

Kognitivní dysfunkce u roztroušené sklerózy

MUDr. Michal Dufek

1. neurologická klinika, FN u sv. Anny, Brno

Postižení kognitivních funkcí je u pacientů s roztroušenou sklerózou časté. Postižena bývá zejména pozornost, rychlost zpracování informací a krátkodobá paměť. Kognitivní poruchy mají negativní efekt na sociální vztahy a kvalitu života a jsou nejčastější příčinou ztráty zaměstnání. Tíže kognitivních poruch koreluje s patologií zobrazenou na konvenční magnetické rezonanci (rozsah lézí, atrofie). Většinou se jedná o mírné formy, demence je vzácná. Kognitivní dysfunkce se může vyskytovat velmi časně v průběhu onemocnění a nekoreluje s fyzickým postižením nebo s délkou nemoci. Terapeutické možnosti jsou diskutovány.

Klíčová slova: kognitivní dysfunkce, roztroušená skleróza, magnetická rezonance, neurodegenerace, PASAT, SDMT, interferon beta, glatiramer acetát.

Cognitive dysfunction in multiple sclerosis

Cognitive function impairment is common in patients with multiple sclerosis. Particularly affected are attention, speed of processing of information, and short-term memory. The cognitive deficits adversely affect social relations as well as quality of life and are the most common cause of job loss. The severity of the cognitive deficits correlates with the pathology seen on conventional magnetic resonance imaging (lesion extent, atrophy). Mostly mild forms are encountered, dementia is rare. Cognitive dysfunction may occur very early in the course of the disease and does not correlate with the physical impairment or the duration of the disease. The therapeutic options are discussed.

Key words: cognitive dysfunction, multiple sclerosis, magnetic resonance imaging, neurodegeneration, PASAT, SDMT, interferon beta, glatiramer acetate.

Neurol. pro praxi 2009; 10(3): 165–171

Seznam zkratk

RS – roztroušená skleróza
CNS – centrální nervový systém
CD – kognitivní dysfunkce
PASAT – Paced Auditory Serial Addition Test
CF – kognitivní funkce
MSFC – Multiple Sclerosis Functional Composite
SDMT – Symbol Digit Modalities Test
MACFIMS – Minimal Assessment of Cognitive Function in MS
ANT – Amsterdams Neuropsychological Tasks
MRI – magnetická rezonance
MRS – MR spektroskopie
CT – počítačová tomografie
BPV – mozkový parenchymální objem
GA – glatiramer acetát
RR – relaps remitentní forma
MTI – magnetization transfer imaging
DTI – diffusion tensor imaging
fMRI – funkční magnetická rezonance
MTR – magnetizační transfer ratio
BPF – brain parenchymal fraction
PET – pozitronová emisní tomografie
NAA – N-acetyl-asparát
CC – corpus collosum
PWD – Periventricular White Matter Diseases
PD – protonová denzita
DMD – Disease Modifying Drugs
EDSS – Expanded Disability Status Scale
WMS – Wechsler Memory Scale

Úvod

Kognitivní funkce jsou funkce poznávací (cognosco = poznávám), které slouží k poznávání okolí, sebe sama, k vytváření vztahů s okolím. Ke kognitivním funkcím patří: pozornost-koncentrace, paměť (krátkodobá-dlouhodobá, topografická, figurální, verbální...), myšlení, vnímání, představivost a exekutivní funkce.

Roztroušená skleróza (RS) je onemocnění centrálního nervového systému (CNS), je charakterizována zánětem, demyelinizací, axonální ztrátou, neurodegenerací a atrofií mozku a míchy. Atrofie CNS je běžná, vyskytuje se časně a je typicky progresivní. Současné práce ukazují, že mozková atrofie u RS postihuje šedou i bílou hmotu. Z šedé hmoty postihuje atrofie kortikální i subkortikální struktury. RS typicky vede k motorickému, senzitivnímu, kognitivnímu a emočnímu postižení.

Kognitivní dysfunkce (CD) se v minulosti příliš nezkoumala a mnohem větší důraz byl kladen na fyzické postižení (zejména motorický aspekt RS), i když už Charcot v r. 1877 v popisu onemocnění uvádí: „... je nápadná zeslábnost paměti, myšlenky jsou tvořeny pomalu, intelektové a emoční schopnosti jsou otupené...“. Dlouho se však jako téměř jediný psychický fenomén v učebnicích uváděla patologická euforie, symptom, který je ve skutečnosti vzácný. Posledních 20 let se psychickým poruchám u RS dostává zvýšené pozornosti neurovědů.

Kognitivní postižení se u RS pacientů vyskytuje často. V literatuře se udává rozmezí od 43 % (Rao et al., 1991) do 60 % (Benedikt et al., 2004). Důvody pro tak velký rozdíl spočívají jednak v odlišných a tím obtížně srovnatelných souborech pacientů, jednak v používání odlišných metod vyšetření. Z kognitivních funkcí bývá nejčastěji postiženo:

1. postižení učení a paměti (tj. kódování, uchovávání informací, manipulace s informacemi, vyvolání informací), více se týká krátkodobé paměti
2. zpomalení rychlosti zpracování informací
3. postižení pracovní paměti, zejména alternující pozornost (přesouvání pozornosti mezi dvěma stimuly – kognitivní flexibilita) a komplexní pozornost (simultánní pozornost k vícečetným, souběžným stimulům)
4. postižení exekutivních funkcí (pracovní paměť, řešení úkolů, zahájení a ukončení reakce na podnět, pojmovou schopnost, strategické plánování).

Postižení v inteligenčních testech a řečových funkcí je vzácné. Dříve se soudilo, že CD u RS je jen v pokročilých stádiích nemoci, dnes se ví, že se může vyskytovat časně a nezávisle na fyzickém postižení. Mimo to, CD navíc nekoreluje s věkem, trváním RS a typem nemoci (Hoffmann et al., 2007).

Měření kognitivního postižení

Nejcitlivější testy pro diagnostikování CD u RS pacientů jsou testy měřící pozornost, rychlost zpracování informací, pracovní paměť, verbální a vizuospatciální paměť a exekutivní funkce.

Otázkou je, zda je výhodnější používat jednoduchý test (jako je např. PASAT – Paced Auditory Serial Addition Test), nebo používat baterii testů mapující širší rozsah kognitivních funkcí (CF). Jednodušší testy se ukazují v praxi použitelnější než složité baterie testů, které jsou navíc náročné na čas. Vysokou senzitivitu ke screeningu CD má PASAT test (který je zahrnutý do komplexu testů Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC), a jež se používá ve většině studií III. fáze u RS) a SDMT (Symbol Digit Modalities Test).

PASAT – slouží k měření kognitivních funkcí, speciálně měří rychlost zpracování sluchových podnětů a flexibility, stejně jako schopnost počítat. Byl původně vyvinut Gronwallem v 1977 ke kognitivnímu sledování pacientů po traumatu hlavy. Rao v roce 1989 upravil rychlost stimulů pro pacienty s RS a tento test se v posledním desetiletí široce uplatňuje v klinických studiích. Jde o řadu čísel, celkem 60, které jsou pouštěny z disku nebo audiokazety v intervalech 3 (PASAT-3) nebo 2 sekund (PASAT-2) a pacient má za úkol přičíst k poslednímu uvedenému číslu předchozí číslo v řadě. Výsledné skóre je počet správných odpovědí (maximum je 60).

SDMT – test, který spočívá v přiřazování (spárování) určitých čísel k určitým specifickým geometrickým symbolům v časovém limitu 90 sekund. Pacienti mají k dispozici referenční klíč, které číslo patří ke kterému znaku. Jedná se o jednoduchý, časově nenáročný test, který je vhodný jako screening CD. Výhodou u tohoto testu je stejně jako u PASAT široká, celosvětová uplatnitelnost, neboť tyto testy nejsou vázány na anglický jazyk.

Ačkoli jsou oba tyto testy nespecifické a „orientační“, jsou pro svoji – na jedné straně – komplexnost a – na druhé – jednoduchost v diagnostice a průběžné monitoraci CD u RS velmi užitečné. Dokáží odhalit pacienty s CD a jejich časová nenáročnost umožňuje jejich použití i v běžné klinické praxi (Hoffmann et al., 2007). Existuje samozřejmě velké množství dalších testů, které se v diagnostice a sledování CD u RS pacientů uplatňují (Minimal Assessment of Cognitive Function in MS – MACFIMS, Amsterdams Neuropsychological Tasks (ANT)).

Korelace MRI a kognitivní dysfunkce

Magnetická rezonance (MRI) je důležitá metoda v diagnostice a sledování průběhu nemoci a efektu terapie. Mimo to bylo publikováno velké množství prací, které zkoumaly, zda existuje

korelace zobrazené patologie a kognitivních funkcí. Takový vztah mezi MRI nálezy a stavem CF by pak svědčil pro to, že kognitivní postižení je způsobené zobrazitelnou mozkovou patologií (Benedict et al., 2004).

1. Celkový vztah rozsahu postižení na konvenčním MRI a kognitivními funkcemi

Řada prací dokazuje obecnou korelaci hyperintenzních T2 lézí a CD. Tato korelace je mnohem větší než korelace těchto lézí s fyzickým postižením.

Rao (Rao et al., 1989) použil kvantitativní měření k určení vztahu mezi celkovou areou T2 lézí a kognitivními funkcemi. Zjistil, že 83 % pacientů s areou lézí > 30 cm² mělo nějaký stupeň kognitivního postižení ve srovnání s pacienty, kteří měli celkovou areu T2 hyperintenzních lézí < 30 cm². Mnoho dalších následných prací tento vztah: léze-CF, potvrdily.

RS léze jsou histopatologicky heterogenní, sestávají z oblastí gliózy, demyelinizace, remyelinizace, edému a ztráty axonů. T2 vážené obrazy MRI nedokáží tyto druhy patologie rozlišit. Léze, které vypadají podobně, ale které mají jiný podklad, mají zřejmě i odlišný dopad na kognitivní funkce. Novější techniky – MRI spektroskopie (MRS), magnetizační transfer a zobrazení T1 hypointenzit – mohou poskytnout silnější korelaci s CF (Benedict et al., 2004).

Větší korelaci s CF než bylo prokázáno u T2 hyperintenzních lézí, vykazuje mozková atrofie. Rao (Rao et al., 1985) prokázal při vyšetření počítačovou tomografií (CT) že existuje silná korelace 3 lineárních měření s kognitivními funkcemi:

1. bifrontální vzdálenost (vzdálenost mezi nejzevnější částí frontálních rohů postranních komor)
2. šíře postraní komory v oblasti ncl. caudatus, nebo bikaudátová vzdálenost (mezi oběma ncl. caudati) a
3. šíře III. komory. Od r. 1989 bylo publikováno velké množství prací s MRI, které tuto korelaci potvrzují (např.: Hohol et al., 1997; Pelletier et al., 2001; Martola et al., 2007; Houtchens et al., 2007; Benedict et al., 2004).

2. Vztah mezi lokalizací lézí a kognitivní dysfunkcí

Tyto studie se zaměřily na zjištění dopadu regionálních lézí na CF. Bylo publikováno množství prací, které se snažily dokázat korelaci T2 lézí určitých oblastí s CF. Většina těchto prací ale neměla jednoznačné výsledky, což může být částečně vysvětleno heterogenitou patologického podkladu lézí RS, dále tím, že není jasně vymezená

oblast, která by byla odpovědná za CF a CD bude výsledek obecné dyskonexe (ač klasické dyskonektivní syndromy – např. kondukční afázie – jsou vzácné) a nakonec i tím, že s výjimkou periventriculárních oblastí, se léze netvoří v určitých, přesně vymezených místech a soubor pacientů tak bude vždy z tohoto hlediska heterogenní. Z těchto prací ale přece jenom plyne, že určité kortikální oblasti (gyrus cingulii, inzula, temborobazální kortex) jsou postiženy více než jiné (Kutzelnig et al., 2006). Další regionální analýzy založené na MRI měření vnitřní či zevní atrofie nebo ztenčení kortexu vykazují větší vztah ke kognitivnímu výkonu než léze. Nejsilnější vztah ke kognici vykazuje šíře corpus callosum a velikost talamu (viz níže).

3. Vztah MRI a kognitivního deficitu v čase

V longitudinálních – follow up – studiích jsou, co se týče progresu CD v závislosti na MRI parametrech, publikovány ne zcela jednoznačné výsledky. Hohol (Hohol et al., 1997) prokázal, že změny kognitivních funkcí po 1 roce sledování silně korelovaly s progresí mozkové atrofie. Pelletier (Pelletier et al., 2001) ukázal, že za 5 let sledování byla atrofie corpus callosum v korelaci s výsledky experimentálních úkolů – které měly odrážet interhemisferické vztahy (přenos motorických, sluchových a senzorických informací). Zivadinov (Zivadinov et al., 2001) studoval 53 pacientů po dobu 2 let – měřil objem mozku a objem lézí. CD byl pozorován u 14 pacientů (28 %) na začátku a u 28 (53 %) pacientů po 2 letech. Kognice se zlepšila u 5 (9 %), zůstala stabilní u 33 (62 %) a zhoršila se u 15 (28 %). Prokázal, že změna mozkového parenchymálního objemu (BPV) byla signifikantní prediktor poklesu kognitivních funkcí. Tato studie prokázala, že horšení kognitivních funkcí u pacientů s relaps remitentní formou RS je záležitostí atrofie více, než celkového objemu lézí. Další publikované longitudinální studie (Sperling et al., 2001; Piras et al., 2003; Amato et al., 2001) neměly už tak jednoznačné výsledky. Rovněž longitudinální sledování s glatiramer acetátem (GA) je spíše rozporuplné: dvouletá registrační studie s GA u pacientů s RR formou ukázala zlepšení výsledků neuropsychologických testů, ale nejenom ve skupině léčené GA, ale i ve skupině, která dostávala placebo. Tito pacienti byli po ukončení základní studie dál sledováni po dobu 10 let, už bez placeba (pacienti z této větve byli převedeni na GA) a během této doby nebylo prokázáno signifikantní horšení kognitivních funkcí. Největší změnu vykazoval PASAT, který se za 10 let zhoršil v průměru jen o 1,9 bodu z průměrného počátečního skóre 48 (Schwid SR et al., 2007).

Rozdíly v těchto studiích mohou být jednak díky délce sledování a rozdílu ve výběru pacientů, ale také díky limitaci konvenčního MRI vyšetření pro existující širokou inter- i intraindividuální variabilitu a heterogenitu MRI aktivity a vývoje patologie.

V posledních letech se ve studiu CD používají nové MRI techniky jako je např. magnetization transfer imaging (MTI), diffusion tensor imaging (DTI) a MRS. Tyto metody ukázaly ireverzibilní poškození tkáně v T2 lézích, stejně jako v normálně vypadající bílé hmotě a bylo prokázáno, že rozsah a tíže postižení normálně vypadající bílé hmoty je více spojeno s CD než rozsah ložiskové patologie.

Studie s funkční MRI (fMRI) ukazují význam adaptivní funkční reorganizace pro kognitivní funkce, zejména v časném průběhu RS. Při použití úkolů testujících rychlost zpracování informací a pracovní paměť, ukázaly některé studie změnu hemodynamické odpovědi s aktivací odlišných nebo dalších, přídatných mozkových oblastí. Vzhledem k tomu, že většina pacientů v této studii měla normální nebo jen málo postižené kognitivní funkce, usuzuje se, že pozorované změny v cerebrální aktivitaci mají spíše kompenzatorní roli v omezení dopadu mozkového postižení na pacientovy kognitivní schopnosti (Rocca et al., 2006).

Talamus

Bylo prokázáno, že kognitivní postižení u RS souvisí i s postižením subkortikálních oblastí šedé hmoty. Tyto studie ukazují silnou asociaci mezi postižením rychlosti zpracování informací a některými parametry, jako např.: bikaudátová vzdálenost, T2 hypointenzita podkorových jader a rozšíření postranních komor. Dále silný vztah s kognitivním postižením ukazuje zvětšení 3. komory. Blízký vztah talamu ke 3. komoře a korelace mezi objemem talamu a šíří 3. komory ukazují na roli talamu u kognitivních poruch u pacientů s RS.

Řada studií ukázala postižení talamu u RS: T2 hypointenzita, hypometabolismus, zvýšenou difuzivitu, pokles MTR (magnetizační transfer ratio), snížení neuronální integrity, ztrátu neuronů a makroskopickou atrofii. Bylo zjištěno snížení objemu talamu u RS pacientů oproti zdravým jedincům o 17–25 %. Houtchens (Houtchens et al., 2007) prokázal silnou korelaci mezi talamickou frakcí a celkovou mozkovou atrofií, ale absolutní rozdíl mezi objemem mozkového parenchymu (brain parenchymal fraction – BPF) u pacientů s RS a u zdravých kontrol byl menší než 3 %, zatímco rozdíl v objemu talamu byl o 16,8 % nižší u RS skupiny, což ukazuje, že talamus může být citlivější k destruktivnímu procesu u RS. To může mít několik vysvětlení:

1. Talamus má bohatou reciproční konektivitu a může být náchylnější k hypometabolismu a Wallerově degeneraci způsobeném demyelinizací a axonální ztrátou v bílé hmotě mozkové. To podporují pozorování, že hypometabolismus v talamu měřený pozitronovou emisní tomografií (PET), koreluje s kognitivním postižením a rovněž s lézemi bílé hmoty u pacientů s RS. Dále redukce N-acetyl-aspartátu (NAA) v talamu při MRS koreluje s redukcí NAA normálně vypadající bílé hmoty frontálně.
2. Talamus může být dále poškozován přímo – např. depozity železa nebo i přímým zánětem, plakem (Bermel et al., 2005) ukazuje, že talamické T2 hypointenzity (marker depozit železa), predikuje následnou difuzní atrofii mozku časně v průběhu nemoci u pacientů s relaps-remitentní formou RS. Možný mechanismus talamického poškození jsou volné radikály a lipidová peroxidace způsobená vysokou hladinou železa. Demyelinizační plaky mohou být v podkorové šedé hmotě, včetně talamu. Tyto léze mohou být diskretní, ale mohou mít rozsah až jedné třetiny talamu. Demyelinizační léze šedé hmoty na rozdíl od lézí bílé hmoty mají relativně málo vlastní zánětlivé složky, ale vykazují nápadnou neuronální ztrátu, způsobující jejich obtížné zobrazení na konvenčních MRI skenech.

Objem talamu signifikantně negativně koreluje s šíří 3. komory u RS pacientů. Řada studií ukázala korelaci šíře 3. komory a kognitivního deficitu. Houtchens (Houtchens et al., 2007) prokázal, že existuje ještě mnohem užší korelace atrofie talamu s kognitivním deficitem, než byla prokázána u šíře 3. komory.

Pro souvislost mezi talamickou atrofií a kognitivní dysfunkcí u RS svědčí to, že nuclei thalami anteriores jsou složkou limbického systému a Papezova okruhu. Podílí se na vzniku emocí, motivace, pudů, pozornosti, vzrušení, nálad. Cévní a zánětlivé postižení talamických jader může vyvolat různé kombinace senzoricko-motorických symptomů a poruch chování, dokonce může napodobovat některé kortikální nebo subkortikální syndromy poruch chování. Například dysexekutivní syndrom se popisuje jako běžný příznak traumatického poranění talamu (Benedict et al., 2004).

Corpus callosum

Corpus callosum (CC) bývá u RS postiženo velmi často. Gean-Martón (Gean-Martón et al., 2001) zkoumal, zda by detekce postižení CC mohla zvýšit specifitu MRI vyšetření v odlišení RS od ji-

ných onemocnění s hyperintenzitami bílé hmoty (Periventricular White Matter Diseases, PWD). Soubor tvořilo 42 pacientů s RS a 127 kontrol (pacientů s PWD). Zjistil, že 93 % RS pacientů mělo splyvavé a/nebo ložiskové postižení CC, patrně zejména v MRI sekvenci protonové denzity (PD) oproti pouze 2,4 % pacientů z kontrolní skupiny. Postižení CC je u RS přítomno již v počátečních stadiích nemoci při malém fyzickém postižení a typicky progreduje v čase. Pelletier (Pelletier et al., 2001), prokázal korelaci progresu atrofie CC na MRI vyšetření a interhemisferické dysfunkce v neuropsychologickém testování v 5letém sledování. Martola (Martola et al., 2007) provedl longitudinální sledování atrofie CC u RS pacientů po dobu 9 let. Používal měření arey CC (CCA) na středním sagitálním skenu a zjistil signifikantní pokles CCA po celou dobu 9 let a korelaci poklesu CCA a fyzického postižení. Průměrný roční pokles CCA byl 9,25 mm² (1,8 %).

Mesaros (Mesaros et al., 2008) zjišťoval vztah kognitivních funkcí k rozsahu postižení CC a u pacientů s benigní RS, u nichž byla minimální disabilita. Z 54 pacientů s benigní RS mělo kognitivní deficit 9 (17 %). Zjistil, že existuje pozitivní korelace jak fokálních lézí v CC, tak atrofie CC s kognitivními funkcemi u těchto pacientů. Ranjeva (Ranjeva et al., 2005) zjistila, že horší výsledek v PASAT testu byl spojen s MTR abnormalitami splenium corporis callosi. Velké množství dalších prací korelaci postižení CC a CD potvrzuje.

Dopad kognitivní dysfunkce

Pacienti s RS, kteří mají kognitivní postižení, mají více problémů v zaměstnání. CD je u RS pacientů častější důvod ztráty zaměstnání než fyzické postižení (například chůze o 1 holi nemusí být důvodem ztráty pracovní schopnosti, ale postižení kognitivního výkonu ano). Pacienti se střední nebo těžkou formou CD, mohou mít potíže s aktivitami denního života a mohou potřebovat osobní asistenci, dále mají problémy ve společnosti a CD mívá u nich dopad na okolí, na rodinné vztahy. Dále jde o dopad CD na řízení motorových vozidel. Navíc pacient si mnohdy není vědom, že by nebyl schopen bezpečně řídit vozidlo. CD může dále ovlivnit adherenci (adherence = dlouhodobá compliance) k medikaci a jiným terapeutickým režimům (včetně např. RHB) a nebo ovlivnění nácviku techniky aplikace injekcí – u léčby interferonem beta či glatiramerem acetátem.

Ovlivnění kognitivní dysfunkce

Přes velký výskyt CD a přes její jednoznačný negativní dopad na kvalitu života pacientů s RS, je jen málo známo o možných účinných opat-

řeních ať už léčebných nebo preventivních, jak CD zabránit nebo jak ji zmírnit.

Léky ovlivňující onemocnění

Léky ovlivňující onemocnění (Disease Modifying Drugs, DMD) mají prokázaný efekt na zpomalení onemocnění – redukuje zánět, postižení tkáně, počet relapsů a celkovou progresi nemoci. Vzhledem k úzké korelaci MRI a CD a vzhledem k jasnému benefitu DMD na MRI parametry se nabízí, že by tyto léky mohly mít vliv i na zpomalení progresu CD. Prokázat to v klinických studiích je ale poměrně obtížné. Například již citovaná pivotalní studie s GA (fáze III, randomizovaná, multicentrická, dvojité-slepá, placebem kontrolovaná u 251 pacientů s RR RS prokázala, že pacienti ve skupině léčené GA měli o 29% nižší počet relapsů během 2 let léčby a měli menší horšení fyzického stavu měřeno v Kurtzkeho škále (Expanded Disability Status Scale, EDSS). Rozšíření studie na dalších 10 let prokázalo pokračování v poklesu relaps rate a stabilní neurologický status. Souběžná MRI pod studie prokázala menší nárůst mozkové patologie ve skupině léčené GA oproti placebové skupině. Nicméně vyšetření kognice v této studii neukázalo jasný benefit. Během prvních 2 let bylo sice zaznamenáno zlepšení kognitivních funkcí, ale jak v GA, tak i v placebové větvi (Schwid SR et al., 2007).

Pliskin (Pliskin et al., 1996) zkoumal 30 pacientů (z 372 pacientů registrační studie III. fáze s INFbeta 1-b) v rámci kognitivní podstudie a prokázal efekt zejména ve Wechslerově paměťovém testu – oddáleném vizuálním vybavení u pacientů léčených vyšší dávkou INF beta 1-b (1,6 mil MJ) oproti nižší dávce (8 mil MJ) a placebo. V novější práci Barak (2002) ukázal signifikantní zlepšení 23 pacientů léčených 1 rok INF beta 1-b v testech celkové pozornosti, koncentrace a vizuální paměti ve srovnání s 23 neléčenými pacienty.

Fischer (Fischer et al., 2000) publikoval výsledky substudie zkoumající efekt INF beta 1-a na kognitivní funkce (část velké registrační studie III.fáze s INF beta 1-a). Pacienti léčení INF beta měli signifikantně lepší výsledky kognitivních testů (testy byly prováděny každých 26 týdnů po dobu 2 let). Například v PASAT testu mělo jen 19,5 % pacientů léčených INF beta zhoršení na konci studie ve srovnání s 36,6 % na placebo (46,7 % redukce rizika kognitivní deteriorace).

Kognitiva

Nebyly dosud provedeny velké studie zkoumající efektivitu moderních léků, které se používají v léčbě demencí (inhibitory acetylcholinesterázy – donepezil, rivastigmin), nebo NMDA

inhibitory (memantin). V literatuře existuje několik prací zkoumající efekt těchto léků, ale jedná se vesměs jen o malé studie (viz níže), které jsou navíc často s rozporupnými výsledky.

Krupp (Krupp et al., 2004) publikoval studii (single-center, dvojité slepá, placebem kontrolovaná) na souboru 69 pacientů s RS, kteří měli kognitivní deficit. Byli randomizováni k léčbě buď donepezilem (Aricept) v dávce 10 mg denně nebo k podávání placebo po dobu 24 týdnů. Primárním cílem studie byla změna v testech verbální paměti, sekundárním pak bylo testování dalších kognitivních funkcí. Celkem 65 % ve skupině pacientů léčených donepezilem mělo signifikantní zlepšení testu verbálního učení a paměti ve srovnání s 50 % v placebové skupině. Ostatní kognitivní funkce neovlivnil. Donepezil byl relativně dobře tolerován s výjimkou abnormálních/neobvyklých snů, které se vyskytly u 34,3 % pacientů (oproti 8,8 % v placebové větvi). Kritici ale této studii vytýkají, že zlepšení – i když staticky signifikantní – nebylo nijak přesvědčivé (zlepšení vybavení – v průměru o 4 slova, což znamená jen 10% zlepšení od stavu před léčbou), ostatní kognitivní funkce ovlivněny nebyly, stejně jako celkové kognitivní skóre, soubor pacientů byl malý, studie nebyla multicentrická a výsledky této studie vypovídají jen o úzce selektované skupině pacientů, které nelze vztáhnout na běžnou, reálnou populaci pacientů (např. vyřazení byli pacienti s těžším fyzickým postižením, depresí, Mini Mental testem < 26).

Shaygannejad (Shaygannejad et al., 2005) zkoušel efekt rivastigminu (Exelon) ve studii (single-center, dvojité slepá, placebem kontrolovaná), kde soubor tvořilo 60 pacientů s RS a kognitivní dysfunkcí. Byli randomizováni k 12týdenní léčbě buď rivastigminem (1,5 mg/den se zvýšením v průběhu 4 týdnů na dávku 3 mg dvakrát denně), nebo placebem. Byl použit Wechsler Memory Scale (WMS) pro testování paměti, pacienti byli vyšetřeni před zahájením léčby a po 12 týdnech terapie. Nebyl shledán signifikantní rozdíl v rivastigminové a placebové skupině ve WMS skóre.

Villoslada (Villoslada et al., 2008) publikoval výsledky studie, která byla původně naplánovaná na 1 rok se souborem 60 pacientů (single-center, randomizovaná, dvojité slepá, placebem kontrolovaná) a která testovala efekt memantinu na CD u pacientů s RS. Primárním cílem bylo zlepšení verbální paměti a sekundárním byla bezpečnost a zlepšení v dalších kognitivních funkcích a kvalitě života. Zařazeno bylo ale jen 19 pacientů, a studie byla předčasně ukončena poté, co 9 pacientů pozorovalo zhoršení neurologických symptomů, které měly dopad na kvalitu života. Sedm z těchto

devíti pacientů v memantinové větvi mělo zamlžené vidění, zvýšenou únavnost, těžkou bolest hlavy, zhoršenou svalovou sílu a zhoršení chůze. Jenom dva pacienti v placebové větvi udávali zhoršení neurologických příznaků (v obou případech způsobené změnou souběžné DMD terapie). Po ukončení terapie se obtíže těchto pacientů během několika málo dní upravily. Závěr této studie byl velmi negativní, přiznával memantinu schopnost vyvolat přechodné zhoršení RS příznaků.

Dosud nejnovější práci zkoumající efekt memantinu na CD u RS pacientů prezentoval Lovera (Lovera et al., 2009). Šlo o multicentrickou (5 center z USA), placebem kontrolovanou, dvojité slepou studii. Randomizováno bylo 126 pacientů buď k léčbě memantinem 10 mg dvakrát denně po dobu 3 měsíců (58 pacientů) nebo k podávání placebo (68 pacientů). K měření kognitivních funkcí byl použit PASAT a California Verbal Learning test-II. Ani v této studii nebyla prokázána efektivita memantinu na ovlivnění CD u pacientů s RS.

Kognitivní trénink

Kognitivní trénink je další postup, který by mohl vést ke zlepšení CD u pacientů s roztroušenou sklerózou. Řada prací (Brenk et al., 2008; Hildebrandt et al., 2007) dokazuje příznivý efekt tohoto postupu na CF, především na paměť. O'Brien (O'Brien et al., 2008) provedla podrobnou analýzu 16 studií, které se zabývaly kognitivním tréninkem u RS pacientů s nejednoznačným závěrem co se týče efektivity tohoto terapeutického přístupu, uzavírá, že kognitivní trénink je zatím ve stadiu vývoje a zkoušení a je nutný další, především metodologický výzkum na tomto poli.

Shrnutí

- Kognitivní deficit se vyskytuje u více než poloviny pacientů, ačkoliv bývá většinou takového stupně, že neovlivní aktivity denního života. Demence je velmi vzácná.
- Z kognitivních funkcí bývá nejčastěji postiženo: učení/paměť, rychlost zpracování informací, pracovní paměť, kognitivní flexibilita a exekutivní funkce.
- Kognitivní dysfunkce se vyskytuje časné v průběhu nemoci, ale není fatální.
- Kognitivní dysfunkce pozitivně koreluje s rozsahem atrofie, méně s rozsahem T2 lézí.
- V současnosti není žádná prokazatelně účinná medikamentózní terapie.
- DMD terapie by mohla mít – zpomalením nárůstu MRI zobrazitelné patologie – pozitivní efekt na progresi CD, ale jednoznačný průkaz chybí.

Literatura

1. Amato MP, Ponziani G, Siracusa G, Sorbi S. Cognitive dysfunction in early-onset multiple sclerosis: a reappraisal after 10 years. *Arch Neurol* 2001; 58: 1602–1606.
2. Amato MP, Portaccio E, Zipoli V. Are the protective treatments for cognitive decline in MS? *Journal of the Neurological Sciences*. 2006; 245: 183–186.
3. Barak Y, Achiron A. Effect of interferon-beta-1b on cognitive functions in multiple sclerosis. *Eur Neurol* 2002; 47: 11–14.
4. Benedict RHB, Carone DA, Bakshi R. Correlating brain atrophy with cognitive dysfunction, mood disturbances and personality disorder in multiple sclerosis. *J Neuroimaging* 2004; 14: 365–455.
5. Bermel RA, Puli SR, Rudick RA, Weinstock-Guttman B, Fisher E, Munschauer FE, Bakshi R. Prediction of longitudinal brain atrophy in multiple sclerosis by gray matter magnetic resonance imaging T2 hypointensity. *Arch Neurol*, 2005; 62: 1371–1376.
6. Brenk A, Laun K, Haase CG. Short-term cognitive training improves mental efficiency and mood in patients with multiple sclerosis. *Eur Neurol*. 2008; 60(6): 304–309. Epub 2008 Sep 27.
7. Fischer JS, Priore RL, Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, Herndon RM, Richert JR, Salazar AM, Goodkin DE, Granger CV, Simon JH, Grafman JH, Lezak MD, O'Reilly Hovey KM, Perkins KK, Barilla-Clark D, Schacter M, Shucard DW, Davidson AL, Wende KE, Bourdette DN, Kooijmans-Coutinho MF. Neuropsychological effects of interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Collaborative Research Group. Ann Neurol* 2000; 48: 885–892.
8. Fulton JC, Grossman RI, Udupa J, Mannon LJ, Grossman M, Wei L, Polansky M, Kolson DL. MR lesion load and cognitive function in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 1999; 20: 1951–1955.
9. Gean-Marton AD, Vezina LG, Marton KI, Stimac GK, Peyster RG, Traveras JM, Davis KR. Abnormal corpus callosum: a sensitive and specific indicator of multiple sclerosis. *Radiology* 2001; 180: 215–221.
10. Hildebrandt H, Lanz M, Hahn HK, Hoffmann E, Schwarze B, Schwendemann G, Kraus JA. Cognitive training in MS: effects and relation to brain atrophy. *Restor Neurol Neurosci*. 2007; 25(1): 33–43.
11. Hoffmann S, Tittgemeyer M, von Cramon DY. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol*, 2007; 20: 275–280.
12. Hohol MJ, Guttmann CR, Orav J, Mackin GA, Kikinis R, Khoury SJ, Jolesz FA, Weiner HL. Serial neuropsychological assessment and magnetic resonance imaging analysis in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1997; 54: 1018–1025.
13. Houtches MK, Benedict RHB, Killiany R, Sharma J, Jaisani Z, Singh B, Weinstock-Guttman B, Guttmann CRG, Bakshi R. Thalamic atrophy and cognition in multiple sclerosis. *Neurology* 2007; 69: 1213–1223.
14. Krupp LB, Christodoulou C, Melville P, Scherl WF, MacAllister WS, Elkins LE. Donepezil improved memory in multiple sclerosis in a randomized clinical trial. *Neurology* 2004; 63: 1579–1785.
15. Kutzelnig A, Lassmann H. Cortical demyelination in multiple sclerosis: a substrate for cognitive deficit? *J Neurol Sci* 2006; 245: 123–126.
16. Lovera JF, Frohman E, Brown T, Bandari D, Whitham R, Wild K, Bourdette D. Randomized double-blind placebo controlled trial of memantine 10mg twice a day for three months as a treatment for cognitive impairment in multiple sclerosis. *Neurology* 72, 2009; March 17(Suppl4): 112–113.
17. Martola J, Stawiarz L, Fredrikson S, Hillert J, Bergström J, Flodmark O, Kristoffersen Wiberg M. Progression of non-age-related callosal brain atrophy in multiple sclerosis: a 9-year longitudinal MRI study representing four decades of disease development. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78: 375–380.
18. Mesaros S, Rocca MA, Riccitelli G, Pagani E, Rovaris M, Caputo D, Dhezzi A, Capra R, Bertolotto A, Comi G, Filippi M. Corpus callosum damage and cognitive dysfunction in benign MS. *Hum Brain Mapp*. 2008 Dec 9; (Epub).
19. O'Brien AR, Chiaravalloti N, Goverover Y, DeLuca J. Evidenced-Based Cognitive Rehabilitation for Persons With Multiple Sclerosis: A Review of the Literature. *PhD Arch Phys Med Rehabil Vol* 89, April 2008.
20. Pelletier J, Suchet L, Witjas T, Habib M, Guttmann CR, Salamon G, Lyon-Caen O, Chérif AA. A longitudinal study of callosal atrophy and interhemispheric dysfunction in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2001; 58: 105–111.
21. Piras MR, Magnano I, Canu ED, Paulus KS, Satta WM, Soddu A, Conti M, Achene A, Solinas G, Aiello I. Longitudinal study of cognitive dysfunction in multiple sclerosis: neuropsychological, neuroradiological, and neurophysiological findings. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003 Jul; 74(7): 878–885.
22. Pliskin NH, Hamer DP, Goldstein DS, Towle VL, Reder AT, Noronha A, Arnason BG. Improved delayed visual reproduction test performance in multiple sclerosis patients receiving interferon beta-1b. *Neurology* 1996 Dec; 47(6): 1463–1468.
23. Rao SM, Glatt S, Hammeke TA. Chronic progressive multiple sclerosis: relationship between cerebral ventricular size and neuropsychological impairment. *Arch Neurol* 1985; 42: 678–682.
24. Rao SM, Leo GJ, Haughton VM, Aubin-Faubert PS, Bernardin L. Correlation of magnetic resonance imaging with neuropsychological testing in multiple sclerosis. *Neurology* 1989; 39: 161–166.
25. Rao SM, Leo GJ, Bernardin L. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis: frequency, patterns and prediction. *Neurology* 1991; 41: 685–691.
26. Ranjeva JP, Audoin B, Au Duong MV, Confort-Gouny S, Malikova I, Viout P, Soulier E, Pelletier J, Cozzone PJ. Structural and functional surrogates of cognitive impairment at the very early stage of multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 2006; 245: 161–167.
27. Rocca MA, Filippi M. Toward a better understanding of cerebral plasticity in multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 2006 May 15; 244: 1–2.
28. Schvid SR, Goodman AD, Weinstein A, McDermott MP, Johnson KP. Cognitive function in relapsing multiple sclerosis: minimal changes in a 10-year clinical trial. *Journal of the Neurological Sciences* 2005; 255: 57–63.
29. Shaygannejad V, Janghorbani M, Ashtari F, Zanjani HA, Zakizade N. Effects of rivastigmine on memory and cognition in multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci*. 2008 Sep; 35(4): 476–81.
30. Sperling RA, Guttmann CR, Hohol MJ, Warfield SK, Jakab M, Parente M, Diamond EL, Daffner KR, Olek MJ, Orav EJ, Kikinis R, Jolesz FA, Weiner HL. Regional magnetic resonance imaging lesion burden and cognitive function in multiple sclerosis: a longitudinal study. *Arch Neurol* 2001 Jan; 58(1): 115–121.
31. Villoslada P, Arrondo G, Sepulcre J, Alegre M, Artieda J. Memantine induces reversible neurologic impairment in patients with MS. *Neurology* 2008 Dec 17. (Epub).
32. Zivadinov R, Sepcic J, Nasuelli D, De Masi R, Bragadin LM, Tommasi MA, Zambito-Marsala S, Moretti R, Bratina A, Ukmar M, Pozzi-Mucelli RS, Grop A, Cazzato G, Zorzon M. A longitudinal study of brain atrophy and cognitive disturbances in the early phase of relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001 Jun; 70(6): 773–780.

MUDr. Michal Dufek

1. neurologická klinika, FN u sv. Anny
Pekařská 53, 656 Brno
michal.dufek@fnusa.cz