

# Zaburzenia funkcji poznawczych w stwardnieniu rozsianym

Francesco Patti

Department of Neurology,  
University of Catania,  
Catania, Włochy

Adres do korespondencji:  
Francesco Patti, Department  
of Neurology, University of  
Catania, Via Santa Sofia 78,  
95123 Catania, Italy.

e-mail: patti@unict.it

Mult Scler 2009, 15: 2-8

Neurologia po Dyplomie  
2010; 5 (1): 22-29

**WPROWADZENIE:** Zaburzenia funkcji poznawczych są coraz częściej uznawane za powszechny i powodujący inwalidztwo objaw stwardnienia rozsianego (SM) wpływający na obniżenie jakości życia osób nimi dotkniętych. Pomimo znacznego rozpowszechnienia zaburzeń funkcji poznawczych u chorych ze stwardnieniem rozsianym ich ocena nie jest dokonywana rutynowo zarówno w codziennej praktyce, jak i w badaniach klinicznych. Przekonanie, że badanie funkcji poznawczych jest kosztowne, czasochłonne oraz trudne do przeprowadzenia i interpretacji, przyczyniło się do tego, że ocena ta nie została wprowadzona do standardowego badania klinicznego u chorych na stwardnienie rozsiane. Szczegółowe badania poświęcone zaburzeniom funkcji poznawczych w przebiegu stwardnienia rozsianego są nieliczne i brakuje wytycznych dotyczących oceny tych funkcji u chorych z SM.

**LECZENIE:** Postępowanie w przypadkach zaburzeń funkcji poznawczych u chorych ze stwardnieniem rozsianym wymaga dalszych badań. Zarejestrowane leki modyfikujące przebieg choroby (disease modifying drug, DMD) w stwardnieniu rozsianym hamują progresję choroby. Wykazano także związek pomiędzy obecnością zmian w mózgu a występowaniem zaburzeń poznawczych, co uzasadnia stosowanie tych środków u chorych na stwardnienie rozsiane z towarzyszącym upośledzeniem funkcji kognitywnych. Istnieją dowody na korzystny wpływ DMD na funkcje poznawcze, ale ponieważ w nielicznych tylko badaniach klinicznych oceniano ten parametr, skuteczność tych środków nie została dostatecznie poznana i niezbędne są dalsze badania.

**PODSUMOWANIE:** Jedynie dalsze badania mogą przyczynić się do identyfikacji chorych z SM z zaburzeniami funkcji poznawczych lub zagrożonych ryzykiem ich wystąpienia, a także do zapewnienia odpowiedniego leczenia mogącego ograniczyć następstwa tych niewątpliwie degradujących objawów.

**SŁOWA KLUCZOWE:** zaburzenia funkcji poznawczych, ocena funkcji poznawczych, leczenie modyfikujące przebieg choroby, stwardnienie rozsiane, jakość życia

## Wprowadzenie

Powszechnie wiadomo, że choroby neurodegeneracyjne, takie jak choroba Alzheimera czy choroba Parkinsona, objawiają się upośledzeniem funkcji poznawczych, lecz dopiero w ciągu ostatnich 20 lat zaburzenia procesów poznawczych zostały uznane za istotny objaw stwardnienia rozsianego (SM) dotyczący nawet do 65% chorych.<sup>1</sup> Co więcej, zaburzenia funkcji poznawczych mogą pojawić się już we wczesnych stadiach stwardnienia rozsianego,<sup>2,3</sup> a nawet stanowić jedną ze składowych zespołu izolowanych objawów klinicznych (clinically isolated syndrome, CIS).<sup>4</sup> Remisja zaburzeń kognitywnych zdarza się rzadko,<sup>1</sup> narastanie zaburzeń funkcji poznawczych może wskazywać na postępujący proces chorobowy, niezależnie od stabilnych innych objawów klinicznych.<sup>5,6</sup>

Upośledzenie funkcji poznawczych może odzwierciedlać zmiany patologiczne w tych obszarach mózgu, które nie są powiązane ze stanem fizycznym, a zatem nie jest ono wykrywane w trakcie rutynowego badania neurologicznego. Tradycyjnie ocena funkcji poznawczych nie należy do standardowego badania klinicznego, a ich badanie uznawane jest za skomplikowane, czasochłonne oraz kosztowne. Dodatkowo jedynie kilka z testów znalazło zastosowanie w ocenie funkcji poznawczych w stwardnieniu rozсіяnym. W konsekwencji, zaburzenia kognitywne często są nie rozpoznawane.

Coraz większa jest także świadomość, że zaburzenia funkcji poznawczych wywierają ogromny wpływ na codzienne funkcjonowanie chorych ze stwardnieniem rozсіяnym, w tym na ich zdolność do pracy, motywację i chęć działania, utrzymywanie więzi społecznych i wynikające z nich zadowolenie.<sup>5,7,8</sup> Upośledzenie w tym zakresie prowadzi do pogorszenia jakości życia (quality of life, QoL). Dlatego należy brać pod uwagę funkcje poznawcze przy ocenie wpływu, jaki wywiera stwardnienie rozсіяne na jakość życia chorych. Co więcej, wczesne rozpoznawanie zaburzeń funkcji poznawczych ma zasadnicze znaczenie dla podejmowania decyzji terapeutycznych pozwalających na łagodzenie objawów lub zapobieganie ich narastaniu. Nie jest jednak ostatecznie ustalone, jak postępować w zaburzeniach funkcji poznawczych w przebiegu stwardnienia rozсіяnego. Ukazało się kilka doniesień, omawiających wpływ leczenia farmakologicznego na zaburzenia funkcji poznawczych w stwardnieniu rozсіяnym, brakuje jednak solidnych danych potwierdzających korzystny wpływ terapii dotychczas zatwierdzonych w leczeniu tego schorzenia. Zaburzenia funkcji poznawczych mogą także niekorzystnie wpływać na zdolność zrozumienia oraz przestrzegania zaleceń terapeutycznych.<sup>1,9</sup>

Istnieje wyraźna potrzeba kontynuowania badań dotyczących zaburzeń poznawczych w przebiegu stwardnienia rozсіяnego, co pozwoli opracować strategię zapobiegania, postępowania i leczenia. Niniejszy artykuł omawia przede wszystkim wczesne rozpoznawanie zaburzeń poznawczych w stwardnieniu rozсіяnym, a także przedstawia możliwości terapeutyczne u chorych z istniejącymi zaburzeniami poznawczymi lub obciążonych ryzykiem ich wystąpienia.

## Zaburzenia funkcji poznawczych – istotny objaw stwardnienia rozсіяnego

Zaburzenia funkcji poznawczych mogą dotyczyć chorych z każdą postacią stwardnienia rozсіяnego i występować na każdym etapie rozwoju choroby.<sup>1</sup> Objawy i stopień nasilenia zaburzeń poznawczych mogą różnić się w poszczególnych przypadkach, najczęściej dochodzi do upośledzenia uczenia się, zapamiętywania, koncentracji uwagi, tempa przetwarzania i funkcji wzrokowo-przestrzennych, natomiast rzadko spotyka się otępienie i zaburzenia w zakresie funkcji językowych.<sup>9,10</sup>

Niewiele wiadomo o naturalnym przebiegu zaburzeń funkcji poznawczych u chorych ze stwardnieniem rozсіяnym. Obszerne badania dotyczące zaburzeń kognitywnych w stwardnieniu rozсіяnym są nieliczne, a interpretacja istniejących danych nastęrcza trudności wynikających z różnic w przebiegu choroby między pacjentami oraz z możliwego wpływu postaci schorzenia i czasu jego trwania na funkcje poznawcze. Ponadto różnice pomiędzy opublikowanymi badaniami, dotyczące na przykład charakterystyki populacji pacjentów, leczenia oraz czasu trwania obserwacji, również utrudniają interpretację danych. W rezultacie dostępne dane są często sprzeczne<sup>5,6,11,12</sup> i nie ma obecnie ustalonego konsensusu dotyczącego związku pomiędzy funkcjami poznawczymi a czasem trwania choroby i jej stadium, postacią schorzenia oraz stopniem niesprawności. Mimo to uważa się, że zaburzenia funkcji poznawczych narastają wraz z postępowaniem niesprawności fizycznej,<sup>6</sup> czasem trwania choroby<sup>5,12</sup> oraz momentem przejścia przebiegu schorzenia w postępujący.<sup>1,10,12</sup>

Dla lepszego zrozumienia zaburzeń funkcji poznawczych w przebiegu stwardnienia rozсіяnego konieczne są duże, dobrze zaprojektowane badania z długim okresem obserwacji. Ostatnio zakończono rekrutację do dwóch dużych międzynarodowych długoterminowych badań: CogniMS<sup>13</sup> oraz CogniCIS,<sup>14</sup> poświęconych ocenie funkcji poznawczych i ich zaburzeń w okresie 2 lat odpowiednio u chorych we wczesnym stadium choroby i z CIS. Obydwa badania mają również na celu ocenę różnic geograficznych w zakresie zaburzeń funkcji poznawczych u pacjentów ze stwardnieniem rozсіяnym i CIS.

## Wpływ chorób towarzyszących na funkcje poznawcze

Określono wiele czynników mogących wpływać na funkcje poznawcze u chorych ze stwardnieniem rozсіяnym (ramka).<sup>10</sup> Zalicza się do nich depresję, lęk oraz zmęczenie, często współistniejące ze stwardnieniem rozсіяnym.<sup>15-17</sup> Świadomość upośledzenia zdolności poznawczych może również nasilać lęk lub depresję, a pacjenci z depresją mogą wyolbrzymiać stopień upośledzenia funkcji poznawczych, co z kolei może nasilać depresję.<sup>18,19</sup>

### Ramka. Czynniki wpływające na zaburzenia funkcji poznawczych w stwardnieniu rozсіяnym

- Lokalizacja i wielkość zmian
- Przebieg choroby (postępujący vs rzutowy)
- Czas trwania choroby
- Zmęczenie
- Zaburzenia nastroju (np. depresja)
- Leki działające na ośrodkowy układ nerwowy

Upośledzenie funkcji poznawczych może być także nasilane przez zmęczenie, na przykład poprzez zmniejszenie tempa przetwarzania informacji czy koncentracji uwagi. U chorych ze stwardnieniem rozсіяnym należy brać pod uwagę także wpływ 5rodok6w działajacych na ośrodkowy układ nerwowy (takich jak leki przeciwpadaczkowe, selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny oraz baklofen) mogacych powodowac zmęczenie. Opisywano upośledzenie funkcji poznawczych u pacjent6w przyjmujacych leki z tych grup, nie wykazano jednak dotychczas pewnego związku przyczynowo-skutkowego.<sup>20</sup>

## Rozpoznawanie zaburzeń funkcji poznawczych w stwardnieniu rozсіяnym

Zaburzenia poznawcze mogą dotyczyc większości pacjent6w ze stwardnieniem rozсіяnym i mogą pojawic się już we wczesnym okresie choroby, co podkreśla potrzebę rutynowego oceniania funkcji poznawczych u chorych. Co więcej, niewiele jest danych o czynnikach ryzyka rozwoju zaburzeń funkcji poznawczych, co sprawia, że wyodrębnienie chorych będących w grupie ryzyka nastręcza trudności. Niemniej jednak określono niektóre czynniki ryzyka, do których należą: podeszły wiek, niski współczynnik inteligencji czy poziom wykształcenia<sup>21</sup> oraz depresja.<sup>3</sup> Pojawienie się zaburzeń funkcji poznawczych we wczesnym okresie choroby stanowi istotny czynnik ryzyka ich narastania, przynajmniej w krótkim czasie.<sup>1,22</sup> Niezależnie od tego w dłuższej perspektywie do wystąpienia zaburzeń poznawczych dochodzi ostatecznie u większości chorych. Co ciekawe, zgłaszane przez chorego upośledzenie funkcji poznawczych nie stanowi czułego wskaźnika rzeczywistego deficytu w tym zakresie.<sup>19</sup>

### TESTY NEUROPSYCHOLOGICZNE

Najbardziej czułą metodą wykrywania zaburzeń poznawczych są testy neuropsychologiczne. Są one jednak uważane za trudne, czasochłonne i kosztowne, a wiele z nich wymaga przeprowadzania przez wykwalifikowanych specjalistów.

Testy neuropsychologiczne nie znalazły więc szerokiego zastosowania w praktyce klinicznej, ograniczenia czasowe stały się przeszkodą do ich rutynowego stosowania.

Wiele metod diagnostycznych stosowanych powszechnie, między innymi skala MMSE i jej odmiany, są mało przydatne w ocenie zaburzeń funkcji poznawczych w przebiegu stwardnienia rozсіяnego lub też nie zostały zatwierdzone do oceny tej populacji. Dokładną ocenę funkcji poznawczych u chorych ze stwardnieniem rozсіяnym zapewniają zarówno proste, oparte na szybkości test, jak i bardziej złożone, takie jak Rao's Brief Repeatable Battery (BRB)<sup>23</sup> (tab. 1).<sup>24-28</sup> Opublikowane zostały zalecenia dotyczące optymalnej oceny zaburzeń funkcji poznawczych w stwardnieniu rozсіяnym.<sup>26</sup> Prowadzone są badania mające na celu określenie podstawowego zestawu test6w neuropsychologicznych, niezbędnego do rutynowej oceny zaburzeń poznawczych w stwardnieniu rozсіяnym.<sup>6</sup> Taki zestaw test6w powinien być na tyle czuły, aby wychwycić zmiany w tych składowych funkcji poznawczych, które najczęściej ulegają zaburzeniu w stwardnieniu rozсіяnym, lecz nie powinien uwzględniać zaburzeń ruchowych.<sup>26</sup> Co ciekawe, nasilenie zaburzeń poznawczych zgłaszanych przez pacjenta wykazywało mniejszą zbieżność z wynikami test6w neuropsychologicznych niż z danymi podawanymi przez bliskich udzielajacych wywiadu, na przykład małżonka lub innych członk6w rodziny.<sup>24</sup> Testy, które można przeprowadzić z kimś z rodziny pacjenta (np. MS Neuropsychological Screening Questionnaire<sup>24</sup>), mogą więc dostarczyć wielu cennych informacji będących uzupełnieniem danych uzyskanych od samego pacjenta.

### REZONANS MAGNETYCZNY

W ostatnich dekadach badanie MR stało się złotym standardem w ocenie zmian u chorych ze stwardnieniem rozсіяnym, a jego wynik został włączony do obowiązujacych kryteri6w diagnostycznych.<sup>29</sup> Badania obrazowe mózgu mogą ponadto pomóc w identyfikowaniu chorych z zaburzeniami funkcji poznawczych lub znajdujacych się w grupie ryzyka ich rozwoju. Opisano wiele zgodnych, aczkolwiek umiarkowanych korelacji pomiędzy stopniem nasilenia zaburzeń funkcji poznawczych a zmianami stwierdzanymi w obrazie MR, takimi jak liczba zmian w czasie T1 i T2, rozlane uszkodzenie mózgu oraz zanik mózgu.<sup>30-32</sup> Co więcej, ostatnio opu-

TABELA 1. ZESTAWY TEST6W ORAZ POJEDYNCZE TESTY OCENIAJĄCE FUNKCJE POZNAWCZE MOGĄCE ZNALEŹĆ ZASTOSOWANIE W OCENIE ZABURZEŃ POZNAWCZYCH U CHORYCH ZE STWARDNIENIEM ROZŚCIANYM

Zestawy test6w	Pojedyncze testy
Rao's Brief Repeatable Battery (BRB)	Czas rytmicznego dodawania bodźc6w słuchowych (PASAT)
Rao's BRB + test Stroopa	Symbol Digit Modalities Test (zaadaptowany dla chorych z MS)
Przesiewowy kwestionariusz neuropsychologiczny w stwardnieniu rozсіяnym	Kalifornijski Test Uczenia się Językowego
Podstawowa ocena funkcji poznawczych w stwardnieniu rozсіяnym	Krótki test pamięci wzrokowo-przestrzennej – poprawiony
	Skala oceny funkcji wykonawczych Delis-Kaplan, test sortowania
	Controlled Oral Word Orientation Test (COWAT)
	Judgement of Line Orientation Test

blikowana analiza badania o kluczowym znaczeniu z 16-letnim okresem obserwacji, oceniającego interferon (IFN)  $\beta$ -1b u pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (relapsing-remitting MS, RRMS) wskazuje, że z obecnością zaburzeń funkcji poznawczych koreluje nie tylko aktualny wynik obrazowania MR, lecz także wyjściowy obraz T2 może wyprzedzać pojawienie się po 16 latach odchyłań w testach oceniających tę funkcję.<sup>33</sup> Nowsze, bardziej zaawansowane techniki MR, charakteryzujące się większą swoistością, zapewniają więcej danych dotyczących związku pomiędzy zajęciem określonych okolic mózgu lub rozległością zmian a występowaniem zaburzeń funkcji poznawczych

w stwardnieniu rozszianym.<sup>30,34</sup> Włączenie tych technik do badań może dostarczyć w przyszłości wielu istotnych danych.

## Postępowanie w zaburzeniach funkcji poznawczych w stwardnieniu rozszianym

Leczenie objawowe, w skład którego wchodzi poznawcza terapia behawioralna, psychoterapia oraz terapia zajęciowa, mające na celu poprawę zdolności poznawczych może

TABELA 2. BADANIA DOTYCZĄCE SKUTECZNOŚCI LEKÓW MODYFIKUJĄCYCH POSTĘP CHOROBY W ZABURZENIACH FUNKCJI POZNAWCZYCH U PACJENTÓW ZE STWARDNIENIEM ROZSZIANYM

DMD	Grupa chorych	Liczba pacjentów	Opis badania	Czas trwania badania	Wnioski	Pozycja piśmiennictwa
IFN $\beta$ -1a (30 $\mu$ g i.m., raz w tygodniu)	RRMS	166	Podstawowe badanie fazy III, randomizowane, kontrolowane placebo, prospektywne, analiza podgrup	2 lata	Znaczący korzystny wpływ IFN $\beta$ -1a i.m. na procesy przetwarzania informacji, uczenia się i pamięci	40
IFN $\beta$ -1b (50 $\mu$ g lub 250 $\mu$ g s.c., co drugi dzień)	Postać rzutowa SM	30	Podstawowe badanie fazy III, randomizowane, kontrolowane placebo, retrospektywna analiza podgrup	4 lata	Znacząca poprawa funkcji poznawczych między 2 a 4 rokiem, przy wyższych dawkach IFN $\beta$ -1b	41
IFN $\beta$ -1b (250 $\mu$ g s.c., co drugi dzień)	Postać rzutowa SM	16	Otwarte – prospektywne badanie	Rok	Korzystny wpływ IFN $\beta$ -1b na funkcje poznawcze, niezależnie od wpływu na objawy kliniczne	42
IFN $\beta$ -1b (250 $\mu$ g s.c., co drugi dzień)	RRMS	46	Otwarte dynamiczne badanie	Rok	Znacząca poprawa lub stabilizacja stanu w zakresie funkcji poznawczych podczas leczenia IFN $\beta$ -1b, w grupie kontrolnej pogorszenie w niektórych testach	43
IFN $\beta$ -1a (22 lub 44 $\mu$ g s.c., 3 x w tygodniu)	RRMS (EDSS <4,0)	459	Prospektywne, obserwacyjne, kohortowe badanie	3 lata	Korzystny wpływ IFN $\beta$ -1a, być może zależny od dawki	44
GA (20 mg na dobę)	RRMS (EDSS <5,0)	248	Podstawowe badanie fazy III, randomizowane, kontrolowane placebo	2 lata	Poprawa w zakresie wyników testów w 1 i 2 roku w porównaniu z wartościami wyjściowymi, brak różnic pomiędzy octanem glatirameru a placebo, efekt uczenia się może tłumaczyć zmiany obserwowane w długim czasie	45
GA (20 mg na dobę)	RRMS (EDSS <5,0)		Prospektywne, otwarte badanie (kontynuacja podstawowego badania III fazy)	10 lat	Bez zmian w zakresie wyników testów oceniających wykorzystanie pamięci i znaczenia słów, pogorszenie w zakresie uwagi, wyniki testów wykonywanych do 2 roku zgodne z poziomem funkcji poznawczych po 10 latach	11

IFN – interferon, i.m. – domięśniowo, RRMS – rzutowo-remisyjna postać stwardnienia rozsianego, s.c. – podskórnie, EDSS – rozszerzona skala niesprawności, GA – octan glatirameru.

zmniejszać także wpływ zaburzeń funkcji poznawczych na codzienne funkcjonowanie chorego.<sup>35,36</sup> Leczenie farmakologiczne chorób współistniejących, wpływających na funkcje poznawcze, takich jak zmęczenie czy depresja, może również przyczynić się do poprawy w tym zakresie, aczkolwiek brakuje szczegółowych badań dotyczących tego zagadnienia. Inhibitory acetylocholinoesterazy (np. donepezyl), stosowane powszechnie w terapii choroby Alzheimera, mogą również wywierać korzystny wpływ w leczeniu zaburzeń funkcji poznawczych w przebiegu stwardnienia rozсіяnego.<sup>37,38</sup> Od niedawna zagadnienie, czy leki te mogą zapobiec, zatrzymać czy opóźnić postęp zaburzeń funkcji poznawczych u chorych ze stwardnieniem rozсіяnym, stało się przedmiotem badań.

## **UZASADNIENIE STOSOWANIA LEKÓW MODYFIKUJĄCYCH POSTĘP CHOROBY W LECZENIU ZABURZEŃ FUNKCJI POZNAWCZYCH**

Od lat 90. XX wieku stosowanie leków modyfikujących postęp choroby (IFN  $\beta$ -1a, IFN  $\beta$ -1b oraz octan glatirameru) istotnie poprawiło rokowanie u chorych ze stwardnieniem rozсіяnym. Wykazano korzystny wpływ tych leków zarówno na stan kliniczny (rzuty, postęp niesprawności), jak i obraz MR (T1 i T2)<sup>39</sup> i obecnie są one zalecane jako leki pierwszego rzutu w terapii rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozсіяnego. Ponieważ leki te mogą hamować procesy zapalne i zapobiegać tworzeniu się nowych zmian w mózgu lub jego postępującemu zanikowi, ich wpływ na funkcje poznawcze u chorych ze stwardnieniem rozсіяnym może być również korzystny.<sup>36</sup>

## **STOSOWANIE LEKÓW MODYFIKUJĄCYCH POSTĘP CHOROBY W TERAPII ZABURZEŃ FUNKCJI POZNAWCZYCH U CHORYCH Z RRMS**

Pomimo wielu dowodów na korzystny wpływ leków modyfikujących postęp choroby na objawy somatyczne w stwardnieniu rozсіяnym niewiele jest danych dotyczących ich oddziaływania na funkcje poznawcze (tab. 2). W większości dużych kluczowych badań oceniających działanie leków modyfikujących postęp choroby nie zajmowano się kwestią zaburzeń funkcji poznawczych. Tylko w nielicznych pracach brano pod uwagę problematykę wpływu tych środków na sferę poznawczą. Aczkolwiek funkcje poznawcze były oceniane retrospektywnie w niektórych pracach, nie potwierdzono jednoznacznie korzystnego wpływu leków modyfikujących postęp choroby.

Przeprowadzono retrospektywną ocenę możliwego korzystnego wpływu podawanego domięśniowo interferonu  $\beta$ -1a na funkcje poznawcze u chorych z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozсіяnego biorących udział w III fazie jednego z badań klinicznych.<sup>40</sup> Na podstawie obserwacji podgrupy 276 pacjentów (u 166 spośród nich oceniano funkcje poznawcze) stwierdzono znaczący wpływ leczenia IFN  $\beta$ -1a na poprawę niektórych funkcji poznawczych podczas oceny dokonywanej po 2 latach. Największą poprawę zaobserwowano w zakresie tych funkcji, do których upośledzenia dochodzi najczęściej w przebiegu stwardnienia rozсіяnego.<sup>40</sup>

Nie określono dotychczas wpływu IFN  $\beta$ -1a podawanego podskórnym w dużych dawkach i z dużą częstością na funkcje poznawcze u chorych na stwardnienie rozсіяne.

Opisywano także korzystny wpływ IFN  $\beta$ -1b na funkcje poznawcze. Między innymi wpływ taki zanotowano między 2 a 4 rokiem leczenia w podgrupie 30 chorych biorących udział w dużym, randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu III fazy z podwójnie ślełą próbą oceniającym IFN  $\beta$ -1b w rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozсіяnego.<sup>41</sup> Podobnie korzystny wpływ wykazano w badaniu, w którym udział wzięło 46 pacjentów z RRMS, z czego 23 otrzymywało IFN  $\beta$ -1b (okres obserwacji wynosił rok),<sup>42</sup> jak również w trwającym rok otwartym badaniu z udziałem 16 chorych z postacią rzutową choroby.<sup>43</sup> Jednak powyższe dane należy interpretować z ostrożnością, biorąc pod uwagę małą liczbę pacjentów, brak wyjściowych danych odnośnie do funkcji poznawczych w niektórych próbach, możliwy efekt uczenia się wynikający z powtarzania testów oraz efekt przypadku związany z wielokrotnością porównań.

Dotychczas niewiele jest danych sugerujących, że octan glatirameru może wywierać korzystny wpływ na funkcje poznawcze u chorych z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozсіяnego. W jednym z badań po dwuletnim okresie obserwacji zanotowano podobną poprawę w wynikach testów neuropsychologicznych w grupie leczonej octanem glatirameru i otrzymującej placebo, co wynikało najprawdopodobniej z efektu uczenia się.<sup>44</sup> Jednak u chorych leczonych octanem glatirameru wykazano minimalne pogorszenie w zakresie funkcji poznawczych po około 10 latach trwania obserwacji w porównaniu z badaniem wyjściowym.<sup>11</sup> Chociaż mogłoby to wskazywać na możliwy neuroprotektoryjny wpływ octanu glatirameru, nie można jednak tego wykazać jednoznacznie ze względu na to, że badanie miało charakter otwartej próby.

## **KORZYŚCI W ZAKRESIE FUNKCJI POZNAWCZYCH U CHORYCH Z NIEWIELKĄ NIESPRAWNOŚCIĄ LECZONYCH DMD**

Korzyści w zakresie funkcji poznawczych u chorych we wczesnym stadium RRMS lub z niewielkim stopniem niesprawności, leczonych interferonem  $\beta$ , będą oceniane w obecnie prowadzonych badaniach. W badaniu COGIMUS (COgnition Impairment in MS) planowana jest ocena wpływu leczenia interferonem  $\beta$ -1a (22  $\mu$ g lub 44  $\mu$ g podskórnym trzy razy w tygodniu) u chorych z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozсіяnego i umiarkowaną niesprawnością (rozpoznanie według kryteriów McDonald'a, EDSS [Expanded Disability Status Scale] <4,0). COGIMUS jest badaniem prospektywnym, wieloośrodkowym, obserwacyjnym, zależnym od dawki i kohortowym, prowadzonym we Włoszech. W badaniu tym funkcje poznawcze oceniane są co roku podczas trzech lat trwania obserwacji, do oceny zastosowano testy takie, jak Rao's BRB oraz Stroop Color-Word Task. Wstępne dane uzyskane w badaniu COGIMUS wskazują, że interferon  $\beta$ -1a może wywierać korzystny wpływ na funkcje poznawcze u chorych z RRMS i niewielkim stopniem niesprawności oraz że efekt ten może zależeć od dawki IFN  $\beta$ -1a.<sup>45</sup> Badanie to właśnie

zostało zakończone, uzyskane dane są poddawane analizie i zostaną wkrótce opublikowane. W COGIMUS oceniano funkcje poznawcze w chwili rozpoczęcia badania, aby uzyskać dane dotyczące występowania zaburzeń funkcji poznawczych w tej grupie chorych.<sup>32</sup> Analizowano także związek pomiędzy zaburzeniami funkcji poznawczych a stopniem zaawansowania choroby, występowaniem zaburzeń afektywnych oraz funkcjonowaniem społecznym.

Funkcje poznawcze i stopień ich upośledzenia u chorych we wczesnej fazie stwardnienia rozсіяnego (rozpoznany nie wcześniej niż przed 2 laty w chwili włączenia do badania), otrzymujących interferon  $\beta$ -1b, oceniano w badaniu CogniMS.<sup>13</sup> Było to międzynarodowe, dynamiczne badanie, w którym funkcje poznawcze, objawy depresji oraz jakość życia związana ze stanem zdrowia były oceniane co 6 miesięcy przez 2 lata. Łącznie w badaniu wzięło udział 1520 pacjentów w 33 krajach, a dane wyjściowe uzyskano u 928 (61%) chorych. Dane te wskazują, że charakterystyka tej grupy chorych pod względem funkcji poznawczych jest podobna we wszystkich krajach. Dotychczas nie wykazano wpływu interferonu  $\beta$ -1b na funkcje poznawcze.<sup>13</sup>

#### KORZYŚCI W ZAKRESIE FUNKCJI POZNAWCZYCH U CHORYCH Z CIS

Zaburzenia poznawcze mogą występować u chorych z CIS i być jednym z pierwszych objawów choroby.<sup>13,46</sup> Tak więc zapobieganie narastaniu zaburzeń poznawczych powinno być jednym z celów leczenia tej grupy pacjentów. Najnowsze dane pochodzące z otwartej rozszerzonej fazy badania BENEFIT z rocznym okresem obserwacji (Betaferon®/Betaseron® In Newly Emerging MS For Initial Treatment, Schering Berlin, Germany/Berle Mantville, NJ, USA) sugerują, że wczesne włączenie leczenia interferonem  $\beta$ -1b u chorych z CIS może chronić przed rozwojem zaburzeń funkcji poznawczych, podobnie jak przed narastaniem niesprawności.<sup>47</sup> Zintegrowana analiza po 3 latach obserwacji fazy rozszerzonej wykazała, że pacjenci otrzymujący IFN  $\beta$ -1b w pierwszej, trwającej 2 lata fazie wstępnej badania z użyciem placebo ( $n=292$ ) uzyskiwali lepsze wyniki w teście PASAT (Paced Auditory Serial Addition Test, przeprowadzanym jako część złożonej skali stanu sprawności) niż ci, którzy otrzymywali placebo ( $n=176$ ,  $p=0,0011$ ).<sup>48</sup>

#### LECZENIE FARMAKOLOGICZNE ZABURZEŃ FUNKCJI POZNAWCZYCH W STWARDNIENIU ROZŚCIANYM O PRZEBIEGU POSTĘPUJĄCYM

W przypadku pacjentów z postępującym przebiegiem choroby lub przy braku odpowiedzi na leczenie interferonami czy octanem glatirameru wykazano w jednym z badań klinicznych, obejmującym 27 chorych o średnim (odchylenie standardowe: SD) czasie trwania choroby 13,5 (5,11) roku, w większości z wtórnie postępującym stwardnieniem rozсіяnym, że mitoksantron może wywierać korzystny wpływ na funkcje poznawcze.<sup>49</sup> Podawanie mitoksantronu (średni [SD] czas trwania leczenia 21,6 [7,23] miesiąca), oprócz poprawy w zakresie zmniejszenia stopnia narastania niesprawności wykazywanym w skali EDSS w czasie trwania badania, związane było z poprawą funkcji poznawczych ocenianą za pomocą testów PASAT oraz Auditory Consonant Triagram.

## Podsumowanie

Zaburzenia funkcji poznawczych należą do częstych objawów stwardnienia rozсіяnego występujących również we wczesnym okresie choroby i mających znaczący niekorzystny wpływ na jakość życia pacjentów, ich rodziny i opiekunów. Mimo coraz większej wiedzy na temat znaczenia zaburzeń funkcji poznawczych w stwardnieniu rozсіяnym rutynowe badanie funkcji poznawczych nadal należy do rzadkości. Dzieje się tak częściowo z powodu braku niezawodnych, prostych, niewymagających nakładów finansowych i łatwych do przeprowadzenia testów, które zostały zaaprobowane do badania tej grupy chorych. Korzyści wynikające z rutynowej, regularnej oceny funkcji poznawczych u pacjentów ze stwardnieniem rozсіяnym są oczywiste: wczesne zdiagnozowanie zaburzeń poznawczych ma istotne znaczenie dla podjęcia leczenia mogącego zapobiec ich narastaniu oraz zmniejszenia niekorzystnego wpływu, jaki mogą one wywierać na życie chorych. Co więcej, progresja zaburzeń poznawczych przy braku narastania niesprawności może wskazywać na postęp choroby. Konieczne staje się opracowanie prostej i niewymagającej nakładów finansowych metody badania funkcji poznawczych do rutynowej oceny stanu pacjenta. Optymalne leczenie zaburzeń funkcji poznawczych wymaga dalszych badań, które mogłyby wykazać, czy stosowanie leków modyfikujących postęp choroby może zapobiec ich narastaniu, opóźnić je czy nawet odwrócić. Aczkolwiek wstępne wyniki sugerują, że DMD mogą zapobiegać narastaniu zaburzeń poznawczych u chorych ze stwardnieniem rozсіяnym, niezbędne staje się pilne przeprowadzenie badań, które pozwolą na ustalenie optymalnego postępowania w tych bardzo powszechnych i znaczących zespołach. Dodatkowo konieczne jest stałe prowadzenie działań edukacyjnych mających na celu poszerzenie wiedzy na temat znaczenia i zakresu zaburzeń funkcji poznawczych w stwardnieniu rozсіяnym.

## Podziękowania

Autorzy dziękują Andrei Plant, PhD (wsparcie Merck Serono International SA, Genewa, Szwajcaria, oddział Merck KGaA, Darmstadt, Niemcy) za pomoc w przygotowaniu tekstu.

Reproduced by Permissions of SAGE Publications, London, Los Angeles, New Delhi and Singapore, from Multiple Sclerosis, 2009, 15: 2-8. Copyright 2009, 2010 SAGE Publications.

#### PIŚMIENNICTWO

1. Amato, MP, Zipoli, V, Portaccio, E. Multiple sclerosis-related cognitive changes: a review of cross-sectional and longitudinal studies. *J Neurol Sci* 2006; 245: 41–46.
2. Amato, MP, Ponziani, G, Pracucci, G, Bracco, L, Siracusa, G, Amaducci, L. Cognitive impairment in early-onset multiple sclerosis. Pattern, predictors, and impact on everyday life in a 4-year follow-up. *Arch Neurol* 1995; 52: 168–172.
3. Haase, CG, Tinnefeld, M, Lienemann, M, Ganz, RE, Faustmann, PM. Depression and cognitive impairment in disability-free early multiple sclerosis. *Behav Neurol* 2003; 14: 39–45.
4. Feuillet, L, Reuter, F, Audoin, B, et al. Early cognitive impairment in patients with clinically isolated syndrome suggestive of multiple sclerosis. *Mult Scler* 2007; 13: 124–127.
5. 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.

6. Lynch, SG, Parmenter, BA, Denney, DR. The association between cognitive impairment and physical disability in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2005; 11: 469–476.
7. Schultheis, MT, Garay, E, DeLuca, J. The influence of cognitive impairment on driving performance in multiple sclerosis. *Neurology* 2001; 56: 1089–1094.
8. Rao, SM, Leo, GJ, Ellington, L, Nauertz, T, Bernardin, L, Unverzagt, F. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. II. Impact on employment and social functioning. *Neurology* 1991; 41: 692–696.
9. Bobholz, JA, Rao, SM. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis: a review of recent developments. *Curr Opin Neurol* 2003; 16: 283–288.
10. Rogers, JM, Panegyres, PK. Cognitive impairment in multiple sclerosis: evidence-based analysis and recommendations. *J Clin Neurosci* 2007; 14: 919–927.
11. Schwid, SR, Goodman, AD, Weinstein, A, McDermott, MP, Johnson, KP. Cognitive function in relapsing multiple sclerosis: minimal changes in a 10-year clinical trial. *J Neurol Sci* 2007; 255: 57–63.
12. Achiron, A, Polliack, M, Rao, SM, et al. Cognitive patterns and progression in multiple sclerosis: construction and validation of percentile curves. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: 744–749.
13. Fredrikson, S, Wicklein, E, Scherer, P, Langdon, DW. Cognitive performance in early multiple sclerosis (MS): baseline data for CogniMS, a multinational longitudinal study. *Neurology* 2008; 70 (Suppl. 1): P04.174.
14. Langdon, DW, Wicklein, E, Scherer, P, Fredrikson, S. Cognitive performance in clinically isolated syndrome suggestive of multiple sclerosis (CIS): baseline data from CogniCIS, a multinational longitudinal study. *Neurology* 2008; 70 (Suppl. 1): P04.168.
15. Ghaffar, O, Feinstein, A. The neuropsychiatry of multiple sclerosis: a review of recent developments. *Curr Opin Psychiatry* 2007; 20: 278–285.
16. The Goldman Consensus Group. The Goldman Consensus statement on depression in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2005; 11: 328–337.
17. Barak, Y, Achiron, A. Cognitive fatigue in multiple sclerosis: findings from a two-wave screening project. *J Neurol Sci* 2006; 245: 73–76.
18. Lester, K, Stepleman, L, Hughes, M. The association of illness severity, self-reported cognitive impairment, and perceived illness management with depression and anxiety in a multiple sclerosis clinic population. *J Behav Med* 2007; 30: 177–186.
19. Julian, L, Merluzzi, NM, Mohr, DC. The relationship among depression, subjective cognitive impairment, and neuropsychological performance in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2007; 13: 81–86.
20. Oken, BS, Flegal, K, Zajdel, D, et al. Cognition and fatigue in multiple sclerosis: potential effects of medications with central nervous system activity. *J Rehabil Res Dev* 2006; 43: 83–90.
21. Randolph, JJ, Arnett, PA, Higginson, CI. Metamemory and tested cognitive functioning in multiple sclerosis. *Clin Neuropsychol* 2001; 15: 357–368.
22. Kujala, P, Portin, R, Ruutiainen, J. The progress of cognitive decline in multiple sclerosis. A controlled 3-year follow-up. *Brain* 1997; 120: 289–297.
23. Rao, SM, Leo, GJ, Bernardin, L, Unverzagt, F. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. I. Frequency, patterns, and prediction. *Neurology* 1991; 41: 685–691.
24. Benedict, RH, Zivadinov, R. Reliability and validity of neuropsychological screening and assessment strategies in MS. *J Neurol* 2007; 254 (Suppl. 2): I122–I125.
25. 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: 52–57.
26. Sartori, E, Edan, G. Assessment of cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2006; 245: 169–175.
27. Benedict, RH, Cookfair, D, Gavett, R, et al. Validity of the minimal assessment of cognitive function in multiple sclerosis (MACFIMS). *J Int Neuropsychol Soc* 2006; 12: 549–558.
28. Rosti, E, Hamalainen, P, Koivisto, K, Hokkanen, L. PASAT in detecting cognitive impairment in relapsing-remitting MS. *Appl Neuropsychol* 2007; 14: 101–112.
29. McDonald, WI, Compston, A, Edan, G, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001; 50: 121–127.
30. Rovaris, M, Comi, G, Filippi, M. MRI markers of destructive pathology in multiple sclerosis-related cognitive dysfunction. *J Neurol Sci* 2006; 245: 111–116.
31. Deloire, MS, Salort, E, Bonnet, M, et al. Cognitive impairment as marker of diffuse brain abnormalities in early relapsing remitting multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: 519–526.
32. Patti, F, Amato, MP, Tola, MA, Trojano, M, Lijoi, A, Bastianello, S. Relationship between cognitive impairment and magnetic resonance imaging disease parameters in patients with early relapsing-remitting multiple sclerosis: results from the multicenter COGIMUS (COGNition Impairment in Multiple Sclerosis) study. *Neurology* 2008; 70 (Suppl. 1): P04.170.
33. Langdon, DW, Reder, AT, Goodin, D, et al. EDSS and MRI burden of disease predict cognitive status at 16 years: data from the eh IFNB-1b long-term follow up study. *Neurology* 2008; 70 (Suppl. 1): P04.155.
34. Benedict, RH, Bruce, J, Dwyer, MG, et al. Diffusionweighted imaging predicts cognitive impairment in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2007; 13: 722–730.
35. Bagert, B, Camplair, P, Bourdette, D. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis: a natural history, pathophysiology and management. *CNS Drugs* 2002; 16: 445–455.
36. Amato, MP, Portaccio, E, Zipoli, V. Are there protective treatments for cognitive decline in MS. *J Neurol Sci* 2006; 245: 183–186.
37. Christodoulou, C, Melville, P, Scherl, WF, MacAllister, WS, Elkins, LE, Krupp, LB. Effects of donepezil on memory and cognition in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2006; 245: 127–136.
38. Christodoulou, C, MacAllister, WS, McLinsky, NA, Krupp, LB. Treatment of cognitive impairment in multiple sclerosis: is the use of acetylcholinesterase inhibitors a viable option. *CNS Drugs* 2008; 22: 87–97.
39. Freedman, MS. Disease-modifying drugs for multiple sclerosis: current and future aspects. *Expert Opin Pharmacother* 2006; 7 (Suppl. 1): S1–S9.
40. Fischer, JS, Priore, RL, Jacobs, LD, et al. Neuropsychological effects of interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis. Multiple Sclerosis Collaborative Research Group. *Ann Neurol* 2000; 48: 885–892.
41. Pliskin, NH, Hamer, DP, Goldstein, DS, et al. Improved delayed visual reproduction test performance in multiple sclerosis patients receiving interferon beta-1b. *Neurology* 1996; 47: 1463–1468.
42. Flechter, S, Vardi, J, Finkelstein, Y, Pollak, L. Cognitive dysfunction evaluation in multiple sclerosis patients treated with interferon beta-1b: an open-label prospective 1 year study. *Isr Med Assoc J* 2007; 9: 457–459.
43. Barak, Y, Achiron, A. Effect of interferon-beta-1b on cognitive functions in multiple sclerosis. *Eur Neurol* 2002; 47: 11–14.
44. Patti, F, Amato, M, Tola, MR, et al. Effects of subcutaneous interferon beta on disease parameters and cognition in patients with early relapsing-remitting multiple sclerosis: longitudinal clinical and cognitive results from the COGIMUS (COGNition Impairment in Multiple Sclerosis) study. *Neurology* 2008; 70 (Suppl. 1): A212.
45. Weinstein, A, Schwid, SI, Schiffer, RB, McDermott, MP, Giang, DW, Goodman, AD. Neuropsychologic status in multiple sclerosis after treatment with glatiramer. *Arch Neurol* 1999; 56: 319–324.
46. Faiss, J, Apel, A, Baum, K, et al. First demyelination and cognition in multiple sclerosis (FIDCOGMS). *Neurology* 2008; 70 (Suppl. 1): P05.097.
47. Kappos, L, Polman, CH, Freedman, MS, et al. Treatment with interferon beta-1b delays conversion to clinically definite and McDonald MS in patients with clinically isolated syndromes. *Neurology* 2006; 67: 1242–1249.
48. Kappos, L, Freedman, MS, Polman, CH, et al. Effect of early versus delayed interferon beta-1b treatment on disability after a first clinical event suggestive of multiple sclerosis: a 3-year follow-up analysis of the BENEFIT study. *Lancet* 2007; 370: 389–397.
49. Ozkabas, S, Idiman, E, Kaya, D, Poyraz, T, Poyraz, E. Effects of mitoxantrone treatment on cognitive and physical disability in patients with multiple sclerosis. *Neurology* 2008; 70 (Suppl. 1): P02.117.