

Kognitívne poruchy u pacientov so sklerózou multiplex

Odborná redakcia SM News

Kognitívne poruchy postihujú 40 – 70 % osôb s diagnózou skleróza multiplex (SM). Vo vekovej skupine < 18 rokov vykazuje približne 30 % osôb zmeny v kognitívnych funkciách. Kognitívne zmeny sa manifestujú veľmi skoro od diagnostikovania ochorenia, pričom frekvencia ich výskytu a závažnosť sú častejšie u pacientov s progresívnymi formami ochorenia (Amato & Krupp, 2020; Giedraitiene et al., 2022). Kognitívne poruchy sú integrálnou súčasťou vývoja ochorenia a nie je možné ich ignorovať (Amato et al., 2001). Prejavujú sa najčastejšie v doménach, ako je rýchlosť spracovania informácií, pamäť a učenie. Môžu mať výrazný negatívny vplyv na liečbu symptómov samotného ochorenia, aktivity každodenného života, adhérenciu k liečbe SM a zamestnanie (Chen et al., 2020). Kognitívny deficit sa môže manifestovať v každom štádiu SM vrátane skorej preklinickej fázy, rádiologického izolovaného syndrómu (Portaccio & Amato, 2022).



Pokles kognitívnych schopností je spojený s poklesom objemu mozgu (angl. *Brain Volume Loss*) u osôb so SM (Favaretto et al., 2018). Rýchlosť negatívnych objemových zmien u SM sa pohybuje v intervale 0,5 – 1,5 % za rok. Na porovnanie - vo všeobecnej populácii sa uvedené hodnoty pohybujú v intervale 0,1 – 0,3 % za rok v dôsledku normálneho starnutia, pričom s rastúcim vekom sa tento proces zrýchľuje (Vollmer et al., 2016). Objemové zmeny mozgu u pacientov so SM sú dôležitým biomarkerom progresie ochorenia vo vzťahu k zhoršeniu zdravotného postihnutia (Sprenger et al., 2020 & Corallo et al., 2021). Dnes začíname rozumieť procesom vedúcim k akcelerácii atrofie mozgu u osôb s SM. Z hľadiska vlastného mechanizmu môže ísť napríklad o lézie lokalizované v oblasti bielej a sivej hmoty mozgu, mikroštrukturálne zmeny v bielej hmote mozgu a atrofiu sivej hmoty mozgu (Tedone et al., 2023). Hodnotenie atrofie mozgu sa dnes už stáva regulárnou súčasťou klinických štúdií (Andravizou et al., 2019). Mnohí autori dnes zaraďujú pokles kognitívnych schopností medzi jadrové symptómy SM (Amato et al., 2023).

2

Muži majú v porovnaní so ženami ťažší kognitívny deficit v niektorých doménach, napr. verbálna pamäť, exekutívne funkcie, pozornosť, pamäť, spracovanie vizuálnych priestorových informácií a rýchlosť spracovania informácií (Tedone et al., 2023).

Doterajšie klinické štúdie boli väčšinou založené na dichotomickom hodnotení kognitívnych funkcií v prípade SM – zachované alebo narušené funkcie. Dôsledkom bolo vytvorenie veľmi heterogénnych skupín jedincov s SM so značne rozdielnymi kognitívnymi profilmi, čo v praxi sťažovalo hodnotenie zmien na úrovni štruktúr mozgu a definovanie cielených rehabilitačných stratégií (De Meo et al., 2021).

Detailnejší pohľad na problematiku kognitívnych funkcií priniesla prierezová štúdia na základe 1 212 osôb so SM (priemerný vek $41,1 \pm 11,1$ roka, 64,7 % ženy, trvanie ochorenia $10,5 \pm 9,0$ roka, priemerná hodnota EDSS (*Expanded Disability Status Scale*) 2,0 (interval 0,0 – 8,5)) v porovnaní so skupinou 196 zdravých osôb. Medzi obidvoma študovanými skupinami nebol štatisticky významný rozdiel vo veku, pohlaví a dosiahnutom vzdelaní. Z hľadiska klinických subtypov išlo o relaps-remitujúcu SM s trvaním ochorenia

< 5 rokov (396 osôb), relaps-remitujúcu SM s trvaním ochorenia \geq 5 rokov (652 osôb), sekundárnu progresívnu SM (108 osôb) a primárnu progresívnu SM (56 osôb) (De Meo et al., 2021).

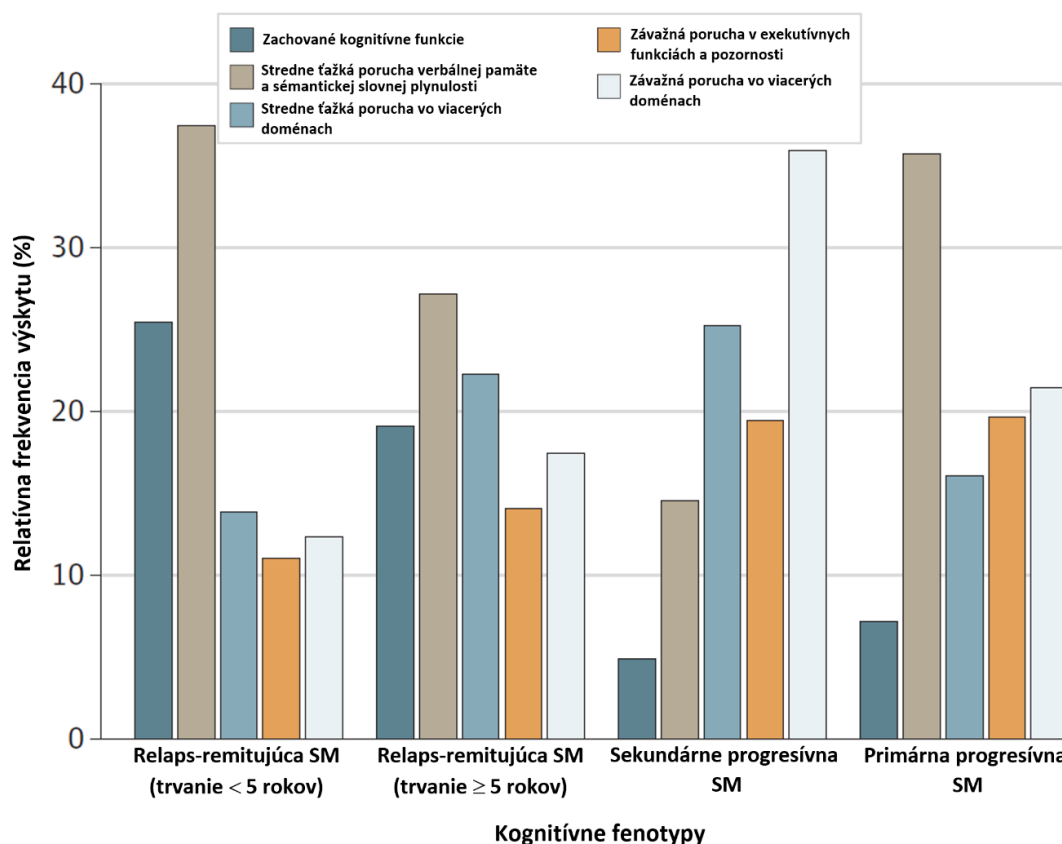
Výsledky štúdie ukázali, že u pacientov s SM môžeme identifikovať päť diskrétnych kognitívnych fenotypov (skupín) (De Meo et al., 2021):

1. **Skupina so zachovanými kognitívnymi funkciami na úrovni zdravých osôb** (235 osôb (19,4 %)) – ide zvyčajne o pacientov v mladšom veku a s kratším trvaním ochorenia SM. Podobne je závažnosť samotného ochorenia nižšia ako v ostatných skupinách. Na úrovni štruktúr mozgu bolo zistené zmenšenie objemu talamu oproti zdravým jedincom. Vzhľadom na úlohu talamu v kognitívnych funkciách ide o zaujímavé zistenie a samotní autori navrhujú ďalšie štúdie s využitím zobrazovacích techník zamerané práve na túto časť mozgu.
2. **Skupina so stredne ťažkou poruchou verbálnej pamäti a sémantickej plynulosti** (362 osôb (29,9 %)) – táto skupina vzhľadom na vek a dĺžku trvania ochorenia sa podobá prvej skupine. Jedným z praktických prejavov bolo ťažšie učenie a zapamätanie si nových slov a plynulosť vyjadrovania sa. Patologickým substrátom by mohla byť zistená atrofia hipokampu.
3. **Skupina so stredne ťažkou poruchou vo viacerých doménach** (236 osôb (19,5 %)) – nasledujúce tri skupiny sa častejšie vyskytujú u pacientov vo vyššom veku, s dlhším trvaním ochorenia a väčšou závažnosťou samotného ochorenia. Ide o kognitívne funkcie viazané na kortex, a tieto funkcie sú prepojené. Môže ísť o dôsledok atrofie kortexu.
4. **Skupina so závažnou poruchou v exekutívnych funkciách a pozornosti** (167 osôb (13,8 %)) – pacienti v tejto skupine mali vyššie skóre v hodnotení symptómov únavy, čo je v súlade s doterajšími zisteniami o vzťahu medzi závažnosťou symptómov únavy a výkonnosťou v testoch zameraných na pozornosť a exekutívne funkcie. Uvedený stav môže byť viazaný na lézie v bielej hmote mozgu.

5. **Skupina so závažnou poruchou vo viacerých doménach** (212 osôb (17,5 %)) – tento fenotyp je prevažne viazaný na neskoršie štádiá ochorenia SM a podľa autorov korešponduje s konečnými štádiami kognitívneho zlyhania. Na druhej strane autori upozorňujú, že sa môže vyskytovať aj u jedincov s krátkym trvaním ochorenia a nízkym stupňom postihnutia. Pacienti v tejto skupine sú tiež postihnutí závažnými klinickými prejavmi depresie, čo je v súlade s poznaním vzťahu medzi depresiou a poruchou pracovnej pamäte, exekutívnych funkcií a rýchlosťou spracovania informácií. Zobrazovacími metódami sa dá potvrdiť závažná atrofia mozgu.

Samotní autori poukázali na slabinu uvedenej štúdie, ktorá spočíva v tom, že ide o prierezové štúdiu neumožňujúcu sledovať dynamiku jednotlivých fenotypov v čase (De Meo et al., 2021).

Relatívna frekvencia kognitívnych fenotypov u jedincov s SM (De Meo et al., 2021)



Hodnotenie vplyvu farmakologickej liečby na kognitívne poruchy nie je jednoznačné. Táto skutočnosť vyplýva z rôzneho dizajnu štúdií, sledovaní rôznych kognitívnych domén,

nedostatočne popísaných výsledkov z hľadiska klinického prínosu a podobne. Preto sú vždy so záujmom sledované nové klinické štúdie v tejto oblasti (Chen et al., 2020). Publikované metaanalýzy podporujú pozitívny účinok farmakologickej liečby na kognitívne funkcie jedincov s SM (Amato & Krupp, 2020).

V súčasnosti existuje množstvo dôkazov, že kognitívna rehabilitácia ako nefarmakologická intervencia je účinná v liečbe SM. Samotná kognitívna rehabilitácia využíva celú paletu terapeutických behaviorálnych intervencií vychádzajúcich napríklad z klinickej neuropsychológie, skupinovej a individuálnej psychoterapie, konceptov neuroplasticity a kognitívnej rezervy. Pre úspešnosť kognitívnej rehabilitácie je dôležité veľmi presne a detailne charakterizovať oblasti kognitívneho deficitu (Longley, 2022).

Definovanie kognitívnych porúch u osôb s diagnózou skleróza multiplex môže byť ďalším krokom k personalizovanej liečbe daného ochorenia a viesť k lepšiemu pochopeniu patofyziologických mechanizmov vedúcich ku kognitívnym zmenám v súvislosti s týmto ochorením (De Meo et al., 2021).

Literatúra

1. Amato, M.P. et al. (2001): *Arch. Neurol.*, 58, 1602-1606
2. Amato, M.P., Krupp, L.B. (2020): *Nature Rev. Neurol.*, 16, 525-526
3. Amato, M.P. et al. (2023): *J. Neurol.*, doi: 10.1007/s00415-023-11820-0
4. Andravizou, A. et al. (2019): *Autoimmun. Highlights*, 10, 7
5. Corallo, F. et al. (2022): *Psychol. Health Med.*, 27, 2204-2211
6. De Meo, E. et al. (2021): *JAMA Neurol.*, 78, 414-425
7. Favaretto, A. et al. (2018): *Mult. Scler. Demyel. Dis.*, 3, 1
8. Giedraitiene, N. et al. (2022): *Sci. Reports*, 12, 12447
9. Chen, M.H. et al. (2020): *CNS Drugs*, 34, 599-628
10. Longley, W.A. (2022): *AJGP*, 51, 233-237
11. Portaccio, E., Amato, M.P. (2022): *NeuroSci*, 3, 667-676
12. Sprenger, T. et al. (2020): *Mult. Scler. J.*, 26, 1207-1216
13. Tedone, N. et al. (2023): *Mol. Psychiatry*, 28, 1783-1792
14. Vollmer, T. et al. (2016): *Neurol. Sci.*, 37, 165-179