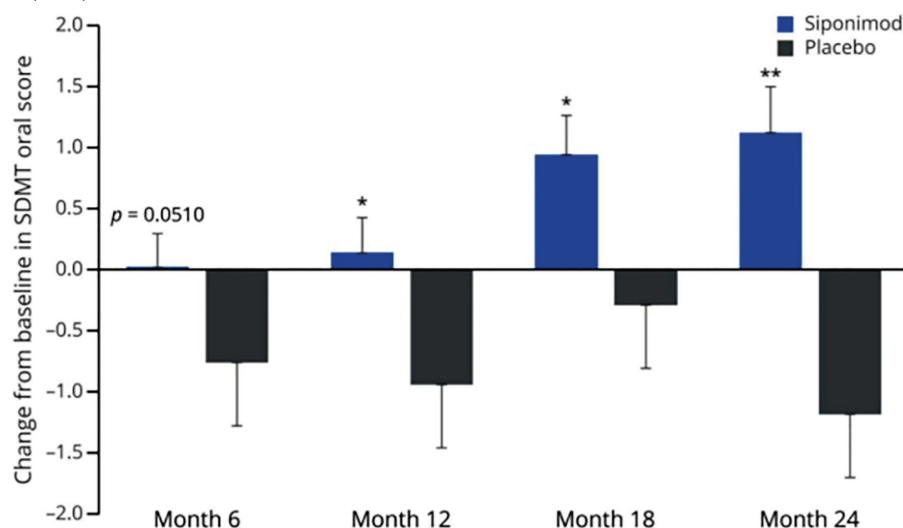


Obr. 3. Ukázka obrazců, které slouží pro vizuálně-prostorový test (Benedict et al., 2012)



Naopak zlepšení o 4 body a více bylo méně časté v placebové skupině (Obr. 6). Oba tyto trendy jsou patrné po celou dobu trvání studie již od první kontroly SDMT v 6. měsíci (Benedict et al., 2021).

Obr. 4. Vývoj SDMT skóre v průběhu studie EXPAND: na léčbě siponimodem došlo v porovnání s placebovou skupinou k pozitivnímu vývoji změny skóre SDMT v porovnání se vstupní návštěvou (Benedict et al., 2021)



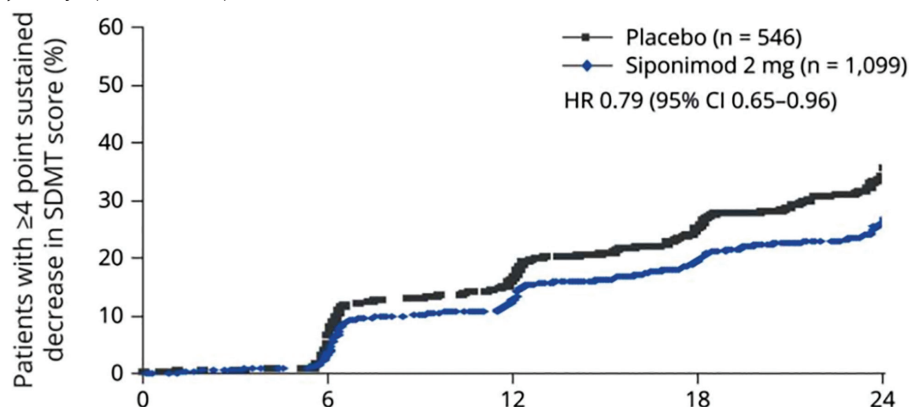
Vyšetřování kognitivních funkcí v neurologické praxi

V rámci specializovaných center pro léčbu roztroušené sklerózy je k dispozici neuropsycholog, který je schopen podrobné vyšetření kognice provést.

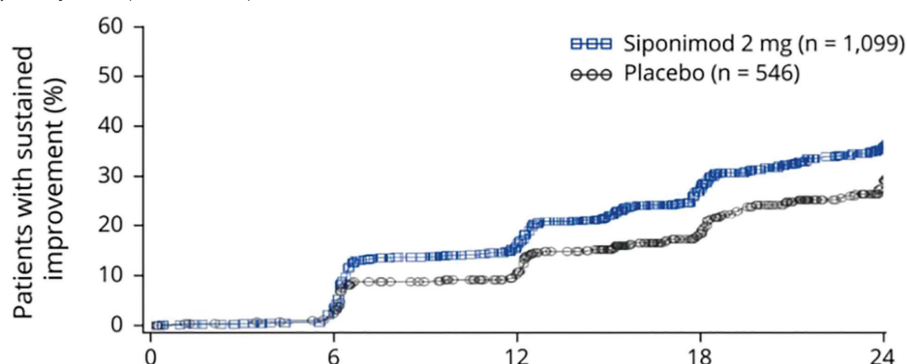
Někteří pacienti se sekundárně progresivní RS z důvodů horší mobility nebo limitovaných možností specifické léčby pro tento podtyp RS nenavštěvují centra pro léčbu RS a zůstávají v péči svých praktických lékařů a neurologů. Diagnostika kognitivního deficitu však může mít význam i u této skupiny pacientů. V první řadě je důležitá komunikace s rodinou. Je nutné vysvětlit ostatním členům rodiny, že i tento příznak souvisí se základním onemocněním a že případné obtíže, které z poruchy paměti mohou při soužití s nemocným plynout, nejsou ze strany pacienta ovlivnitelné. Často se setkáváme s tím, že je pacient podezříván, že dělá naschvály, že si pamatuje jen, co se mu hodí, neplní dohodnuté úkoly apod. Druhý význam je sociálně-ekonomický, jelikož stav pacienta může někdy vést k vyřazení z pracovního procesu nebo i nutnosti trvalého dohledu druhé osoby. Jak již zbylo zmíněno, běžné neurologické vyšetření včetně škály EDSS zohledňuje především deficit hybnosti, zraku, mozečkových funkcí apod., zatímco kognitivní funkce významně zohledňovány nejsou. V takovém případě může být neuropsychologické vyšetření včetně zhodnocení kognice klíčové pro získání adekvátních sociálních výhod.

Vlastní kognitivní vyšetření může být pro pacienta náročné. Pacienta je potřeba upozornit, že není nutné docílit konkrétního výsledku, že je běžné, když se mu vše nepodaří, a že jde především o kontrolu nálezů v čase. Na druhou stranu je potřeba pacienta motivovat, aby se snažil předvést svůj nejlepší výsledek. K tomu může pomoci klid ve vyšetřovací místnosti, vypnutý telefon, optimálně přítomnost

Obr. 5. Vývoj SDMT skóre v průběhu studie EXPAND: pokles skóre o 4 body a více je po dobu studie patrný výrazněji v placebové skupině (Benedict et al., 2021)



Obr. 6. Vývoj SDMT skóre ve studii EXPAND: vzestup skóre o 4 body a více je po dobu studie patrný výrazněji ve skupině léčené siponimodem (Benedict et al., 2021)



pouze pacienta a vyšetřujícího a dostatek času na vlastní vyšetření.

Závěr

Základním pilířem současné moderní léčby RS zůstává včasné zahájení léčby co nejdříve od stanovení diagnózy. Vzhledem k rozšiřující se skupině léků, jejichž základní léčebný efekt spočívá v redukci klinických relapsů a aktivity na MR, je možné při selhání zvolené léčby změnit léčbu na léky s vyšší účinností. Cílem celého procesu léčby relaps remitentní RS je nejen redukce klinické či MR aktivity, ale i oddálení sekundárně progresivní fáze onemocnění.

Léčebné možnosti sekundárně progresivní RS jsou zatím omezené, jelikož většina současně dostupných léků efektivně ovlivňuje zánětlivou

složku onemocnění, která je ale méně zastoupena u progresivních variant RS. Pro dobrou účinnost léčby u primárně a sekundárně progresivní RS je tedy nutné zaměřit výzkum nejen na protizánětlivou terapii, ale i na regenerační a neuroprotektivní. Je vhodné, aby součástí klinického výzkumu bylo i sledování kognice, která je u progresivních variant RS více postižena. V budoucnosti při případné dostupnosti většího počtu léčiv i pro progresivní RS může dynamika poruch kognice sloužit k potvrzení účinnosti či neúčinnosti zvolené léčebné strategie.

Zavedení komplexního vyšetření kognice do běžné klinické praxe zatím není z důvodů časové náročnosti u všech pacientů s RS možné. Otázkou zůstává možnost sledování v čase pomocí některého z dílčích testů u vymezené skupiny pacientů.

LITERATURA

- Behrangi N, Fischbach F, Kipp M. Mechanism of Siponimod: Anti-Inflammatory and Neuroprotective Mode of Action. *Cells*. 2019;8(1):24. doi: 10.3390/cells8010024. PMID: 30621015; PMCID: PMC6356776.
- Benedict RH, Amato MP, Boringa J, et al. Brief International Cognitive Assessment for MS (BICAMS): International standards for validation. *BMC Neurol*. 2012;12:55.
- Benedict RH, Tomic D, Cree BA, et al. Siponimod and Cog-

- nitin in Secondary Progressive Multiple Sclerosis: EXPAND Secondary Analyses. *Neurology*. 2021;96(3):e376-e386. doi: 10.1212/WNL.0000000000011275. Epub 2020 Dec 16. PMID: 33328324.
- Ferrazzano G, Crisafulli SG, Baione V, et al. Early diagnosis of secondary progressive multiple sclerosis: focus on fluid and neurophysiological biomarkers. *Front Neurol*. 2020. <https://doi.org/10.1007/s00415-020-09964-4>.

- Gillen KM, Mubarak M, Nguyen TD, Pitt D. Significance and In Vivo Detection of Iron-Laden Microglia in White Matter Multiple Sclerosis Lesions. *Front Immunol*. 2018;9:255. doi: 10.3389/fimmu.2018.00255. PMID: 29515576; PMCID: PMC5826076.
- Grzegorski T, Losy J. Cognitive impairment in multiple sclerosis – a review of current knowledge and recent research. *Rev Neurosci*. 2017;28(8):845-860. doi: 10.1515/revneuro-2017-0011. PMID: 28787275.

7. Kappos L, Bar-Or A, Cree BAC, et al. EXPAND Clinical Investigators. Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): a double-blind, randomised, phase 3 study. *Lancet*. 2018;391(10127):1263-1273. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30475-6. Epub 2018 Mar 23. Erratum in: *Lancet*. 2018 Nov 17;392(10160):2170. PMID: 29576505.
8. Koch M, Kingwell E, Rieckmann P, Tremlett H; UBC MS Clinic Neurologists. The natural history of secondary progressive multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010;81(9):1039-1043. doi: 10.1136/jnnp.2010.208173. Epub 2010 Jul 16. PMID: 20639385.
9. Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology*. 1996;46(4):907-911. doi: 10.1212/wnl.46.4.907. PMID: 8780061.
10. Lublin FD. New multiple sclerosis phenotypic classification. *Eur Neurol*. 2014;72 Suppl 1:1-5.
11. Mahad DH, Trapp BD, Lassmann H. Pathological mechanisms in progressive multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2015;14(2):183-193. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70256-X. PMID: 25772897.
12. Nakano K, Park K, Zheng R, et al. Leukoaraiosis Significantly Worsens Driving Performance of Ordinary Older Drivers. *PLoS one*. 9. e108333 (2014). 10.1371/journal.pone.0108333.
13. Papathanasiou A, Messinis L, Georgiou VL, Papathanasopoulos P. Cognitive impairment in relapsing remitting and secondary progressive multiple sclerosis patients: efficacy of a computerized cognitive screening battery. *ISRN Neurol*. 2014;2014:151379. doi: 10.1155/2014/151379. PMID: 25006497; PMCID: PMC3976849.
14. Pitteri M, Romualdi C, Magliozzi R, et al. Cognitive impairment predicts disability progression and cortical thinning in MS: An 8-year study. *Mult Scler*. 2017;23(6):848-854. doi: 10.1177/1352458516665496. Epub 2016 Aug 15. PMID: 27527906.
15. Pugliatti M, Rosati G, Carton H, et al. The epidemiology of multiple sclerosis in Europe. *Eur J Neurol*. 2006;13(7):700-722. doi: 10.1111/j.1468-1331.2006.01342.x. PMID: 16834700.
16. Rovaris M, Confavreux C, Furlan R, et al. Secondary progressive multiple sclerosis: current knowledge and future challenges. *Lancet Neurol*. 2006;5(4):343-354. doi: 10.1016/S1474-4422(06)70410-0. PMID: 16545751.
17. Ruano L, Portaccio E, Goretti B, et al. Age and disability drive cognitive impairment in multiple sclerosis across disease subtypes. *Mult Scler*. 2017;23(9):1258-1267. doi: 10.1177/1352458516674367. Epub 2016 Oct 13. PMID: 27738090.
18. Scalfari A, Neuhaus A, Daumer M, et al. Onset of secondary progressive phase and long-term evolution of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014;85(1):67-75. doi: 10.1136/jnnp-2012-304333. Epub 2013 Mar 13. PMID: 23486991.
19. Walton C, King R, Rechtman L, et al. Rising prevalence of multiple sclerosis worldwide: Insights from the Atlas of MS, third edition. *Multiple Sclerosis Journal*. 2020;26(14):1816-1821.