

PROTOKOL PROJEKTU S NÁZVOM „EFEKT IMUNOMODULAČNEJ LIEČBY NA KOGNITÍVNE FUNKCIE U PACIENTOV S ROZTRÚSENOU SKLERÓZOU“

Project protocol title “The Effect of Disease-Modifying Therapy on Cognitive Functions in Patients with Multiple Sclerosis”

Branislav KOLLÁR, Bianka SUCHÁ, Peter TURČÁNI, Stela BIATHOVÁ, Katarína KLOBUČNÍKOVÁ, Pavel ŠIARNIK

I. neurologická klinika Lekárskej fakulty Univerzity Komenského a Univerzitnej nemocnice Bratislava, prednosta prof. MUDr. P. Turčáni, PhD.

Abstrakt

Úvod do problematiky. Roztrúsená skleróza (RS) je chronické, imunitne mediované, zápalové, demyelinizačné a neurodegeneratívne ochorenie centrálného nervového systému (CNS), ktoré sa typicky manifestuje v mladom veku a je jednou z najčastejších príčin invalidity v produktívnom veku. Ide o ochorenie postihujúce rôzne časti CNS, preto aj prejavy RS môžu byť rôznorodé. Jedným z prejavov ochorenia môže byť aj prítomnosť kognitívnej poruchy (KP). Tá môže byť u pacientov prítomná už v počiatočných fázach ochorenia a postupne môže progredovať až do pásma ťažkej KP.

Cieľ práce. V aktuálnom článku prezentujeme protokol vedecko-výskumného projektu, pri ktorom plánujeme zhodnotiť efekt imunomodulačnej, ochorenie modifikujúcej liečby (DMT), na kognitívne funkcie (KF) u pacientov s RS.

MATERIÁL A METODIKA. Na základe dostupnej literatúry bol vytvorený protokol pre zhodnotenie efektu DMT na KF u pacientov s RS.

Výsledky. Výsledky doteraz publikovaných štúdií poukazujú na to, že dlhodobé užívanie DMT môže pôsobiť protektívne na KF u pacientov s RS. Zároveň poukazujú aj na dôležitosť longitudinálneho sledovania KF.

Záver. KP patrí k prejavom RS, na ktoré sa v minulosti dostatočne nemyslelo, a to aj napriek tomu, že môže významne ovplyvňovať kvalitu života u takto postihnutých jedincov. V súčasnosti sa už tejto problematike začína venovať dostatočná pozornosť. Nami realizovaný vedecko-výskumný projekt je toho ďalším dôkazom (tab. 2, lit. 3). Text v PDF www.lekarsky.herba.sk.

KLÚČOVÉ SLOVÁ: roztrúsená skleróza, kognitívna porucha, neuropsychologické vyšetrenie kognitívnych funkcií.
Lek Obz 2025, 74 (3): 97-99

Abstract

Introduction. Multiple sclerosis (MS) is a chronic, autoimmune, inflammatory, demyelinating and neurodegenerative disease of the central nervous system (CNS) that typically affects young people of working age. MS impacts various parts of the CNS, leading to a broad spectrum of symptoms. One of the manifestations of MS is cognitive impairment (CI). CI can be present in people with MS (pwMS) from the early stages of the disease and can progress to severe CI.

Objective. In this article, we present a protocol that is part of a research study, in which we plan to explore the effect of immunomodulating, disease-modifying therapy (DMT) on cognitive functions (CF) in people with pwMS.

Material and methods. After conducting a thorough review of the literature, we created a protocol to assess the effect of DMT on CF in people with pwMS.

Results. The results of research studies indicate that the long-term use of DMT can have a protective effect on CF in people with pwMS. Additionally, they also emphasize the importance of longitudinal monitoring of CF.

Conclusions. In the past, CI as a symptom of MS was not thoroughly investigated, even though it can significantly affect the quality of life of people with pwMS. Currently, CI in MS is the subject of many research studies, including our own research project (Tab. 2, Ref. 3). Text in PDF www.lekarsky.herba.sk.
KEY WORDS: multiple sclerosis, cognitive impairment, neuropsychological assessment of cognitive functions.

Lek Obz 2025, 74 (3): 97-99

V prvých dvoch článkoch, ktoré boli publikované na stránkach Lekárskeho obzoru, sa Mgr. Suchá a Mgr. Biathová bližšie venovali rozboru základných informácií, ktoré sa týkali roztrúsenej sklerózy (RS), kognitívnej poruchy (KP), ale aj analýzy rôznych faktorov, ktoré môžu KP u pacientov s RS ovplyvniť. Zároveň charakterizovali

aj rôzne nástroje, ktoré sú na diagnostiku a sledovanie KP u pacientov s RS najčastejšie používané, a predostreli tiež perspektívy ďalšieho výskumu v tejto oblasti^[1,2].

V tomto príspevku predkladáme ako samostatný dokument protokol a takisto uvádzame aj časový

harmonogram a algoritmus našej vedecko-výskumnej štúdie, ktorá sa týka hodnotenia efektu imunomodulačnej, ochorenie modifikujúcej liečby (DMT) na kognitív-

ne funkcie (KF) u pacientov s RS. Protokol prikladáme vo forme tabuľky 1, časový harmonogram a algoritmus výskumu vo forme tabuľky 2.

Tabuľka 1. Protokol projektu: Efekt imunomodulačnej liečby na kognitívne funkcie u pacientov s roztrúsenou sklerózou.

Ciele	Komplexné a podrobné vyšetrenie KF u pacientov s RS. Zistenie prítomnosti depresívnej symptomatiky. Klinické vyšetrenie pacienta so stanovením miery jeho funkčného zneschopenia. Preskúmanie ďalších klinických a paraklinických premenných, ktoré potenciálne vplyvajú a súvisia so vznikom KP. Zhodnotenie asociácie medzi KF a DMT pri RS.
Sledované premenné	KF. Depresívna symptomatika. Miera funkčného zneschopenia. Vybrané anamnestické údaje (dĺžka trvania ochorenia, jeho priebeh atď.). Plazmatická hladina ľahkých reťazcov neurofilamentov (pNfL). Nálezy magnetickej rezonancie (MR) mozgu, MR volumetrie. Užívaná DMT.
Inklúzne kritéria	Pacientom podpísaný informovaný súhlas s výskumom. Pacienti s potvrdenou diagnózou RS (na základe diagnostických kritérií podľa McDonalda ⁽³⁾), vo veku 18 rokov a viac. Pacient je liečený DMT, ktorej efekt je vo výskume sledovaný, konkrétne: glatirameracetát, interferón beta 1-a, teriflunomid, dimetyl fumarát, kladribín, fingolimod, natalizumab, ofatumumab.
Exklúzne kritéria	U pacienta bol prítomný relaps v dobe 12 týždňov a menej pred začiatkom výskumu. Pacient užíva alebo užíval steroidy v dobe 4 týždne a menej pred začiatkom výskumu. Prítomnosť iného neurodegeneratívneho ochorenia. V minulosti zaznamenané neurovývinové ochorenie (napr. ADHD, porucha učenia atď.). Prítomnosť výraznej depresívnej symptomatiky (napríklad epizóda ťažkej depresie). Absolvovanie komplexného vyšetrenia KF menej ako 6 mesiacov pred začiatkom výskumu. Prítomnosť motorického a senzorického deficitu, ktorá by výrazne komplikovala administráciu testov. Pacient nemá ako materinský jazyk slovenčinu, ktorú by aktívne používal v každodennom styku.
Veľkosť súboru	Najmenej 50 pacientov.
Dizajn projektu	<ol style="list-style-type: none"> 1. Komplexné a podrobné vyšetrenie KF u pacientov s RS za účelom potvrdenie prítomnosti/neprítomnosti KP. 2. Zisťovanie prítomnosti depresívnej symptomatiky pomocou dotazníka. 3. Klinické vyšetrenie pacienta za účelom zhodnotenia miery jeho funkčného zneschopenia. 4. Odber krvi na laboratórnu analýzu pNfL. Tento odber bude realizovaný v rovnakom čase ako vyšetrenie KF. 5. Vyšetrenie pomocou MR. Vyšetrenie KF prebehne v časovom rozmedzí najviac 12 týždňov pred a 12 týždňov po realizácii MR vyšetrenia. 6. Analýza vybraných klinických a paraklinických premenných, ktoré potenciálne vplyvajú a súvisia so vznikom KP (napr. dĺžka trvania ochorenia, klinický priebeh ochorenia, prítomnosť depresívnej symptomatiky, miera funkčného zneschopenia, pNfL, MR, MR volumetria). 7. Opakované vyšetrenia pacientov po 12 a 24 mesiacoch pomocou metód uvedených v bodoch 1-5. <p>Charakteristika realizovaných paraklinických vyšetrovacích metód: <u>Odber venóznej krvi na stanovenie pNfL:</u> Do skúmavky s EDTA budú odobraté cca 3 ml krvi. Krv sa bude centrifugovať pri 4000 otáčkach počas 10 minút. Tým bude získaná vzorka plazmy, ktorá bude následne rozdelená do 3 Eppendorf mikroskúmaviek. 2 Eppendorf mikroskúmavky budú uskladnené do mrazu na -70 °C a postupne budú expedované na suchom ľade v nádobe s kontrolovanou teplotou do Neuroimunologického ústavu SAV, kde bude zrealizované samotné vyšetrenie. Vyšetrenie bude realizované metódou SIMOA® (single molecule array), pričom použitý bude NF-Light Advantage Kit na analyzátore Simoa-HD1, podľa protokolu, ktorý bol vydaný výrobcom (Quanterix, Lexington, MA, USA). <u>MR + MR volumetria:</u> MR vyšetrenie bude realizované podľa štandardizovaného protokolu (SAG 3D Flair + MPR-TRA 1 a 3 mm, TRA T2, postkontrastné TRA T1 3D, volumetria – program Icobrain od spoločnosti Icometrix). Hodnotenie MR vyšetrenia bude pozostávať z: Analýzy objemu lézií (objem T2/Flair lézií, objem T1 black holes, objem postkontrastne sa sýtiacich lézií). Analýzy objemu globálnych charakteristík mozgu (napr. objem bielej hmoty, objem šedej hmoty). Analýzy objemu vybraných kortikálnych a subkortikálnych štruktúr (napr. cerebellum, thalamus, corpus callosum, bazálne gangliá a pod.).</p>
Dĺžka projektu	48 mesiacov.
Intervenčné metódy	Štandardný odber venóznej krvi.
Riziká projektu	Projekt zahŕňa realizáciu neinvazívnych vyšetrovacích postupov (anamnéza, vyšetrenie KF, depresívnej symptomatiky, miery funkčného zneschopenia, MR + MR volumetria). Jediným invazívnym vyšetrením v tomto projekte je odber krvi na laboratórnu analýzu pNfL, ktorý je však zároveň štandardnou súčasťou monitorovania priebehu RS.

Očakávané výhody	Predkladaný projekt predpokladá podrobné vyšetrenie KF u pacientov s RS a zisťovanie prítomnosti depresívnej symptomatiky u týchto pacientov. Následne je plánované zhodnotenie asociácie medzi KF a DMT. Sekundárnym cieľom výskumu je aj preskúmanie ďalších asociácií, ktoré potenciálne vplyvujú a súvisia so vznikom KP. Tento výskum zahŕňa vyšetrenia, ktoré by mali byť realizované u každého pacienta s RS, a zároveň aj zhodnotenie efektu štandardnej liečby, ktorá by mala byť pre pacientov s RS prospešná. Podrobnejšie budú vyšetrené len KF. Tento výskum by mal priniesť niektoré ďalšie poznatky, ktoré by mohli skvalitniť starostlivosť o pacientov s RS, a tým prispieť k zlepšeniu kvality ich života. Cielená pozornosť, ktorá bude venovaná DMT vo vzťahu ku KF, môže priniesť aj informácie, ktoré by poukázali na to, že podrobnejšie a štandardizované vyšetrenie KF môže byť prínosné aj pri hodnotení celkovej efektivity liečby pacientov s RS.
Zúčastnené pracovisko	I. neurologická klinika LF UK a UNB

Tabuľka 2. Časový harmonogram a algoritmus výskumu.

	Skrining (S)	V0 (1. vyšetrenie)	V12 (2. vyšetrenie)	V24 (3. vyšetrenie)
Deň/mesiac	Môžu byť v jeden deň		Mesiac 12	Mesiac 24
Infosúhlas/podpis	X			
Osobné údaje		X	X	X
Anamnéza		X	X	X
Klinické testy (EDSS, 9HPT, T25FW)		X	X	X
Komplexné vyšetrenie kognitívnych funkcií		X	X	X
Depresívna symptomatika (PHQ-9)		X	X	X
Odber krvi (pNfL)		X	X	X
MR, volumetria		X	X	X

Záver

RS je chronické, imunitne mediované, zápalové, demyelinizačné a neurodegeneratívne ochorenie CNS, ktoré postihuje ľudí v produktívnom veku. Pretože má toto ochorenie nepredvídateľný priebeh a charakter postihujúci rôzne funkcie, je potrebné čo najkomplexnejšie monitorovanie zdravotného stavu pacienta. KP, ako aj prítomnosť symptómov depresie, môžu aj izolovane poukazovať na rozvíjajúcu sa progresiu ochorenia.

Hlavným cieľom prezentovaného projektu bude posúdenie efektu DMT na KF u pacientov s RS. Nemenej dôležitým cieľom však bude aj preskúmanie ďalších asociácií, ktoré potenciálne vplyvujú a súvisia so vznikom KP. Pevne veríme, že naše výsledky ešte viac zdôraznia dôležitosť komplexného, pravidelného a štandardizovaného vyšetrenia KF u pacientov s RS. Adekvátna intervencia u pacientov s KP totiž môže veľmi významne pozitívne ovplyvniť kvalitu ich života. V budúcnosti by sme sa chceli samostatne zaoberať aj témou efektivity rôznych postupov rehabilitácie a tréningu KF, pretože pacientom s prítomnou KP by mala byť táto forma intervencie štandardne ponúknutá a aplikovaná.*

***Poďakovanie:** Táto publikácia bola podporená grantmi APVV-15-0228 a APVV-21-0261.

Vyhlasenie o ľudských právach: Autori vyhlasujú, že všetky použité postupy boli v súlade s etickými normami príslušnej etickej komisie pre klinickú prácu s ľuďmi a práca bola realizovaná v súlade s Helsinskou deklaráciou.

Informovaný súhlas: Autori publikácie vyhlasujú, že od všetkých účastníkov klinickej štúdie bol získaný informovaný súhlas.

Konflikt záujmov: Autori práce vyhlasujú, že nemajú žiaden konflikt záujmov.

Literatúra

- SUCHÁ B, BIATHOVÁ S. Efekt imunomodulačnej liečby na kognitívne funkcie u pacientov s roztrúsenou sklerózou. I. časť: Poruchy kognitívnych funkcií u pacientov s roztrúsenou sklerózou. Lek Obz 2025, 74 (2), s. 48-53.
- SUCHÁ B, BIATHOVÁ S. Efekt imunomodulačnej liečby na kognitívne funkcie u pacientov s roztrúsenou sklerózou. II. časť: Diagnostika kognitívnej poruchy u pacientov s roztrúsenou sklerózou. Lek Obz 2025, 74 (3). In press.
- THOMPSON AJ, BANWELL BL, BARKHOF F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. Lancet Neurol 2018, 17 (2): 162 – 173.

Do redakcie došlo 20. 12. 2024.

Adresa pre korešpondenciu:

Mgr. Bianka Suchá
I. neurologická klinika LF UK a UNB
Mickiewiczova 13
813 69 Bratislava
E-mail: sucha50@uniba.sk