

Kognice a roztroušená skleróza

MUDr. Eva Hynčicová, MUDr. Eva Meluzínová, doc. MUDr. Jan Laczó, Ph.D.

Neurologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

Roztroušená skleróza (RS) je chronické onemocnění centrálního nervového systému projevující se především motorickým a senzitivním postižením, nicméně velmi časté je i postižení kognitivních funkcí. Je přítomno až u 70 % pacientů s RS, a to dokonce již ve stadiu klinicky izolovaného syndromu (CIS). Jelikož kognitivní postižení velmi úzce souvisí s kvalitou života pacientů, je na místě se této problematice věnovat i v běžné klinické praxi. Cílem tohoto přehledného článku je shrnout nejnovější poznatky týkající se problematiky kognitivního deficitu a neuropsychiatrických příznaků u pacientů s RS a popsat možné přístupy k nim.

Klíčová slova: roztroušená skleróza, kognitivní deficit, neuropsychologické testy, Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis, Minimal Assessment of Cognitive Function in Multiple Sclerosis, kvalita života.

Kognice and multiple sclerosis

Multiple sclerosis (MS) is a chronic disease of the central nervous system leading primarily to motor and sensitive disability. Cognitive deficit is present in almost 70 % of patients with MS and is detectable even at the earliest stage of MS – in patients with clinically isolated syndrome (CIS). Because cognitive deficit has an important impact on a patients' quality of life, it is important to focus on their potential cognitive deficit in routine clinical practice. The aim of this review is to summarize new findings about cognitive deficit and neuropsychiatric symptoms in patients with MS and to describe how to manage cognitive deficit in patients with MS.

Key words: multiple sclerosis, cognitive deficit, neuropsychological tests, Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis, Minimal Assessment of Cognitive Function in Multiple Sclerosis, quality of life.

Úvod

Roztroušená skleróza (RS) je chronické onemocnění centrálního nervového systému s prevalencí 160/100 000 a incidencí 11/100 000 v Česku (Vachová, 2012), kdy kombinací autoimunitně navozeného zánětu a neurodegenerativního procesu dochází k destrukci myelinu a zániku axonů. K příznakům RS patří nejen postižení zrakových, senzitivních či motorických funkcí, ale také obtíže s rovnováhou či sfinkterové dysfunkce (Havrdová et al., 2013). Kognitivnímu postižení dříve nebyla věnována velká pozornost, ačkoliv se ukazuje, že jeho prevalence se u pacientů s RS pohybuje mezi 43 % až 70 % (Chiaravalloti et al., 2008). Kognitivní funkce jsou nejvyšší mozkové funkce, které nám umožňují komunikovat s okolním světem, reagovat na různé podněty a přizpůsobovat se vnějším

podmínkám. Mezi kognitivní funkce řadíme paměť, pozornost, řeč, učení, zrakově prostorové funkce, dále také schopnost řešit problémy či plánovat. Kognitivní postižení bylo prokázáno u všech forem RS včetně pacientů s klinicky izolovaným syndromem. Cílem tohoto článku je shrnout současné poznatky o kognitivním postižení a o neuropsychiatrických komorbidity u pacientů s RS a popsat možnosti terapie kognitivního deficitu.

Kognitivní postižení

U pacientů s RS jsou v různé míře postiženy všechny kognitivní funkce. Nejvíce postiženou doménou je rychlost zpracování informací, která úzce souvisí s pracovní pamětí a pozorností. Deficit v této doméně byl popsán až u 50 % pacientů, a to již v časných fázích onemocnění (Benedict

et al., 2006). Další velmi často postiženou funkcí je paměť, jejíž deficit je přítomný u 40–65 % pacientů (Rao et al., 2003), konkrétně se jedná o postižení dlouhodobé epizodické paměti, zatímco sémantická a implicitní paměť jsou obvykle ušetřeny (Amato, Zipoli et Portaccio, 2008). Poškození v oblasti exekutivních funkcí (Rao et al., 2003), které nám umožňují plánovat, rozhodovat se a řešit problémy, je méně časté, stejně jako deficit v oblasti zrakově prostorových a řečových funkcí (Vleugels et al., 2000; Feuille et al., 2007).

Testové baterie pro hodnocení kognitivních funkcí

Především v časných fázích onemocnění si pacienti nemusí uvědomovat postižení kognitivních funkcí, bylo proto vytvořeno několik



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Eva Hynčicová, eva.hyncicova@gmail.com

Neurologická klinika 2. LF UK a FN Motol, V Úvalu 84, 150 06 Praha 5

Cit. zkr: Neurol. praxi 2017; 18(6): 394–398

Článek přijat redakcí: 26. 2. 2017

Článek přijat k publikaci: 15. 5. 2017

Tab. 1. *Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests (BRB-N)*

Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT)	Pozornost, rychlost zpracování informací
Symbol Digit Modalities Test (SDMT)	Pozornost, rychlost zpracování informací
10/36 spatial recall	Vizuoprostorové schopnosti
Word List Generation Test (WLG)	Verbální fluence
Selective Reminding Test (SRT)	Verbální učení a paměť

Tab. 2. *Minimal Assessment of Cognitive Function in Multiple Sclerosis (MACFIMS)*

Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT)	Pozornost, rychlost zpracování informací
Symbol Digit Modalities Test (SDMT)	Pozornost, rychlost zpracování informací
California Verbal Learning Test II (CVLT-II)	Verbální učení
Brief Visuospatial Memory Test-Revised (BVM-T-R)	Prostorové učení
California Sorting Test (CST)	Koncepтуální uvažování
Judgment of Line Orientation Test (JLO)	Vizuoprostorové schopnosti
Controlled Oral Word Association Test (COWAT)	Verbální fluence

Tab. 3. *Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS)*

SDMT	Pozornost, rychlost zpracování informací
CVLT-II (bez oddáleného vybavení a rekognice)	Verbální učení
BVMT-R (bez oddáleného vybavení a rekognice)	Prostorové učení

testovacích baterií pro detekci případného kognitivního deficitu. První používanou baterií byla Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests (BRB-N) obsahující pět neuropsychologických testů (tabulka 1). Následně byly sestaveny další testové baterie, a to Minimal Assessment of Cognitive Function in Multiple Sclerosis (MACFIMS) a Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS). Tyto baterie obsahují testy, které jsou pro detekci kognitivního postižení více senzitivní. MACFIMS se skládá ze sedmi testů, které jsou zaměřeny na vyšetření všech kognitivních domén (tabulka 2). Její administrace přísluší neuropsychologovi a vyšetření trvá přibližně 90 minut. BICAMS je zkrácenou verzí MACFIMS, která zahrnuje celkem tři testy (tabulka 3). Provedení trvá přibližně 15 minut, může ho zadávat i vyškolený personál, a je proto vhodná pro rutinní praxi. Obě baterie jsou validizovány k použití v českém jazyce (Dusankova et al., 2012). Zdá se, že vhodným screeningovým testem pro detekci kognitivního postižení může být při omezených časových a personálních možnostech Symbol Digit Modalities Test (SDMT), který je vysoce senzitivní, specifický a jeho administrace je velmi krátká (Parmenter et al., 2007).

Strukturální koreláty

Četné studie se zabývaly vztahem mezi kognitivním deficitem a jeho strukturálními koreláty na magnetické rezonanci (MR) mozku. I přesto, že některé práce vztah mezi demyelinizačními lézemi jednotlivých laloků a kognitivním deficitem nalezly, je asociace mezi objemem lézí

a postižením kognitivních funkcí stále nejednoznačná (Lazeron et al., 2005; Calabrese et al., 2009). Významnější je vztah mezi atrofií šedé hmoty a kognitivním postižením. Byl popsán vztah mezi kortikální atrofií, a to především ve frontálních a temporálních lalocích, a rychlostí zpracování informací a paměti (Tekok-Kilic et al., 2007; Nocentini et al., 2014). V oblasti subkortikálních struktur je nejvýrazněji vyjádřená atrofie thalamu a s tím související zvětšení širší třetí komory, které mají úzký vztah k rychlosti zpracování informací (Tekok-Kilic et al., 2007; Preziosa et al., 2016). Dle provedených prací ale existuje diskrepance mezi mírou kognitivního postižení, rozsahem lézí a atrofie na MR. Hlavními důvody jsou nervová plasticita, kognitivní rezerva, dále rozsah a zapojení kortiko-subkortikálních spoju a také věk, pohlaví a vzdělání pacientů.

Neuropsychiatrické příznaky

Mezi velmi časté neuropsychiatrické příznaky u pacientů s RS patří deprese a úzkost. Deprese má celoživotní riziko 50,3 %, kdy přes 75 % pacientů s RS má v průběhu svého života zkušenost nejméně s jednou depresivní epizodou a riziko sebevraždy je u pacientů s RS až sedmkrát vyšší než u zdravé populace (Sadovnick et al.,). Se vznikem a závažností deprese může souviset i farmakologická léčba, konkrétně interferon beta a kortikoterapie. Úzkost je dalším příznakem, který je u pacientů s RS často přítomen, a to až u 34 % z nich (Smith et Young, 2000). Deprese i úzkost výrazně ovlivňují kvalitu života a souvisejí i s postižením kognitivních funkcí, především paměti a pozornosti. Pro skrínigové

vyšetření je vhodné použít dotazníky cílené na depresi a úzkost (Beck Depression Inventory, Beck Anxiety Inventory). Z medikamentů nejčastěji nasazujeme selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI). Z dalších neuropsychiatrických příznaků může být u pacientů s RS přítomná bipolární afektivní porucha a psychóza, jejichž výskyt je zhruba dvakrát častější než u zdravé populace (Patten, Svenson et Metz, 2005; Minden et Schiffer, 1990). Udává se možnost souvislosti mezi vznikem bipolární poruchy a užíváním kortikoidů (Minden et Schiffer, 1990). Pseudobulbární afekt je přítomný spíše v pozdních stadiích progresivních forem onemocnění a to až u 10 % pacientů (Feinstein et al., 1997). Jedná se o syndrom nekontrolovaných projevů štěstí či smutku, který se projevuje bez jakéhokoli zřejmého podnětu a jeho projevy jsou typické svou inkongruencí. Pro terapii je registrovaný dextrometorfan, dále jsou k dispozici amitrytilin nebo SSRI. Časté jsou u pacientů s RS také změny osobnosti a emoční lability, výrazným projevem je euforie, typická spíše pro pozdní stadia onemocnění. Pacienti s těmito příznaky mají většinou vysoké skóre Expanded Disability Status Scale (EDSS), výrazný kognitivní deficit a poměrně rozsáhlý nález na MR, často ve frontálních lalocích (Rabins, 1990). Specifická terapie zatím není k dispozici.

Únava

Únava je jednou z nejčastěji udávaných subjektivních obtíží pacientů s RS, vyskytuje se až u 50 % pacientů a výrazně ovlivňuje kvalitu života (Télez et al., 2006). Zdá se, že únava příliš nesouvisí s délkou onemocnění, ale spíše s depresí, stupněm invalidity a také s uvolňováním prozánětlivých cytokinů. Vliv únavy na kognitivní funkce je nejednoznačný, ovšem některé práce prokázaly vztah mezi únavou, pozorností a rychlostí zpracování informací (Diamond et al., 2008). Pro zhodnocení únavy je vhodné použít cílené dotazníky (Fatigue Severity Scale, Modified Fatigue Impact Scale). Byl prokázán pozitivní efekt ginkgo biloba na únavu u pacientů s RS (Johnson et al., 2006).

Kvalita života

Kvalita života je u pacientů s RS ve srovnání s běžnou populací snížena, což souvisí s kognitivním postižením, neuropsychiatrickými komorbiditami a také se stupněm invalidity. Pacienti

s RS jsou ohroženější ztrátou zaměstnání, častěji se rozvádějí, s ohledem na míru postižení se u nich mění i volnočasové aktivity (O'Carroll et al., 2012). Po stanovení diagnózy nezdědka dochází ke zhoršení socioekonomické situace pacientů.

Léčba poruchy kognitivních funkcí u RS

Stran symptomatické léčby kognitivních poruch je k dispozici omezené množství dat; výsledky jsou většinou negativní. Pro zlepšení kognitivních funkcí nebyl dokázán efekt donepezilu, memantinu ani ginkgo biloba (Johnson et al., 2006; O'Carroll et al., 2012; Peyro et al., 2016). Ze specifické léčby cílené na pacienty s RS byl prokázán efekt interferonu beta a fingolimodu na kognitivní funkce, u ostatních preparátů vliv prokázán nebyl nebo nebyl zkoumán (Kappos et al., 2016; Amato et al., 2013).

Kognitivní rehabilitace

Vzhledem k velmi omezeným možnostem farmakologického ovlivnění kognitivních poruch je nutná prevence rozvoje kognitivního deficitu. Pro kognitivní rehabilitaci a trénink existují cílené počítačové programy. První z nich je dostupný na internetových stránkách www.rskompas.cz, kde jsou k dispozici úlohy se zaměřením na pozornost a koncentraci, paměť, prostorové a deduktivní myšlení. Další internetovou stránkou je www.brainjogging.cz, kde nalezneme úlohy různého

stupně náročnosti se zaměřením na paměť, pozornost, prostorovou představivost, uvažování a jazyk. Výhodou počítačových programů je to, že si u nich každý pacient sám nastaví stupeň obtížnosti a věnuje se tréninku ve chvílích volna. Cílem kognitivního tréninku je buď obnovení kognitivních funkcí, náhrada již přítomného kognitivního deficitu, nebo prevence vzniku kognitivního deficitu. Díky tréninku dochází prostřednictvím neuroplasticity a reorganizace neuronální sítě ke zlepšení kognitivních funkcí, především paměti a pozornosti (Penner et al., 2006). Cílem kognitivní rehabilitace je tvorba vysoké kognitivní rezervy, která také souvisí se vzděláním, inteligencí, premorbidním stavem a volnočasovými aktivitami a je do velké míry schopna nahradit ztracené nebo již poškozené kognitivní funkce (Sandhoff, Schwartz et DeLuca, 2016). Vzhledem k omezenému množství provedených studií je k potvrzení efektu kognitivní rehabilitace zapotřebí více prací s většími počty pacientů.

Kognitivní relaps – kazuistika

Kognitivní relaps je vzácným příznakem v rámci RS. V našem MS centru se jednalo o pacienta-muže ve věku 28 let, EDSS 2,0. Byl ve fázi RR-RS, na terapii fingolimodem. Nikdy předtím nebyl neuropsychologicky testován. Pacient dorazil akutně pro několik dnů trvající poruchu koncentrace a krátkodobé paměti, byl bez dalších neurologických obtíží. Tentýž den podstoupil testování velmi podrobnou neuropsychologic-

kou baterií, která pokrývala všechny kognitivní domény. Součástí této baterie byly testy obsažené v MACFIMS a další testy zaměřující se na pozornost a pracovní paměť. Kognitivní postižení bylo prokázáno ve všech testovaných doménách, nejvíce pak bylo vyjádřeno ve verbální, neverbální paměti, verbální fluenci a pozornosti. Pacient byl přeléčen, celkem byly podány 3 g Solumedrolu. Již po přeléčení pulzem kortikoidů udával subjektivně výrazné zlepšení jak pozornosti, tak paměti. Při retestování, které proběhlo za týden po přeléčení, došlo ke zlepšení výkonu ve verbální paměti.

Shrnutí

Kognitivní postižení je u pacientů s RS velmi časté, a to již v časně fázi onemocnění. V různé míře mohou být postiženy všechny kognitivní domény. Kognitivní deficit souvisí především s atrofií šedé hmoty jak kortikální, tak subkortikální. K objektivizaci kognitivního postižení slouží baterie neuropsychologických testů pro pacienty s RS, a to buď MACFIMS, kdy administrace trvá asi 90 minut, nebo BICAMS, kdy délka vyšetření nepřesahuje 15 minut; jedná se proto o baterii vhodnou pro rutinní praxi. Častými příznaky jsou neuropsychiatrické obtíže, dominují deprese a úzkost, které úzce souvisejí s únavou a kvalitou života. K prevenci a terapii kognitivního postižení slouží počítačové kognitivní tréninky, specifická farmakologická léčba zatím není k dispozici.

Zpracování tohoto článku bylo podpořeno grantem: GAUK číslo 546317.

LITERATURA

1. Amato MP, Langdon D, Montalban X, Benedict RH, DeLuca J, Krupp LB, Thompson AJ, Comi G. Treatment of cognitive impairment in multiple sclerosis: position paper. *J Neurol*. 2013; 260(6): 1452–1468.
2. Amato MP, Zipoli V, Portaccio E. Cognitive changes in multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother*. 2008; 8(10): 1585–1596.
3. Benedict RH, Cookfair D, Gavett R, Gunther M, Munschauer F, Garg N, Weinstock-Guttman B. Validity of the minimal assessment of cognitive function in multiple sclerosis (MACFIMS). *J Int Neuropsychol Soc*. 2006; 12(4): 549–558.
4. Calabrese M, Agosta F, Rinaldi F, Mattisi I, Grossi P, Favaretto A, Atzori M, Bernardi V, Barachino L, Rinaldi L, Perini P, Gallo P, Filippi M. Cortical lesions and atrophy associated with cognitive impairment in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2009; 66(9): 1144–1150.
5. Diamond BJ, Johnson SK, Kaufman M, Graves L. Relationships between information processing, depression, fatigue and cognition in multiple sclerosis. *Arch Clin Neuropsychol*. 2008; 23: 189–199.
6. Dusankova JB, Kalincik T, Havrdova E, Benedict RH. Cross cultural validation of the Minimal Assessment of Cognitive Function in Multiple Sclerosis (MACFIMS) and the Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS). *Clin Neuropsychol*. 2012; 26(7): 1186–1200.

7. Feinstein A, Feinstein KJ, Gray T, O'Connor P. The prevalence and neurobehavioral correlates of pathological laughing and crying in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1997; 54: 1116–1121.
8. Feillet L, Reuter F, Audoin B, Malikova I, Barrau K, Cherif AA, Pelletier J. Early cognitive impairment in patients with clinically isolated syndrome suggestive of multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2007; 13(1): 124–127.
9. Havrdová E a kolektiv. Roztroušená skleróza. Praha 2013: 117–142.
10. Chiaravallotti ND, DeLuca J. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2008; 7(12): 1139–1151.
11. Johnson SK, Diamond BJ, Rausch S, Kaufman M, Shiflett SC, Graves L. The effect of Ginkgo biloba on functional measures in multiple sclerosis: a pilot randomized controlled trial. *Explore (NY)*. 2006; 2(1): 19–24.
12. Kappos L, Radue EW, Chin P, Ritter S, Tomic D, Lublin F. Onset of clinical and MRI efficacy occurs early after fingolimod treatment initiation in relapsing multiple sclerosis. *J Neurol*. 2016; 263(2): 354–60.
13. Lazeron RH, Boringa JB, Schouten M, Uitendaa BM, Bergers E, Lindeboom J, Eikelenboom MI, Scheltens PH, Barkhof F, Polman CH. Brain atrophy and lesion load as explaining parameters for cognitive impairment in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2005; 11(5): 524–531.
14. Minden SL, Schiffer RB. Affective disorders in multiple sc-

lerosis: Review and recommendations for clinical research. *Arch Neurol* 1990; 47: 98–104.

15. Nocentini U, Bozzali M, Spano B, Cercignani M, Serra L, Basile B, Mannu R, Caltagirone C, De Luca J. Exploration of the relationships between regional grey matter atrophy and cognition in multiple sclerosis. *Brain Imaging Behav* 2014; 8(3): 378–386.
16. O'Carroll CB, Woodruff BK, Locke DE, Hoffman-Snyder CR, Wellik KE, Thaera GM, Demaerschalk BM, Wingerchuk DM. Is donepezil effective for multiple sclerosis-related cognitive dysfunction? A critically appraised topic. *Neurologist*. 2012; 18(1): 51–54.
17. Parmenter BA, Weinstock-Guttman B, Garg N, Munschauer F, Benedict RH. Screening for cognitive impairment in multiple sclerosis using the Symbol digit Modalities Test. *Mult Scler*. 2007; 13(1): 52–57.
18. Patten SB, Svenson LW, Metz LM. Psychotic disorders in MS: Population-based evidence of an association. *Neurology* 2005; 65: 1123–1125.
19. Penner IK, Kappos L, Rausch M, Opwis K, Radue EW. Therapy-induced plasticity of cognitive functions in MS patients: insights from fMRI. *J Physiol Paris*. 2006; 99(4–6): 455–462.
20. Peyro Saint Paul L, Creveuil C, Heinzlef O, De Seze J, Vermerisch P, Castelnovo G, Cabre P, Debouverie M, Brochet B, Dupuy B, Lebiez P, Sartori É, Clavelou P, Brassat D, Lebrun-Frenay C, Da-

plaud D, Pelletier J, Coman I, Hautecoeur P, Tourbah A, Defer G. Efficacy and safety profile of memantine in patients with cognitive impairment in multiple sclerosis: A randomized, placebo-controlled study. *J Neurol Sci.* 2016; 363: 69–76.

21. Preziosa P, Rocca MA, Pagani E, Stromillo ML, Enzinger C, Gallo A, Hulst HE, Atzori M, Pareto D, Riccitelli GC, Copetti M, De Stefano N, Fazekas F, Bisecco A, Barkhof F, Yousry TA, Arévalo MJ, Filippi M; MAGNIMS Study Group. Structural MRI correlates of cognitive impairment in patients with multiple sclerosis: A multicenter study. *Hum Brain Mapp.* 2016; 37(4): 1627–1644.

22. Rabins PV. Euphoria in multiple sclerosis. In: Rao SM (ed) *Neurobehavioral aspects of multiple sclerosis*. Oxford University Press, New York, 1990: 180–185.

23. Rao SM, Grafman J, DiGiulio D, Mittenberg W, Bernardin L, Leo GJ, Luchetta T, Unverzagt F. Memory dysfunction in multiple sclerosis: its relation to working memory, semantic encoding and implicit learning. *Neuropsychology* 1993; 7: 364–374.

24. Sadovnick AD, Eisen K, Ebers GC, Paty DW. Cause of death in patients attending multiple sclerosis clinics. *Neurology* 1991; 41: 1193–1196.

25. Sandroff BM, Schwartz CE, DeLuca J. Measurement and maintenance of reserve in multiple sclerosis. *J Neurol.* 2016; 263(11): 2158–2169.

26. Smith SJ, Young CA. The role of affect on the perception of disability in multiple sclerosis. *Clin Rehabil* 2000; 14: 50–54.

27. Tekok-Kilic A, Benedict RH, Weinstock-Guttman B, Dwyer

MG, Carone D, Srinivasaraghavan B, Yella V, Abdelrahman N, Munschauer F, Bakshi R, Zivadinov R. Independent contributions of cortical gray matter atrophy and ventricle enlargement for predicting neuropsychological impairment in multiple sclerosis. *NeuroImage* 2007; 36(4): 1294–1300.

28. Téllez N, Río J, Tintoré M, Nos C, Galán I, Montalban X. Fatigue in multiple sclerosis persists over time: a longitudinal study. *J Neurol.* 2006; 253(11): 1466–1470.

29. Vachová M. Epidemie roztroušené sklerózy ve světě? *Cesk Slov Neurol N* 2012; 75/108(6): 701–706.

30. Vleugels L, Lafosse C, van Nunen, Nachtergaele S, Ketelaer P, Charlier M, Vandenbussche E. Visuospatial impairment in multiple sclerosis patients diagnosed with with neuropsychological tasks. *Mult Scler.* 2000; 6: 241–254.