

Zaburzenia poznawcze w stwardnieniu rozsianym i możliwości terapii

Cognitive disturbances in multiple sclerosis and therapeutic approaches

Iwona Kurkowska-Jastrzębska¹, Dagmara Mirowska-Guzel^{1,2}

¹II Klinika Neurologii Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

²Katedra i Zakład Farmakologii Doświadczalnej i Klinicznej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Słowa kluczowe: funkcje poznawcze, stwardnienie rozsiane, zaburzenia poznawcze

Key words: cognitive functions, multiple sclerosis, cognitive disorders

Zaburzenia wyższych czynności nerwowych występują u ponad połowy (40–60%) chorych na stwardnienie rozsiane (SR) [1]. Najczęściej mają one charakter zaburzenia tylko pojedynczych funkcji, jak na przykład: uwaga, pamięć, mowa, płynność (fluencja) słowna, myślenie abstrakcyjne, funkcje wzrokowo-przestrzenne; te izolowane zaburzenia mogą jednak pogłębiać się, wraz z postępem choroby, do pełnego obrazu otępienia. Zaburzenia poznawcze w znaczący sposób zaburzają funkcjonowanie i obniżają jakość życia chorych na SR. Chorzy tacy rzadziej pracują, wykazują słabsze zaangażowanie w różne typy aktywności zawodowej i społecznej i są bardziej podatni na zaburzenia psychiczne.

Pod względem zaburzeń poznawczych chorzy na SR są grupą bardzo niejednorodną. U niektórych z nich nie wystąpią zaburzenia poznawcze w żadnej postaci, u innych objawy takie mogą być nasilone i postępujące od początku trwania choroby. Badania zaburzeń poznawczych we wczesnym SR (definiowanym jako czas do pojawienia się drugiego rzutu choroby lub jako izolowany zespół kliniczny — CIS) wykazały istnienie grupy pacjentów z zaburzeniami pamięci, zaburzeniami wzrokowo-przestrzennymi i zaburzeniami uwagi. Generalnie, chorzy na SR osiągają w testach neuropsychologicznych znacznie gorsze wyniki niż zdrowa grupa kontrolna pod względem wieku, płci i wykształcenia [1, 2].

Zaburzenia poznawcze mogą pojawić się na początku choroby lub w trakcie jej trwania. Nie są zależne od stopnia niesprawności, tj. od postępu uszkodzenia innych części układu nerwowego, a ich obecność oraz nasilenie nie korelują z wynikiem uzyskiwanym w skali EDSS. Z drugiej strony, u osób z postępującymi zaburzeniami poznawczymi stwierdzono szybsze pogarszanie się funkcji ruchowych w porównaniu z osobami, u których nie wykazano nieprawidłowości w zakresie funkcji poznawczych. Zaburzenia poznawcze mają zwykle u chorych na SR charakter postępujący i zaostrzają się w czasie rzutu choroby. W obserwacjach prospektywnych pokazano, że chorzy bez zaburzeń poznawczych na początku badania nie wykazywali pogorszenia tych funkcji w dalszym przebiegu choroby i osiągnęli w testach neuropsychologicznych wyniki porównywalne z początkowymi. Chorzy z łagodnymi zaburzeniami poznawczymi na początku badania wykazywali natomiast znaczne pogorszenie w stosunku do stanu wyjściowego [2].

W większości badań wskazuje się, że zaburzenia poznawcze częściej występują u chorych z postacią pierwotną lub wtórnie postępującą niż nawracająco-zwalniającą i nieco częściej w postaci wtórnie niż pierwotnie postępującej. Zwraca się też uwagę, że z różnymi postaciami SR wiążą się różne deficyty na przykład zaburzenie fluencji słownej występuje częściej w postaci nawracająco-zwalniającej. Zaburzenia funkcji poznawczych mogą jednak wystąpić we wszystkich postaciach SR, nawet tych o łagodnym przebiegu (EDSS < 3 i co najmniej 15-letni przebieg choroby). W tej grupie występowanie łagodnych zaburzeń poznawczych stwierdzono u 44% pacjentów [2].

Opisywane są przypadki SR przebiegającego wyłącznie jako zaburzenia poznawcze lub psychiczne [3]. Sugeruje się, że istnieje specjalna postać SR z dominującymi zaburzeniami funkcji poznawczych lub zaburzeniami psychicznymi, tak zwane mózgowe SR. Wariant ten występuje głównie u kobiet, rozpoczyna się w 3. lub 4. dekadzie życia i ma dowolny przebieg. U ponad połowy takich chorych stwierdzano nieprawidłowy wynik badania wzrokowych potencjałów wywołanych, u około 80% zwiększoną syntezę immunoglobulin w płynie mózgowo-rdzeniowym i występowanie prązków oligoklonalnych, a w badaniu MRI występowanie typowych ognisk demielinizacyjnych i zanik korowy. Zwraca też uwagę fakt, że około 30% pacjentów z nowo rozpoznanym SR ma w wywiadzie różnego rodzaju zaburzenia psychiczne, głównie depresję.

Zaburzenia poznawcze u chorych z SR mają najczęściej charakter podkorowy z dominującymi zaburzeniami pamięci świeżej, funkcji wzrokowo-przestrzennych, funkcji wykonawczych, zwykle bez zaburzeń językowych. Nie wielki odsetek pacjentów wykazuje jednak zaburzenia poznawcze typu korowego, głównie pod postacią zaburzeń pamięci werbalnej. Warto podkreślić, że wyniki badań klinicznych wskazują na poprawę stanu tych chorych po lekach cholinergicznym oraz rehabilitacji neuropsychologicznej [1].

Mechanizm powstawania zaburzeń poznawczych korowych u chorych na SR jest niejednorodny. Częściowo odpowiedzialne za zaburzenia funkcji klasyfikowanych jako korowe może być uszkodzenie połączeń podkorowych (szczególnie występujących w warstwie podkorowej włókien U), a także występowanie korowych ognisk zapalnych lub nasilony zanik korowo-podkorowy. W badaniach neuroobrazowych związek z zaburzeniami poznawczymi wykazano głównie dla parametrów określających stopień zaniku istoty szarej, a w znacznie mniejszym stopniu dla ognisk uszkodzeń istoty białej.

W badaniu autopsyjnym 27 pacjentów z różnym przebiegiem SR, oprócz typowych, mnogich ognisk demielinizacji w istocie białej okołokomorowej, ciele modelowatym i podnamiotowo, stwierdzono występowanie rozsia- nych ognisk demielinizacji w korze mózgu. [4]. W postaci ostrej i nawracająco-zwalniającej dominowały drobne ogniska korowo-podkorowe i okołonaczyniowe ogniska demielinizacji w korze. W postaciach przewlekłe postępujących dominowały ogniskowe lub rozległe ogniska demielinizacyjne penetrujące od opony miękkiej i obejmujące zewnętrzne warstwy kory, a czasami całą grubość kory. Ogniska takie obejmowały zwykle obszary u podstawy zakrę-

tów korowych i głęboko położone zakręty, na przykład korę wyspy, zakręt obręczy i podstawę płata czołowego lub skroniowego. Ogniska demielinizacji korowej nie są widoczne w rutynowym MRI, ale u części chorych ogniska oprócz kory mogą obejmować obszar korowo-podkorowy, co pozwala na ich uwidocznienie w projekcji FLAIR. Demielinizacja korowa nie jest też jednoznaczna z jej zanikiem. W badaniu PET u chorych na SR z zaburzeniami pamięci ujawniono zmniejszony metabolizm w obrębie hipokampa, zakrętu obręczy, kory przedczołowej, asocjacyjnej kory wzrokowej i czuciowej. W związku z tym demielinizacja korowa może być odpowiedzialna za występowanie deficytów w zakresie funkcji poznawczych.

Spektroskopia rezonansu magnetycznego wykazała cechy degeneracji istoty białej (obniżone stężenie N-acetyloaspartatu — NAA) w obszarach, które w klasycznym MRI wydawały się niezmiennione (*normal appearing white matter*). Jednak nawet badania zawartości NAA w strukturach OUN rzadko korelują z obserwowanymi zaburzeniami poznawczymi; udało się jedynie wykazać związek uszkodzenia jądra miejsca sinawego po stronie prawej z zaburzeniami uwagi. W zakresie analizy zależności zaburzeń poznawczych od stopnia uszkodzenia mózgu bardziej przydatna wydaje się ocena całkowitej zawartości NAA/Cr w mózgu. Parametr ten stanowi wskaźnik stopnia zaniku całego mózgu i koreluje z zaburzeniami poznawczymi. Podkreśla się, że występowanie zaburzeń poznawczych u chorych na SR wskazuje na postępujący i aktywny proces chorobowy, wymagający rozważenia rozpoczęcia lub zmiany leczenia immunomodulującego.

Próby leczenia zaburzeń poznawczych w SR inhibitorami acetylocholinesterazy (AChE) wydają się obiecujące. Brakuje jednak wystarczających wyników pochodzących z dużych badań klinicznych, przemawiających za przydatnością tych leków [5]. Wyniki badań stosowania donepezylu w części doniesień wykazują poprawę niektórych

funkcji poznawczych u chorych na SR, w innych nie odnotowano takiej zależności. Rivastigmina, inny lek hamujący acetylocholinesterazę, jest obecnie w trakcie badania obejmującego chorych na SR z zaawansowanymi zaburzeniami poznawczymi. Sugeruje się, że u chorych z otępieniem powinno się podjąć próbę terapii lekami cholinergicznymi lub innymi stosowanymi w otępieniach (m.in. alzheimerowskim) [5].

Istotną kwestią jest rehabilitacja wyższych czynności nerwowych u chorych na SR [6]. Istnieje niewiele badań podejmujących tę problematykę, a ich wyniki pozostają kontrowersyjne. Programy rehabilitacyjne oferowane chorym na SR w dotychczasowych badaniach dotyczyły rehabilitacji funkcji pamięci, zdolności komunikacyjnych i zaburzeń uwagi. Panel Ekspertów Amerykańskiego Towarzystwa Stwardnienia Rozsianego, analizując wyniki badań nad rehabilitacją zaburzeń poznawczych w SR, nie zarekomendował tego typu postępowania, a zwrócił większą uwagę na inne działania kompensujące te zaburzenia.

Piśmiennictwo

1. Amato M.P., Zipoli V., Portaccio E. Multiple sclerosis-related cognitive changes: a review of cross-sectional and longitudinal studies. *J. Neurol. Sci.* 2006; 245 (1–2): 41–46.
2. Huijbregts S.C., Kalkers N.F., de Sonneville L.M., de Groot V., Reuling I.E., Polman C.H. Differences in cognitive impairment of relapsing remitting, secondary, and primary progressive MS. *Neurology* 2004; 63: 335–339.
3. Zarei M. Clinical characteristics of cortical multiple sclerosis. *J. Neurol. Sci.* 2006; 245: 53–58.
4. Kutzelnigg A., Lassmann H. Cortical demyelination in multiple sclerosis: A substrate for cognitive deficits? *J. Neurol. Sci.* 2006; 245: 123–126.
5. Porcel J., Montalban X. Anticholinesterasics in the treatment of cognitive impairment in multiple sclerosis. *J. Neurol. Sci.* 2006; 245: 177–183.
6. O'Brien A.R., Chiaravalloti N., Goverover Y., Deluca J. Evidenced-based cognitive rehabilitation for persons with multiple sclerosis: a review of the literature. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 2008; 89 (4): 761–769.

Adres do korespondencji: dr med. Iwona Kurkowska-Jastrzębska
II Klinika Neurologii Instytutu Psychiatrii i Neurologii
al. Sobieskiego 9, 02-957 Warszawa
tel.: 0 22 458 25 37, faks: 0 22 458 27 31
e-mail: kurkowsk@ipin.edu.pl