

Multidisciplinární přístup ke kognitivnímu deficitu u pacientů s roztroušenou sklerózou

MUDr. Iva Šrotová, Ph.D.^{1,2}, MUDr. Martina Petrášová^{1,2}, MUDr. Sabina Flašarová¹,
PhDr. Radka Michalčáková Neužilová, Ph.D.^{3,4}, MUDr. Pavla Hanzlíková, Ph.D., MBA⁵

¹Neurologická klinika Fakultní nemocnice Brno Bohunice

²Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Brno

³Fakulta sociálních studií – Katedra psychologie Masarykovy univerzity, Brno

⁴Oddělení klinické psychologie Fakultní nemocnice Brno Bohunice

⁵Ústav radiodiagnostický Fakultní nemocnice Ostrava a Lékařské fakulty Ostravské Univerzity

Roztroušená skleróza (RS) je chronické autoimunitní onemocnění s prvky neurodegenerace, které často vede kromě jiných symptomů také ke kognitivnímu deficitu. Pokles kognitivních funkcí má v rámci jednotlivých forem RS různou prevalenci, přičemž častěji se vyskytuje u progresivních variant, vždy však snižuje kvalitu života pacienta. Kognici je nutno u pacientů s RS v rámci běžného sledování vyšetřovat a adekvátně léčit i koinciduující nemoci, často deprese nebo úzkostné poruchy, které mohou kognitivní schopnosti pacienta dále narušovat.

Klíčová slova: roztroušená skleróza, kognitivní deficit, deprese, úzkost, SDMT, kognitivní rychlost zpracování.

A multidisciplinary approach to cognitive deficit in patients with multiple sclerosis

Multiple sclerosis (MS) is an immune-based neurodegenerative disease that often leads to cognitive deficit in addition to other symptoms. The decline in cognitive functions has a various prevalence in the respective forms of MS, whereas it occurs more often in progressive variants, however, it always reduces the patient's quality of life. Cognition in patients with MS should be examined as a part of the routine follow-up and coincident diseases, such as depression or anxiety, which can further impair the patient's cognitive abilities, should be also addressed adequately.

Key words: multiple sclerosis, cognitive deficit, depression, anxiety, SDMT, cognitive processing speed.

Úvod

Roztroušená skleróza (RS) je imunitně zprostředkované neurodegenerativní onemocnění, které je často doprovázeno rozvojem kognitivního deficitu.

Kognitivní deficit se může projevit ve všech stádiích a formách onemocnění, avšak častější je u progresivních variant RS.

Ve fázi klinicky izolovaného syndromu (CIS) je postižení kognitivních funkcí patrné u 20–25 % pacientů, ve fázi relaps-remitentní (RR) RS je postižení kognitivních funkcí pří-

tomno u 30–45 % a u pacientů se sekundárně progresivní RS se jedná o 50–75 % pacientů (Benedict et al., 2020). U primárně progresivní RS jsou data o výskytu kognitivního deficitu značně variabilní, ale předpokládá se, že je přítomen asi u 47 % pacientů (Petracca et al., 2017). Kognitivní deficit může být i izolovaným symptomem RS, především v počátečních stádiích (Benedict et al., 2020). Přítomnost kognitivního deficitu již u pacientů v časně fázi RS je spojena s vyšším rizikem progresivní disability a je spojo-

vána s agresivnější variantou onemocnění (Pitteri et al., 2017).

Mezi nejčastější oslabené kognitivní funkce u pacientů s RS patří rychlost zpracování, schopnost učení a epizodická paměť, méně často pak exekutivní a vizuoprostorové funkce (Grzegorski et al., 2017).

Kognitivní deficit má významný dopad na kvalitu života pacientů i jejich blízkých, souvisí rovněž se zaměstnaností a pracovním uplatněním, celkově může ovlivnit zvládání a průběh nemoci (Papathanasiou et al., 2014).

MUDr. Iva Šrotová, Ph.D.

Neurologická klinika Fakultní nemocnice Brno Bohunice a Masarykova univerzita Brno
srotova.iva@fnbrno.cz

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2023;24(6):449–452

Článek přijat redakcí: 23. 10. 2023

Článek přijat k publikaci: 22. 11. 2023

Kognitivní deficit a poruchy nálady

Pacienti s kognitivními poruchami častěji trpí depresivním syndromem. Obecně lze říci, že emoční změny a změny nálady, především pak deprese a úzkost, se vyskytují u více než 20 % pacientů s RS a jejich výskyt je 2× až 3× vyšší než výskyt v běžné populaci (Leavitt et al., 2020).

Patogeneze deprese a úzkosti u RS je multifaktoriální, může se jednat o reakci na vznik a rozvoj onemocnění, přímý důsledek onemocnění, vedlejší účinek medikace nebo jde o samostatné koincidující onemocnění. Z kognitivních funkcí deprese u RS ovlivňuje především rychlost zpracování informací a pozornost (Scott et al., 2017) a úzkost ovlivňuje zejména nonverbální paměť (Leavitt et al., 2020).

Deprese je častější u pacientů s velkým počtem lézí temporálně a dále u pacientů s těžkou atrofií v bílé hmotě parietálního a frontálního laloku vzhledem k poškození limbických funkcí, úzkost se častěji vyskytuje u pacientů s postižením amygdaly, bazálních ganglií a cerebrálního kortexu (Linnhoff et al., 2019).

S kognitivním deficitem souvisí také únava, která je u pacientů jednou z nejčastějších a nejvíce obtěžujících obtíží a postihuje více jak 75 % pacientů s RS (Linnhoff et al., 2019). Únava, která se u pacientů s RS projevuje jako ztráta motivace a celkový pocit vyčerpání, může kognitivní deficit prohlubovat, a na druhou stranu kognitivní deficit tím, že klade na pacienta vyšší nároky během každodenního zvládnutí, může únavu způsobovat (Linnhoff et al., 2019).

Teorie mozkové a kognitivní rezervy

Míra kognitivního deficitu u pacientů s RS je interindividuálně vysoce variabilní, a to i mezi pacienty s obdobnou dobou trvání onemocnění a podobným klinickým nálezem (Sumowski et al., 2015). Obdobně tomu tak je i u jiných neurologických onemocnění, například u Alzheimerovy demence, kde také není přímá souvislost mezi začátkem onemocnění a tíží kognitivního deficitu (Sumowski et al., 2015).

Mezi jeden z hlavních modelů, vysvětlujících odlišný dopad neurologických onemocnění na progresi kognitivní deteriorace, patří

teorie mozkové rezervy (Stern et al., 2009). Dle této teorie se na progresi kognitivního deficitu podílí vrozené parametry kapacity mozku, zejména množství neuronů a velikost mozku. Ačkoliv mozková rezerva nezpomaluje samotnou progresi RS, předpokládá se, že u pacientů s větší mozkovou rezervou se projeví kognitivní deficit až při výraznější progresi onemocnění (efekt mozkové rezervy může být důležitý zejména pro efektivitu zpracování informací) (Sumowski et al., 2016).

V porovnání s teorií mozkové rezervy, jež vychází z konceptu pevně daných biologických rozdílů mezi pacienty, se současný výzkum zaměřuje spíše na vnější faktory, které pomáhají pacientům zachovat si premorbidní kognitivní výkonnost, jedná se o tzv. koncept kognitivní rezervy. Výzkumy Sumowského et al. ukázaly, že intelektové obohacování během života může nezávisle na geneticky daných faktorech souvisejících s mozkovou rezervou fungovat jako neuroprotektivní faktor (Sumowski et al., 2013, 2014). Oproti konceptu mozkové rezervy se navíc předpokládá, že velikost kognitivní rezervy může být posilována celoživotním zapojováním do kognitivně stimulujících aktivit, a tudíž být i aktivně ovlivnitelná (Sandroff et al., 2016). Mezi nejčastěji sledované faktory podílející se na vytvoření kognitivní rezervy patří verbální inteligence, dosažené vzdělání, povolání či věnování se kognitivně stimulujícím volnočasovým aktivitám (čtení, umění, hra na hudební nástroj, koníčky) (Strádalová et al., 2016).

Vyšetření kognitivního deficitu

Optimální je vyšetření kognitivních funkcí u pacienta v počátečním stadiu RS nebo CIS bez většího časového odstupe od stanovení diagnózy. K rozšířeným nástrojům patří baterie MACFIMS (Minimal Assessment Of Cognitive Function in Multiple Sclerosis), která vyšetřuje sedm kognitivních domén (pozornost, rychlost zpracování informací, verbální učení, prostorové učení, pozornost, rychlost zpracování informací, konceptuální uvažování, vizuoprostorové schopnosti, verbální fluence). Administrace přísluší neuropsychologovi a vyšetření tímto testem trvá přibližně 90 min. BICAMS (Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis) je zkrácená verze MACFIMS a zahrnuje tři testy

(pozornost, rychlost zpracování informací, verbální učení, prostorové učení). Provedení trvá zhruba jen 15 min, může ho zadávat i vyškolený personál, a je proto v každodenní praxi zatím neužívanější sadou testů, která se používá častěji v menších centrech, k rychlému zhodnocení kognitivního postižení u pacientů s RS. Na základě doporučení konsorcia center pro roztroušenou sklerózu je vhodné zavedení BICAMS do rutinní praxe a tato baterie je také validizována k použití v českém jazyce (Hynčicová et al., 2017).

V rámci pravidelných kontrol v RS ambulanci je praktické využívání dílčích testů, které nejsou náročné časově a nemají ani složitou administraci, například SDMT (Symbol Digit Modalities Test).

SDMT představuje často využívaný test, který umožňuje monitoraci kognice u pacientů s RS. Test spočívá v přiřazení čísel k 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. Test může probíhat písemnou nebo ústní formou. Výsledky jsou dále interpretovány ve vztahu k normativním datům pro danou věkovou kategorii, dané pohlaví a stupeň vzdělání. Hodnoty SDMT jsou v rozmezí 0–110, s tím že vyšší hodnota znamená lepší kognitivní výkon.

Test je zaměřený na kognitivní rychlost zpracování (CPS, cognitive processing speed), která úzce souvisí s kognitivními procesy vyššího řádu. Jedná se o schopnost, která bývá u pacientů nejčastěji a nejvýznamněji oslabena a její narušení může být přítomné již v počátečních stádiích RS, např. u CIS.

Pokud pacient v testu SDMT oproti výchozí hodnotě výrazně neprogreduje, je vhodné test opakovat 1× za rok, pokud dochází ke zhoršení výsledků v uvedeném testu, je vhodné pacienta objednat na kontrolní psychologické vyšetření, nebo udělat kontrolní test v kratším časovém odstupu (cca 3–6 měsíců). Progrese v testu SDMT může odhalit snižující se kognitivní rezervu ještě před její výraznější klinickou manifestací (Benedict et al., 2017).

Výše uvedené nástroje mohou napomoci včasnému zachytu pacientů s kognitivním deficitem, případně mapování jeho dynamiky v čase.

Pro zachycení celkové podoby kognitivního profilu pacienta je vhodné komplexní neuropsychologické vyšetření mapující kognitivní fungování pacienta ve všech kognitivních doménách (vč. zachycení jeho silných stránek v rámci kognitivního statusu). Součástí vyšetření může být i zhodnocení struktury a dynamiky osobnosti pacienta a psychosociální hodnocení kvality života. Závěry vyšetření se dále mohou stát východiskem pro následný neurokognitivní trénink (viz dále).

Vzhledem k tomu, jak již bylo výše zmíněno, mohou být kognitivní testy ovlivněny emocionálním nastavením pacienta, především například depresivní symptomatikou, je proto vhodné u pacienta vyšetřit i emoční prožívání (např. Zungova a Beckova sebeposuzovací stupnice deprese, SCL-90).

Další možnosti objektivizace kognitivního deficitu u RS – zobrazovací metody

Pro objasnění patofyziologie a případně i predikci rozvoje těchto poruch má podstatný význam nalezení vhodných strukturálních korelátů pomocí zobrazovacích metod. Tato oblast je proto aktuálně předmětem intenzivního výzkumu. Klíčovou zobrazovací metodou, využívanou při hodnocení korelátu neuropsychiatrických změn u RS, je magnetická rezonance (MR). Její nespornou výhodou je snadná dostupnost vyšetření, vysoká senzitivita, možnost opakování vyšetření bez rizika pro pacienta a tím i možnost použití v longitudinálním sledování (Vaněčková et al., 2010). Vyšetření pomocí konvenční MR má ale svá omezení, a to především možnost hodnocení pouze viditelných demyelinizačních změn, zatímco ty lidským okem nerozlišitelné, neboli takzvaná „normálně vypadající mozková tkáň“ („normal appearing brain tissue“ – NABT) (Beckman et al., 2013), zůstávají opomíjeny. Z mnoha studií používajících nekonvenční MR techniky (magnetisation transfer, diffusion tensor imaging a T1 relaxometry) vyplývá, že hodnocení demyelinizačních okem viditelných lézí je pomocí těchto parametrů kvantifikovatelné (Schependrom et Nagels, 2020), ale nepodává komplexní obraz o rozsahu

mozkového poškození při RS (Rocca et al., 2015). Nové MR metody jsou schopny odhalit mikroskopické změny v normálně vypadající mozkové tkáni (NABT), a to jak v bílé, tak i šedé hmotě mozkové, která se jeví na konvenční MR jako intaktní.

Pokročilé MR vyšetřovací metody (například metoda double inversion recovery) odhalily, že kognitivní deficit u RS je úzce spjatý především s kortikálními lézemi a poškozením celkového objemu šedé hmoty (Benedict et al., 2020). Ze studií, které byly zaměřeny na volumetrii vyplývá, že objem šedé hmoty, především mezeitemporálního kortexu a neokortexu, úzce koreluje s výsledky kognitivních testů (Popescu et al., 2015). S narušením kognitivních funkcí také souvisí nálezy atrofie a změn difuze v oblasti thalamu a hippocampu.

Ke strukturálnímu hodnocení poškození CNS se v poslední době obrací pozornost také na hodnocení „funkční konektivity“ (functional connectivity) šedé hmoty, jako je thalamus, hippocampus a neokortex pomocí funkční MR. Výsledky studií jsou poměrně nejednoznačné, ale obecně lze říci, že v časných stádiích RS převažuje zvýšená funkční konektivita, která souvisí s kompenzačními mechanismy, které vznikají v reakci na demyelinizaci a neuronální ztráty. V této fázi onemocnění nemusí být kognitivní deficit přítomen nebo může být pouze subklinický a odhalí jej pouze specializované testy. V pozdějších stádiích RS se tato „kompenzační rezerva“ vyčerpá, funkční konektivita se sníží a u pacientů dochází ke klinicky významnějšímu kognitivnímu deficitu (Benedict et al., 2021b).

Kognitivní deficit ale také úzce souvisí s lézemi bílé hmoty a s celkovou mozkovou atrofií.

Za nejrizikovější faktor, který souvisí s přítomností nebo s budoucím rozvojem kognitivního deficitu, je v současné době považována atrofie šedé hmoty (Benedict et al., 2020).

Co se týče automatické segmentace a stanovení objemu šedé hmoty zejména pro prospektivní sledování pacientů, lze již dnes využít certifikované automatické volumetrické programy (Cavedo et al., 2022).

Terapie kognitivního deficitu u RS

Terapie kognitivního deficitu u RS by měla být multifaktoriální. V první řadě vychází z farmakologické terapie RS, a to z časně, adekvátně zvolené a efektivní terapie RS. Pokud pacient na této terapii progreduje, je zásadní včasná eskalace terapie. Je také velmi důležité včas zachytit přechod pacienta z relaps remitentní RS do sekundárně progresivní RS a včas zahájit terapii sekundárně progresivní RS. V rámci sekundárně progresivní RS je totiž kognitivní deficit častější a výraznější než u CIS nebo relaps remitentní formy RS.

Pro terapii sekundárně progresivní RS je nyní dostupný lék siponamid, jedná se o selektivní modulátor sfingosin-1-fosfátových receptorů S1P1 a S1P5, který má pozitivní vliv na neurodegeneraci a remyelinizaci (Behrangi et al., 2019). Ze studie Kappos et al. vyplývá, že ve skupině léčené siponimodem došlo k výrazně menšímu úbytku celkového objemu mozkové tkáně oproti placebové skupině a stejně tak ve skupině léčené siponimodem nedošlo k výraznějšímu snížení objemu thalamu oproti skupině s placebem. Celkový objem šedé hmoty a objem thalamu úzce souvisí s kognitivní rychlostí zpracování a tedy i lepším výkonem pacientů v testu SDMT (Kappos et al., 2018; Benedict et al., 2021a).

Současně u pacientů léčených siponimodem došlo k menšímu nárůstu nových nebo zvětšení stávajících T2 lézí, pozitivní ovlivnění této radiologické progresy u pacientů také úzce souviselo s lepším výkonem v SDMT (Benedict et al., 2021 b).

Z dalších možností, jak terapeuticky ovlivnit kognitivní deficit u pacientů s RS, přichází v úvahu terapie (farmakologická i nefarmakologická) deprese, úzkosti či jiných přidružených psychických obtíží, která, jak bylo zmíněno, s únavou úzce souvisí, a dále vhodný kognitivní trénink.

Díky kognitivnímu tréninku dochází prostřednictvím neuroplasticity a reorganizace neuronální sítě ke zlepšení kognitivních funkcí, především paměti a pozornosti. Kognitivní trénink není zaměřen na pouhé zlepšení výkonu v kognitivních testech, ale zejména na podporu zvládání běžných denních aktivit u pacientů s RS (Hynčicová et al., 2017).

LITERATURA

1. Ampapa R. Kognitivní dysfunkce u sekundárně progresivní roztroušené sklerózy. *Neurol. praxi.* 2022;23(3):221-226. doi: 10.36290/neu.2021.094.
2. Beckmann YY, Gelal F, Eren Ş, et al. Diagnostics to Look beyond the Normal Appearing Brain Tissue (NABT)? A Neuroimaging Study of Patients with Primary Headache and NABT Using Magnetization Transfer Imaging and Diffusion Magnetic Resonance. *Clin. Neuroradiol.* 2013;23(4):277-283. doi: 10.1007/s00062-013-0203-4.
3. Behrang N, Fischbach F, Kipp M. Mechanism of Siponimod: Anti-Inflammatory and Neuroprotective Mode of Action. *Cells.* 2019;8(1):24. doi: 10.3390/cells8010024.
4. Benedict RHB, Amato MP, DeLuca J, et al. Cognitive impairment in multiple sclerosis: clinical management, MRI, and therapeutic avenues. *Lancet Neurol.* 2020;19(10):860-871. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30277-5.
5. Benedict RHB, DeLuca J, Phillips G, et al. Validity of the Symbol Digit Modalities Test as a cognition performance outcome measure for multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2017;23:721-733. doi: 10.1177/1352458517690821.
6. Benedict RHB, Penner IK, Kappos L, et al. Baseline MRI Predictors of Cognitive Processing Speed in Participants with Secondary Progressive Multiple Sclerosis from the Phase 3 EXPAND study (2275). *Neurology.* 2021a;96(15 Supplement):2275.
7. Benedict RHB, Tomic D, Cree BA, et al. Siponimod and Cognition in Secondary Progressive Multiple Sclerosis: EXPAND Secondary Analyses. *Neurology.* 2021 b;96(3):e376-e386. doi: 10.1212/WNL.0000000000011275.
8. Cavedo E, Tran P, Thoprakarn U, et al. Validation of an automatic tool for the rapid measurement of brain atrophy and white matter hyperintensity: QyScore®. *Eur. Radiol.* 2022;32(5):2949-2961. doi: 10.1007/s00330-021-08385-9.
9. 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.
10. Hynčicová E., Meluzimová E., Laczó J. Kognice a roztroušená skleróza. *Neurol. praxi.* 2017;18(6):394-398. doi: 10.36290/neu.2018.055.
11. 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.
12. Leavitt VM, Brandstadter R, Fabian M, et al. Dissociable cognitive patterns related to depression and anxiety in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2020;26(10):1247-1255. doi:10.1177/1352458519860319.
13. Linnhoff S, Fiene M, Heinze HJ, et al. Cognitive Fatigue in Multiple Sclerosis: An Objective Approach to Diagnosis and Treatment by Transcranial Electrical Stimulation. *Brain Sci.* 2019;9(5):100. doi: 10.3390/brainsci9050100.
14. Papatathanasiou A, Messinis L, Georgiou VL, et al. 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.
15. Patten SB, Ruth AM, Mauro GC. Depression in multiple sclerosis. *Int Rev Psychiatry.* 2017;29(5):463-472. doi: 10.1080/09540261.2017.1322555.
16. Petracca M, Saiote C, Bender H, et al. Synchronization and variability imbalance underlie cognitive impairment in primary-progressive multiple sclerosis. *Sci Rep.* 2017;7:46411. doi: 10.1038/srep46411.
17. 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.
18. Popescu V, Klaver R, Voorn P, et al. What drives MRI-measured cortical atrophy in multiple sclerosis? *Mult. Scler. J.* 2015;21(10):1280-1290. doi: 10.1177/1352458514562440.
19. Rocca MA, Amato MP, De Stefano N, et al. MAGNIMS Study Group. Clinical and imaging assessment of cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2015;14(3):302-17. doi: 10.1016/S1474.
20. Sandroff BM, Schwartz CE, DeLuca J. Measurement and maintenance of reserve in multiple sclerosis. *J Neurol.* 2016; 263(11):2158-2169. doi: 10.1007/s00415-016-8104-5.
21. Schependom VJ, Nagels G. Targeting Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis – The Road toward an Imaging-based Biomarker. *Front. Neurosci.* 2017;11. doi: 10.3389/fnins.2017.00380.
22. Stern Y. Cognitive reserve. *Neuropsychologia.* 2009;47(10):2015-2028. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2009.03.004.
23. Strádalová P, Štourač P, Králíčková Nekvapilová E. Ochranné faktory kognitivního deficitu u roztroušené sklerózy. *Cesk Slov Neurol N.* 2018;81(1):24-28. doi: 10.14735/amcsnn201824.
24. Sumowski JF. Cognitive reserve as a useful concept for early intervention research in multiple sclerosis. *Front. Neurol.* 2015;6:176. doi: 10.3389/fneur.2015.00176.
25. Sumowski JF, Rocca MA, Leavitt VM, et al. Brain reserve against physical disability progression over 5 years in multiple sclerosis. *Neurology.* 2016;86(21):2006-2009. doi:10.1212/WNL.0000000000002702.
26. Sumowski JF, Rocca MA, Leavitt VM, et al. Brain reserve and cognitive reserve in multiple sclerosis: what you've got and how you use it. *Neurology.* 2013;80(24):2186-2193. doi: 10.1212/WNL.0b013e318296e98b.
27. Sumowski JF, Rocca MA, Leavitt VM et al. Brain reserve and cognitive reserve protect against cognitive decline over 4.5 years in MS. *Neurology.* 2014;82(20):1776-1783. doi: 10.1212/WNL.0000000000000433.
28. Vaněčková M, Seidl Z, Krásenský J, et al. Naše zkušenosti s MR monitorováním pacientů s roztroušenou sklerózou v klinické praxi. *Cesk Slov Neurol N.* 2010;73/106(6):716-720.