

Univerzita Karlova

2. lékařská fakulta

Studijní program: Neurovědy



MUDr. Eva Hynčicová

Pomocné markery při sledování pacientů v časně fázi roztroušené sklerózy

Diagnostic markers in patients in the early stage of multiple sclerosis

Dizertační práce

Školitel: doc. MUDr. Jan Laczó, Ph.D.

Praha, 2018

PROHLÁŠENÍ

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracovala samostatně a že jsem řádně uvedla a citovala všechny použité prameny a literaturu. Současně prohlašuji, že práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

Souhlasím s trvalým uložením elektronické verze své práce v databázi systému meziuniverzitního projektu Theses.cz za účelem soustavné kontroly podobnosti kvalifikačních prací.

V Praze, 31.1.2018

Eva Hynčicová

Identifikační záznam:

Hynčicová, Eva. *Pomocné markery při sledování pacientů v časně fázi roztroušené sklerózy. [Diagnostic markers in patients in the early stage of multiple sclerosis]*. Praha, 2018. Počet stran 96. Přílohy – 5 prací publikovaných v časopisech s IF. Dizertační práce (Ph.D.).
Univerzita Karlova, 2. lékařská fakulta, Neurologická klinika 2. LF UK a FN Motol, 2018,
doc. MUDr. Jan Laczó, Ph.D.

OBSAH	
PODĚKOVÁNÍ	7
SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK	8
ABSTRAKT	10
ABSTRACT	12
1. ÚVOD	14
1.1. Etiopatogeneze	14
1.2. Klinický obraz a průběh	15
1.3. Diagnostika a diagnostická kritéria	16
1.4. Léčba	19
1.5. Potenciální prognostické markery a markery odpovědávosti na léčbu.....	23
1.5.1. Potenciální prognostické MR markery	23
1.5.2. Potenciální prognostické kognitivní markery	24
1.5.2.1. Nejčastěji postižené kognitivní domény	25
1.5.2.2. Používané kognitivní baterie	26
1.5.2.3. Strukturální koreláty na MR.....	27
1.5.3. Potenciální prognostické neuropsychiatrické markery.....	28
1.5.3.1. Nejčastější neuropsychiatrické příznaky	29
1.5.3.2. Používané škály a dotazníky	30
1.5.3.3. Strukturální koreláty na MR.....	30
1.5.4. Sledování odpovědávosti na léčbu.....	30
1.5.4.1. Protilátky proti IFN B	31
1.5.4.2. MxA	31
1.6. Kvalita života	32
2. CÍLE PRÁCE A HYPOTÉZY	33
3. METODIKA	35
3.1. Kognitivní postižení a jeho strukturální koreláty u pacientů s klinicky izolovaným syndromem	35
3.1.1. Charakteristika souboru.....	35
3.1.2. Baterie kognitivních testů.....	37
3.1.3. Magnetická rezonance	37
3.1.4. Statistická analýza	38
3.2. Hodnocení kvality života, neuropsychiatrických příznaků a jejich strukturálních korelátů u pacientů s klinicky izolovaným syndromem.....	39
3.2.1. Hodnocení životní spokojenosti u pacientů s klinicky izolovaným syndromem ...	39
3.2.1.1. Charakteristika souboru.....	39

3.2.1.2. Administrované dotazníky	40
3.2.1.3. Statistická analýza	41
3.2.2. Hodnocení neuropsychiatrických příznaků, kvality života a jejich strukturálních korelátů na MR mozku	41
3.2.2.1. Charakteristika souboru.....	41
3.2.2.2. Administrované dotazníky	42
3.2.2.3. Magnetická rezonance	43
3.2.2.4. Statistická analýza	44
3.3. Dynamika mRNA MxA u pacientů léčených IFN β	45
3.3.1 Charakteristika souboru.....	45
3.3.2. Metodika vyšetření mRNA MxA a protilátek proti IFN β	46
3.3.3. Statistická analýza	47
4. VÝSLEDKY	47
4.1. Kognitivní postižení a jeho strukturální koreláty u pacientů s klinicky izolovaným syndromem	47
4.1.1. Postižení kognitivních funkcí.....	47
4.1.2. Hodnocení výsledků magnetické rezonance	53
4.1.3. Strukturální koreláty kognitivního postižení.....	54
4.2. Hodnocení kvality života, neuropsychiatrických příznaků a jejich strukturálních korelátů u pacientů s klinicky izolovaným syndromem.....	55
4.2.1. Hodnocení životní spokojenosti u pacientů s klinicky izolovaným syndromem ...	55
4.2.2. Hodnocení neuropsychiatrických příznaků, kvality života a jejich strukturálních korelátů na MR mozku	58
4.3. Dynamika MxA u pacientů léčených IFN β	66
4.3.1 Klinický průběh u sledovaných pacientů	66
4.3.2. Hladiny MxA a NAbs u pacientů léčených IFN β	66
4.3.3. Dynamika laboratorních markerů v souvislosti s aktivitou onemocnění	69
5. DISKUZE	70
5.1. Kognitivní postižení a jeho strukturální koreláty u pacientů s klinicky izolovaným syndromem	70
5.2. Hodnocení kvality života, neuropsychiatrických příznaků a jejich strukturálních korelátů u pacientů s klinicky izolovaným syndromem.....	73
5.2.1. Hodnocení životní spokojenosti u pacientů s klinicky izolovaným syndromem ...	73
5.2.2. Hodnocení neuropsychiatrických příznaků, kvality života a jejich strukturálních korelátů na MR mozku	74
5.3. Dynamika mRNA MxA u pacientů léčených IFN β	76
6. ZÁVĚR	78

LITERATURA	80
SEZNAM PUBLIKACÍ	96

PODĚKOVÁNÍ

V první řadě bych chtěla poděkovat mému školiteli doc. MUDr. Janu Laczó, Ph.D. za odborné vedení, četné rady a připomínky a také za velkou trpělivost v průběhu studia.

Za cenné připomínky a odborné vedení bych ráda poděkovala MUDr. Evě Meluzínové a MUDr. Mgr. Janě Libertínové, Ph.D.

Poděkování patří také prof. MUDr. Petrovi Marusičovi, Ph.D. a MUDr. Aleši Tomkovi, Ph.D. za možnost plně se věnovat postgraduálnímu studiu.

Také bych chtěla poděkovat dobrovolníkům, kteří se ve svém volném čase studií zúčastnili, jednalo se především o mé blízké, přátele a také kolegy.

SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK

AES	Apathy Evaluation Scale
BAI	Beck Anxiety Inventory (Beckova škála úzkosti)
BABs	Binding antibodies (vazebné protilátky)
BDI	Beck Depression Inventory (Beckova škála deprese)
BICAMS	Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis
BRB-N	Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests
BVMT-R	Brief Visuospatial Memory Test Revised
CD	Cluster of Differentiation (klasifikace povrchových molekul imunitních buněk)
CFT	Category Fluency Test
CIS	Clinically isolated syndrome (klinicky izolovaný syndrom)
CNS	Centrální nervový systém
COWAT	Controlled Oral Word Association Test
CPE	Cytopatogenní efekt
CSF	Cerebrospinal fluid (mozkomíšni mok)
CST	California Sorting Test
DIR	Double Inversion Recovery
DIS	Dissemination in space (diseminace v prostoru)
DIT	Dissemination in time (diseminace v čase)
DSB	Digit Span Backward task
DSF	Digit Span Forward task
DTI	Diffusion Tensor Imaging
DŽS	Dotazník životní spokojenosti
EDSS	Expanded Disability Severity Scale
FLAIR	Fluid attenuated inversion recovery
FSL	FMRIB's Software Library
FSS	Fatigue Severity Scale
GLM	General Linear Model
IFNβ	Interferon beta
IQR	Interkvartilové rozpětí
JC	John Cunningham Virus
JLO	Judgment of Line Orientation Test

LST	Lesion Segmentation Toolbox
MACFIMS	Minimal Assessment of Cognitive Function in Multiple Sclerosis
MR	Magnetická rezonance
mRNA	Messenger ribonukleová kyselina
MSNQ	Multiple Sclerosis Neuropsychological Screening Questionnaire
MTR	Magnetization Transfer
MxA	Myxovirus resistance protein A
NAbs	Neutralizing antibodies (neutralizační protilátky)
nBP	Normalized brain parenchymal volume (normalizovaný objem mozkové tkáně)
nGM	Normalized grey matter volume (normalizovaný objem šedé hmoty)
nWM	Normalized white matter volume (normalizovaný objem bílé hmoty)
PASAT	Paced Auditory Serial Addition Test
PCR	Polymerase chain reaction (polymerázová řetězová reakce)
RAVLT	Rey Auditory Verbal Learning Test
RS	Roztroušená skleróza
SDMT	Symbol Digit Modalities Test
SF-36	Short-Form Health Survey-36
SRT	Selective Reminding Test
TMT A	Trail Making Test A
TMT B	Trail Making Test B
TRU	Ten-Fold Reduction Unit
TRU/ml	jednotka titru NAbs
VBM	Voxel-based Morphometry
WLG	Word List Generation Test

ABSTRAKT

Předkládaná dizertační práce se zabývá stanovením pomocných markerů pro zhodnocení vývoje onemocnění u pacientů s klinicky izolovaným syndromem (CIS) a analýzou laboratorních markerů účinnosti léčby u pacientů léčených interferonem beta (IFN β). Tato práce je výsledkem 4 studií.

První studie se zabývala hodnocením kognitivního postižení a jeho strukturálních korelátů u pacientů s CIS. Pomocí rozsáhlého neuropsychologického vyšetření a magnetické rezonance (MR) s volumetrickou analýzou jsme prokázali přítomnost kognitivního postižení u 18-37 % pacientů s CIS v téměř všech kognitivních doménách a mozkovou atrofií především ve fronto-temporálním kortexu a thalamu. Dále jsme u těchto pacientů prokázali souvislost mezi zrakově prostorovými funkcemi a objemem bílé hmoty mozku.

Další dvě studie se zabývaly neuropsychiatrickými příznaky, životní spokojeností, kvalitou života a jejich vzájemnými vztahy. Jedna z těchto studií hodnotila i MR strukturální koreláty neuropsychiatrických příznaků. Pomocí baterie cílených dotazníků jsme u pacientů s CIS prokázali přítomnost depresivních příznaků a úzkosti, menší životní spokojenost, nižší kvalitu života a vzájemný úzký vztah mezi nimi. Kvalita života více souvisela s udávanými kognitivními obtížemi než tíží klinického postižení. Ve studii s MR byl dále prokázán vztah mezi neuropsychiatrickými příznaky, objemem bílé hmoty mozku a objemem lézí v temporální, okcipitální a inzulární oblasti.

Čtvrtá studie se zabývala hodnocením laboratorních známek účinnosti léčby IFN β pomocí stanovení hladin mRNA Myxovirus resistance proteinu (MxA) a neutralizačních protilátek (NAbs). V této studii jsme neprokázali vztah mezi vstupní hladinou mRNA MxA a odpovědí na terapii IFN β , souvislost mezi klinickou aktivitou a hladinou mRNA MxA ani rozdíl v průměrné hladině mRNA MxA mezi stabilizovanými a klinicky aktivními pacienty, kteří byli NAb negativní. Prokázali jsme však, že NAb negativní pacienti tvoří heterogenní skupinu, kdy u části z nich dochází k poklesu mRNA MxA, a je proto žádoucí kromě vyšetření NAb také provádět vyšetření mRNA MxA.

Výsledky našich studií naznačují, že kognitivní postižení je přítomno až u jedné třetiny

pacientů s CIS a zahrnuje téměř všechny kognitivní domény. U pacientů s CIS se také vyskytují depresivní a úzkostné příznaky, které souvisí s menší životní spokojeností a horší kvalitou života těchto pacientů. Pacienti s CIS mají dále vyjádřenou kortikální i subkortikální atrofii a naše výsledky naznačují vztah mezi atrofií bílé hmoty, narušením zrakově-prostorových funkcí a přítomností neuropsychiatrických příznaků, které také souvisí se zvýšeným objemem lézí v určitých oblastech mozku. Nepotvrdili jsme vztah mezi vstupní hladinou mRNA MxA, odpovídavostí na terapii IFN β a klinickou aktivitou u NAbs negativních pacientů, ale prokázali jsme, že NAbs negativní pacienti nemají vždy zachovaný efekt terapie IFN β . Výsledky naší práce mohou napomoci identifikovat další markery vhodné k monitoraci vývoje onemocnění a odpovídavosti na terapii u pacientů v časných stádiích roztroušené sklerózy, což umožní zahájit cílenou léčbu vedoucí ke zlepšení kvality života těchto pacientů a oddálení invalidity.

Klíčová slova: klinicky izolovaný syndrom, kognitivní deficit, neuropsychiatrické příznaky, kvalita života, magnetická rezonance, interferon β , Myxovirus resistance protein A, neutralizační protilátky

ABSTRACT

The aims of the thesis were to assess diagnostic markers for monitoring of the disease progression in patients with clinically isolated syndrome (CIS) and laboratory markers of efficacy of the interferon beta (IFN β) therapy. This thesis includes 4 studies.

The first study was focused on evaluation of cognitive impairment and its structural correlates in patients with CIS. Using comprehensive neuropsychological testing and brain magnetic resonance imaging (MRI) with volumetric analyses we found cognitive impairment in 18–37 % of CIS patients in almost all cognitive domains. Brain volume was reduced predominantly in fronto-temporal regions and the thalamus. Next, visuo-spatial impairment was associated with lower white matter volume in patients with CIS.

The two other studies evaluated neuropsychiatric symptoms, life satisfaction, health-related quality of life and their mutual relationships. In addition, one of these two studies evaluated structural correlates of neuropsychiatric symptoms on brain MRI. Using a battery of specific questionnaires, we demonstrated depressive symptoms and anxiety in patients with CIS, lower life satisfaction, lower health-related quality of life and close mutual relationships. The quality of life was associated more with cognitive functioning than with disability in patients with CIS. Neuropsychiatric symptoms were related to white matter atrophy and increased lesion load volume in temporal, occipital and insular area.

The fourth study was focused on evaluation of laboratory markers of efficacy of the IFN β therapy by using levels of Myxovirus resistance protein (MxA) and neutralizing antibodies (NAbs). We did not find association between baseline MxA mRNA levels and responsiveness to IFN β therapy. Next, there was no association between clinical activity and levels of mRNA MxA. In NAbs negative patients, mean levels of MxA mRNA did not significantly differ between the groups classified based on the relapse status. However, we found that NAbs negative patients form a heterogeneous group and it is desirable to evaluate levels of MxA mRNA in addition to NAbs assessment.

The results of our studies suggest that cognitive impairment is present in up to one third of CIS patients and includes almost all cognitive domains. Depressive and anxiety symptoms are

present in patients with CIS and are related to lower life satisfaction and lower health-related quality of life. CIS patients have cortical and subcortical atrophy and there is relationship between white matter atrophy, visual-spatial impairment, and neuropsychiatric symptoms, which are also related to increased lesion load volume in certain brain areas. We did not confirm the relationship between the baseline levels of MxA mRNA, responsiveness to IFN β therapy and clinical activity in NAb negative patients. However, we found that in NAb negative patients the effect of IFN β therapy may not always be preserved. The results of our studies may help in identifying the specific markers for monitoring of disease progression and responsiveness to therapy in patients in the early stages of multiple sclerosis, which allows us to initiate a specific treatment leading to improvement of their health-related quality of life and to delay the progression of their disability.

Key words: clinically isolated syndrome, cognitive impairment, neuropsychiatric symptoms, quality of life, magnetic resonance, interferon β , Myxovirus resistance protein A, neutralizing antibodies

1. ÚVOD

1.1. Etiopatogeneze

Roztroušená skleróza (RS) je chronické onemocnění centrálního nervového systému, u kterého dochází kombinací autoimunitně navozeného zánětu a neurodegenerativního procesu k destrukci myelinu a zániku axonů. Její prevalence je v České republice vysoká a činí minimálně 170 případů na 100 000 obyvatel za rok. Stále vzrůstající incidence se nyní pohybuje kolem 11-12 případů na 100 000 obyvatel za rok. RS je nejčastější příčina invalidity způsobená neurologickým onemocněním u mladých dospělých a její první příznaky se objevují nejčastěji mezi 20. a 40. rokem života. Mezi rizikové faktory patří ženské pohlaví, kdy výskyt onemocnění je dvakrát častější než u mužů, a příslušnost k indoevropské rase (Havrdová E., 2013). Mezi další rizikové faktory patří geneticky podmíněná vnímavost. Riziko onemocnění u monozygotních dvojčat se zvyšuje až o třetinu a u příbuzných prvního stupně se udává pravděpodobnost vzniku choroby mezi 2-4 % (Kantarci O. et al., 2006). Mezi nejčastěji udávané vnější rizikové faktory patří především virová infekční onemocnění, nedostatek vitamínu D a kouření (Kantarci O. et al., 2006).

Z patogenetického hlediska je roztroušená skleróza autoimunitní onemocnění, u kterého hrají klíčovou roli autoreaktivní T-lymfocyty, a to zejména CD4 Th1. Jejich aktivace probíhá za spoluúčasti antigen prezentujících buněk v přítomnosti prozánětlivých cytokinů a v kontextu molekul hlavního histokompatibilního komplexu. Tyto lymfocyty rozpoznávají své cílové antigeny a po průchodu hematoencefalickou bariérou vyvolávají zánětlivou reakci, která vede k demyelinizaci a lézi axonů. Transekce axonů je především důsledkem cytotoxického působení imunitních buněk, ke kterému se později přidává snížení energetického metabolismu v důsledku poruchy funkce mitochondrií.

1.2. Klinický obraz a průběh

Nejčastější průběh RS je relaps-remitentní (RR-RS). Relaps definujeme jako nový příznak onemocnění trvající alespoň 24 hodin. Zároveň je nutno vyloučit přítomnost infekčního onemocnění a febrilie (McDonald W. I. et al., 2001). Příznaky onemocnění mohou být polysymptomatické, kdy dojde k poškození více drah najednou (typicky v oblasti mozkového kmene) nebo monosymptomatické. Mezi typické klinické příznaky RS patří poruchy zraku, citlivosti, motoriky, dále kmenové příznaky, poruchy rovnováhy a sfinkterových funkcí. Významná a častá je únava a výskyt kognitivních obtíží. Mezi poruchy zraku patří optická neuritida projevující se jako jednostranná ztráta vízu, která je často doprovázená bolestí při pohybu očním bulbem. Jako první příznak se vyskytuje u 30 % pacientů (Frohman E. M. et al., 2005) a u části z nich je přítomen tzv. Uhthoffův fenomén, kdy v souvislosti s fyzickou aktivitou či zvýšenou tělesnou teplotou dochází k reverzibilní dysfunkci zrakového nervu, jehož příčinou je zpomalení vedení demyelinizovaným nervem. U některých pacientů jsou přítomny defekty zorného pole. Mezi typické senzitivní poruchy patří poruchy kožní a hluboké citlivosti, vzácné nejsou ani bolestivé příznaky zahrnující dysestázie končetin, pocity obruče na trupu nebo radikulární bolesti. Motorické projevy jsou velmi časté a projevují se nejčastěji ve formě paraparézy nebo kvadruparézy, hemiparéza je méně častá. Postižení motoriky je nejčastější příznak vedoucí k invaliditě a spolu s kognitivními dysfunkcemi se řadí mezi příznaky, ze kterých mají pacienti největší obavy. Z kmenových příznaků jsou často přítomné okohybné poruchy zahrnující internukleární oftalmoplegii, vzácně i syndrom „jeden a půl“. Z dalších kmenových projevů se může vyskytnout neuralgie trigeminu, paréza lícního nervu, dysfagie a dysartrie. Vestibulocerebelární poruchy se často kombinují s pyramidovými, senzitivními a kmenovými příznaky. U pacientů mohou být přítomny ataktické projevy (dysmetrie, dyssynergie, dysdiadochokinéza) a tremor, především intenční, ale může se vyskytovat i tremor posturální a kinetický. Mikční obtíže jsou přítomny u 35-97 % pacientů a spolu se sexuálními poruchami jsou častým projevem této nemoci (Koldewijn E. L. et al., 1995). Kromě těchto příznaků se mohou u pacientů s RS vyskytnout i paroxysmální projevy. Jedná se často o atypické symptomy, jejichž patofyziologie není přesně známá. Mezi tyto paroxysmální projevy se řadí Lhermittův příznak vznikající při

flexi šije a popisovaný jako elektrický výboj v páteři, dále paroxysmální bolest, dystonie, dysartrie, diplopie, parestázie končetin a epileptické záchvaty. Mezi velmi vzácné příznaky RS patří extrapyramidové příznaky, poruchy řeči a poruchy vědomí.

Objektivní neurologický nález se hodnotí prostřednictvím škály Expanded Disability Status Scale (EDSS), jejíž rozsah je od 0 do 10 stupňů (Kurtzke J. F., 1983). Do hodnoty 3,5 hodnotíme celkem 7 funkčních systémů (funkce pyramidové, mozečkové, mozkového kmene, senzitivní, zrakové, sfinkterové a mentální), od hranice 4,0 je zásadní vzdálenost, kterou je pacient schopen ujít i s případnou oporou. Dle revidovaných McDonaldových kritérií z roku 2010 jsou pacienti po prvním příznaku onemocnění, kteří nesplňují podmínky diseminace v čase na magnetické rezonanci (MR) mozku a míchy, definováni jako pacienti s klinicky izolovaným syndromem (CIS) (Lublin F. D. et al., 2014). Tito pacienti jsou ve vysokém riziku rozvoje definitivní RS.

Z hlediska dalšího průběhu onemocnění lze RS rozdělit na čtyři typy (Lublin F. D. et al., 1996) . Relaps-remitentní forma je nejčastější a je pro ni typické střídání atak a remisí. Pokud choroba neodpovídá na terapii, postupně přechází do sekundárně progresivní formy s postupným zhoršováním neurologického stavu a s minimem relapsů. Pro progresivní relabující formu choroby je typické zhoršování neurologického deficitu od počátku onemocnění s relapsy. Primárně progresivní forma je charakteristická pozvolným nárůstem neurologického postižení bez relapsů.

1.3. Diagnostika a diagnostická kritéria

Zcela zásadní pro diagnostiku RS je přítomnost klinických příznaků a lézí na MR a jejich další vývoj v čase. Pro stanovení diagnózy jsou v současné době nejčastěji používána revidovaná McDonaldova kritéria z roku 2010, která obě tyto podmínky podrobně zohledňují (Tabulka 1) (Polman C. H. et al., 2011).

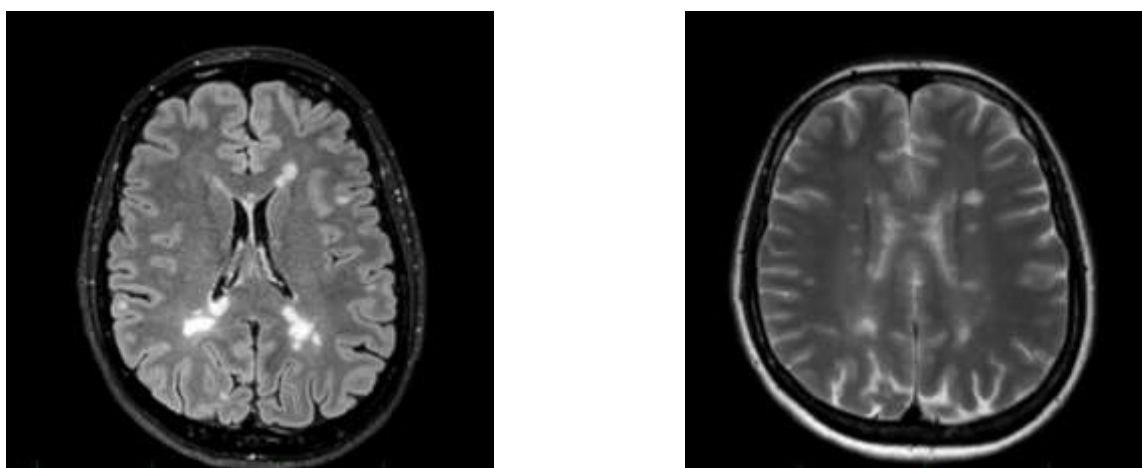
Tabulka 1. Revidovaná McDonaldova kritéria z roku 2010.

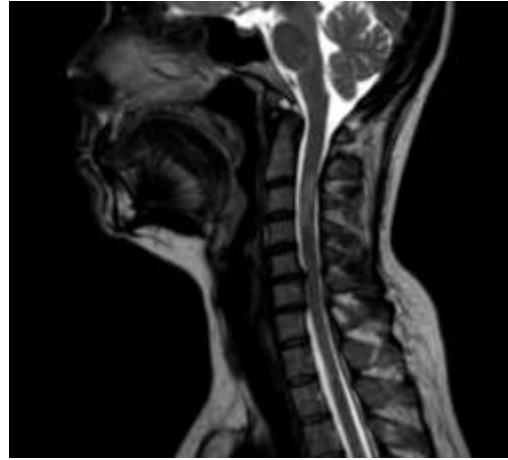
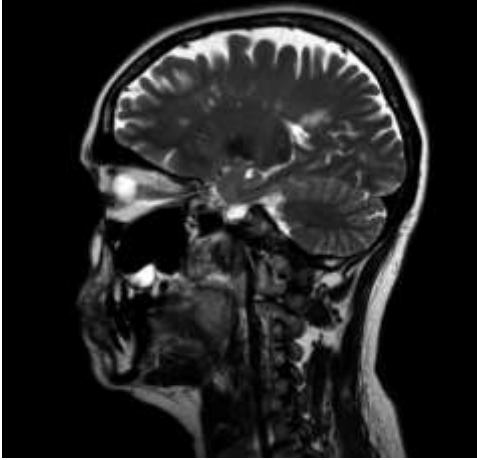
Klinická kritéria (ataky)	Objektivní klinický průkaz (léze)	Další údaje potřebné ke stanovení diagnózy
2 nebo více	Objektivní klinický průkaz 2 a více lézí nebo objektivní klinický průkaz 1 léze s přijatelným anamnestickým průkazem předchozí ataky	Žádné
2 nebo více	Objektivní klinický průkaz 1 léze	DIS nebo další klinická ataka z jiné lokalizace v CNS
1	Objektivní klinický průkaz 2 a více lézí	DIT nebo druhá klinická ataka
1	Objektivní klinický průkaz 1 léze	DIS nebo další klinická ataka z jiné lokalizace v CNS a zároveň DIT nebo druhá klinická ataka
0		Rok progresu nemoci a nejméně dvě následující kritéria: DIS v mozku prokázaná pomocí 1 a více T2 lézí v periventrikulární, juxtakortikální nebo infratentoriální oblasti; DIS v míše prokázaná pomocí 2 a více T2 lézí nebo pozitivní CSF

DIS: diseminace v prostoru; DIT: diseminace v čase, CSF: mozkomíšní mok

Pro RS je charakteristický nález mnohočetných lézí na MR mozku a míchy, které jsou hyperintenzní na T2 vážených a FLAIR (fluid attenuated inversion recovery) obrazech v typických lokalizacích (Obrázek 1). Ložiska v T2 vážených obrazech jsou nespecifická, může se jednat o zánětlivé léze, demyelinizaci, gliózu, remyelinizaci, edém nebo axonální ztrátu (Vaněčková M. et al., 2008). Obvyklá velikost ložisek je od 5 do 10 mm, jsou často uložena periventrikulárně a v oblasti corpus callosum a mají protáhlý tvar. Infratentoriální léze jsou přítomné přibližně u 10 % pacientů. V oblasti míchy jsou ložiska nejčastěji uložena v krční míše a nepřesahují dvě obratlová těla. Jako diseminaci v prostoru označujeme situaci, kdy na MR mozku a míchy nacházíme jednu a více lézí nejméně ve dvou ze čtyř oblastí CNS (periventrikulárně, juxtakortikálně, infratentoriálně nebo v míše). Léze nemusí vychytávat kontrastní látku. Jestliže se jedná klinicky o kmenový nebo míšní syndrom, nejsou tyto symptomatické léze do celkového počtu započítány. Podmínku diseminace v čase naplňuje přítomnost nové T2 a/nebo gadolinium vychytávající léze na další MR ve srovnání s prvním vyšetřením, nebo současná přítomnost asymptomatických gadolinium sytících a nesytících se lézí. Některá z těchto ložisek mohou mít svůj korelát na T1 vážených obrazech. Pokud se jedná o chronický nález, jsou tyto léze označovány jako black holes (černé díry) a svědčí pro ireverzibilní demyelinizaci.

Obrázek 1. Mnohočetný nález na MR mozku a krční míchy u pacientky s RS (první snímek je v sekvenci FLAIR, ostatní jsou v sekvenci T2).





Dalším standardním paraklinickým vyšetřením v diagnostice RS je analýza mozkomíšního moku. Jako velmi specifický nález hodnotíme přítomnost alespoň 2 oligoklonálních páسů v likvoru bez korelátu v séru. Z hlediska cytologie bývá nález normální nebo je patrná monocytární či lymfocytární oligo až pleocytóza, která nepřesahuje 30 buněk/ul. Vyšetření likvoru dle aktuálních kritérií není pro stanovení diagnózy nutné, nicméně je vhodné především z diferenciálně diagnostických důvodů, jelikož pouze 5 % pacientů s RS nemá pozitivní oligoklonální pásy. Mezi další pomocné metody v diagnostice RS patří vyšetření evokovaných potenciálů (především zrakových) a vyšetření sítnice se zaměřením na papilu prostřednictvím optické koherenční tomografie.

V roce 2017 byla zveřejněna nová diagnostická kritéria, která umožňují stanovit diagnózu RS v ještě časnějších stádiích (Thompson A. J. et al., 2017). U pacientů s typickým klinickým průběhem a splněním MR kritérií pro diseminaci v prostoru umožňuje přítomnost oligoklonálních páсů v likvoru stanovit diagnózu RS bez průkazu diseminace v čase. Zároveň mohou být k naplnění podmínek diseminace v čase a prostoru použita jak symptomatická, tak asymptomatická ložiska a nově mohou být použity k prokázání diseminace v prostoru i kortikální léze.

1.4. Léčba

V léčbě RS jsou používány léky s imunomodulačním a protizánětlivým efektem, a to jak v léčbě akutní ataky, tak v dlouhodobé terapii. V terapii akutní ataky se podává intravenózně methylprednisolon, a to v celkové dávce 3-5 gramů. Kortikosteroidy mají protizánětlivý efekt na molekulární, buněčné i systémové úrovni CNS. Pokud není jejich efekt dostatečný, lze navázat sérií plazmaferéz, a to obvykle v dávce 5 cyklů.

Cílem dlouhodobé terapie, jejíž efekt je především protizánětlivý, je snížení počtu relapsů a oddálení invalidity. Do léků první volby patří injekční preparáty glatirameracetátu a interferonu beta (IFN β) a perorální preparát teriflunomid. V České republice je léčba indikována u pacientů s CIS a dále u pacientů, u kterých proběhly nejméně dvě ataky v posledním roce nebo tři ataky v posledních dvou letech a skóre EDSS je nejvýše 4.5.

Interferony jsou přirozenou součástí imunitního systému, podílí se především na protiinfekční imunitě. IFN β vede k supresi některých prozánětlivých cytokinů a reguluje aktivitu určitých subtypů Th buněk, kdy tlumí aktivitu prozánětlivých a stimuluje protizánětlivé cytokiny a zároveň inhibuje přestup T buněk přes hematoencefalickou bariéru. Prvním schváleným IFN β byl v roce 1993 IFN β -1b, a to na základě dvouleté studie, která prokázala snížení počtu relapsů o 34 % ve srovnání s placebem a zároveň prokázala příznivý nález na MR včetně snížení počtu lézí (Paty D. W. et al., 1993). V následujících letech byly provedeny další studie s ostatními lékovými formami a všechny tyto studie potvrdily efekt terapie IFN β u pacientů s RS. Efekt léčby IFN β byl později potvrzen i u pacientů s CIS. Z hlediska nežádoucích účinků se po aplikaci léku mohou vyskytnout chřipkovité příznaky (flu-like symptoms), laboratorně může dojít k rozvoji lymfopenie, elevaci jaterních testů a rozvoji autoimunitní tyreoiditis. V souvislosti s aplikací léku se také mohou objevit lokální reakce a to až ve formě nekrózy či abscesu. Léčba IFN β by neměla být zahájena u pacientů s nekontrolovanou depresí. Laboratorně lze monitorovat i účinnost IFN β (viz podkapitola 1.5.4.) Pro léčbu RS je nyní schváleno několik lékových forem IFN β , které se liší ve frekvenci a způsobu aplikace.

Dalším lékem v této skupině je glatirameracetát. Jedná se o lék složený ze čtyř aminokyselin, který je strukturálně podobný myelin bazickému proteinu. Stejně jako

interferony mění aktivitu určitých subtypů Th lymfocytů ve smyslu snížení prozánětlivého působení a zvýšení protizánětlivého efektu a dochází také k syntéze neuroprotektivních faktorů. Dle první provedené studie došlo k poklesu počtu relapsů o 29 %. Efekt léku byl výraznější u pacientů s nízkou hodnotou EDSS do 2.0 a zlepšení EDSS bylo přítomno u čtvrtiny pacientů (Johnson K. P. et al., 1995). Efekt léčby byl následně prokázán i u pacientů s CIS ve studii PreCISe, kdy riziko konverze do jisté RS bylo sníženo o 45 % (Comi G. et al., 2009). Z hlediska nežádoucích účinků se mohou v souvislosti s aplikací tohoto léku vyskytnout lokální reakce v místě vpichu, vzácně pak alergická reakce nebo lymfadenopatie.

Teriflunomid je jediný lék v tabletové formě v této skupině, blokuje syntézu pyrimidinu díky supresi mitochondriálního enzymu dihydroorotát dehydrogenázy a potlačuje tak syntézu aktivovaných lymfocytů. Lék byl schválen na základě studií TEMSO a TOWER v roce 2013, dle kterých došlo ke snížení ročního výskytu relapsů o 31,5 % a byl také prokázán jeho efekt na snížení disability a zlepšení nálezu na MR mozku (O'Connor P. et al., 2011). Z hlediska nežádoucích účinků je potřeba věnovat zvýšenou pozornost kontrole krevního obrazu, jaterních testů a krevního tlaku. Jedná se o teratogenní lék, a je proto nutná trvalá antikoncepce a při neplánovaném otěhotnění je nezbytná jeho rychlá eliminace s použitím cholestyraminu nebo aktivního uhlí.

Pokud je u pacientů patrná klinická aktivita onemocnění, konkrétně proběhne jedna středně těžká až těžká ataka, lze dle úhradových kritérií léčbu eskalovat na dimethylfumarát či fingolimod. Dimethylfumarát má protizánětlivý a neuroprotektivní účinek, hlavním účinným mediátorem je faktor Nrf2, který ovlivňuje oxidativní stres. Efekt léčby byl prokázán ve studiích DEFINE a CONFIRM, ve kterých došlo ke snížení rizika progresse onemocnění o 38% a snížení počtu nových nebo zvětšujících se lézí na MR mozku o 85 % (Gold R. et al., 2012). Mezi nežádoucí účinky léku patří flush (zrudnutí) a gastrointestinální obtíže. Z laboratorních parametrů je nežádoucí vznik lymfopenie a s tím související naštěstí velice vzácný výskyt progresivní multifokální leukoencefalopatie.

Fingolimod je antagonistou receptoru pro sfingosin1-fosfát, který se nachází zejména v centrálním nervovém a kardiovaskulárním systému. Mechanismem účinku je zablokování výstupu lymfocytů z lymfatických uzlin a tím způsobená lymfopenie. Studie FREEDOMS a TRANSFORMS prokázaly efekt léčby, kdy došlo ke snížení počtu relapsů o více jak 50 % a dále byl prokázán její významný vliv na parametry MR, kdy počet nových nebo větších T2 lézí byl snížen o 74 % a došlo ke zpomalení atrofie mozku o jednu třetinu ve srovnání s placebem (Cohen J. A. et al., 2010; Kappos L. et al., 2010). Před nasazením léku je nutné ověřit titer IgG protilátek proti varicella zoster viru, jelikož k závažným infekčním komplikacím může patřit primoinfekce s možnými fatálními následky. Dalším nežádoucím účinkem může být vznik bradykardie nebo AV blokáda při nasazení léku (je proto nutná 6 hodinová EKG monitorace), laboratorně může dojít k elevaci jaterních testů a lymfopenii. Z hlediska dalších možných nežádoucích účinků je nezbytné oční vyšetření k vyloučení makulárního edému a kožní vyšetření pro riziko vzniku bazocelulárního karcinomu. V souvislosti s léčbou fingolimodem bylo také popsáno několik případů progresivní multifokální leukoencefalopatie.

Při přetrvávající klinické aktivitě je lékem druhé volby natalizumab. Jedná se o velmi účinnou monoklonální protilátku proti alfa-4 podjednotce integrinu, jejímž mechanismem účinku je zablokování vstupu lymfocytů do centrálního nervového systému. Ve dvouleté studii AFFIRM byl prokázán vysoký efekt léčby, kdy došlo ke snížení počtu nových a zvětšujících se T2 lézí o 83 % a snížení počtu relapsů o 68 % (Polman C. H. et al., 2006). Nejzávažnější a potenciálně fatálním nežádoucím účinkem je rozvoj progresivní multifokální leukoencefalopatie způsobené JC virem. Pravděpodobnost vzniku onemocnění se zvyšuje s délkou léčby natalizumabem, anamnézou terapie imunosupresivy a pozitivitou protilátek proti JC viru.

Alemtuzumab je lékem volby u pacientů s vysoce aktivní formou RS. Jedná se o humanizovanou monoklonální protilátku proti CD 52, která se nachází na lymfocytech a dalších buňkách imunitního systému a aktivuje jak nespecifickou, tak specifickou imunitní odpověď. Léčba alemtuzumabem vedla ve studiích CARE MS I a II ke snížení počtu relapsů o polovinu ve srovnání s placebem (Cohen J. A. et al., 2012; Coles A. J. et al.,

2012). V souvislosti s aplikací léku může dojít ke vzniku infuzní reakce s horečkou, bolestmi svalů a kloubů a proto je nutná premedikace kortikosteroidy, antipyretiky a antihistaminiky. Největším rizikem léčby je rozvoj autoimunitního postižení štítné žlázy a ledvin a vznik idiopatické trombocytopenické purpury.

1.5. Potenciální prognostické markery a markery odpovědivosti na léčbu

RS je onemocnění s velmi variabilním průběhem. Pro klinickou praxi je proto zcela zásadní stanovit u každého pacienta tíži onemocnění, pravděpodobnost její progresy a následně zahájit specifickou terapii. Brzký začátek terapie je žádoucí s ohledem na zvýšení kvality života pacientů a oddálení rozvoje invalidity. Následnou nezbytnou součástí každodenní praxe je také sledování efektu léčby a aktivity choroby.

Z dostupné literatury je však zřejmé, že pro přesné stanovení prognózy onemocnění nejsou v současné době k dispozici zcela spolehlivé ukazatele. Pro rutinní praxi lze vycházet z klinických projevů onemocnění a nálezů na MR. Klinicky nepříznivými faktory jsou mužské pohlaví, vyšší věk, polysymptomatický začátek onemocnění, ataka s reziduálním neurologickým nálezem a vysoká frekvence relapsů (Bergamaschi R., 2006; Confavreux C. et al., 2003; Weinshenker B. G. et al., 1989). Prognostickým MR parametrům se budeme dále věnovat v následujícím odstavci. Kromě těchto „standardních“ markerů je vhodné sledovat i vývoj kognitivního deficitu a neuropsychiatrických příznaků. Kognitivní deficit je často přítomen již v časně fázi onemocnění, kdy ale nemusí být během běžné klinické kontroly správně rozpoznán. Z hlediska odpovědivosti na terapii jsou k dispozici u pacientů léčených IFN β laboratorní markery, mezi které patří stanovení hladin Myxovirus resistance proteinu A (MxA) a neutralizačních protilátek (NAbs) (viz podkapitola 1.5.4.).

1.5.1. Potenciální prognostické MR markery

Pro prognózu pacientů s RS je zásadní počet a velikost lézí na MR mozku. V případě normálního nálezu na MR mozku se riziko vzniku definitivní RS u pacientů s CIS pohybuje

mezi 10-25 %, naopak při nálezů 2 a více ložisek se riziko zvyšuje na 60-80 % (Fisniku L. K. et al., 2008; O'Riordan J. I. et al., 1998; Tintore M. et al., 2006). Součástí standardního sledovacího protokolu u pacientů s RS jsou sekvence T1 a T2 vážené obrazy a FLAIR sekvence. V mnohých studiích se dále hodnotí i objem lézí (lesion load). Pro jeho přesné stanovení však dosud není k dispozici jednotný standardizovaný postup a provedené studie nejsou zcela konzistentní z hlediska metodiky jeho stanovení ani výsledné hodnoty objemu lézí (Llado X. et al., 2012). Dále bylo prokázáno, že objem lézí nemusí zcela korelovat s klinickým nálezem (Zivadinov R. et al., 2007). Z tohoto důvodu se pro přesnější stanovení prognózy a sledování vývoje onemocnění používají novější techniky MR. Mezi nejvíce používané nové MR techniky patří volumetrické programy, které slouží ke stanovení celkové či regionální mozkové atrofie. Dosud provedené studie ukazují, že atrofie mozku má vztah k progresi neurologického nálezů. Významným prediktivním faktorem progresu onemocnění se ukazuje atrofie corpus callosum, kortikální a subkortikální šedé hmoty a především thalamu (Bergsland N. et al., 2018; Prinster A. et al., 2006; Vaněčková M. et al., 2012). U pacientů s CIS je prediktivním faktorem rozvoje definitivní RS atrofie subkortikální šedé hmoty, konkrétně atrofie thalamu a bazálních ganglií (Bergsland N. et al., 2012; Zivadinov R. et al., 2013). Z dalších MR metod lze dále využít metodu double inversion recovery (DIR) a vyšetření s magnetizačním transferem (MTR), které umožňují sledovat i změny v “normálně vypadající” bílé a šedé hmotě. Pro lepší detekci těchto změn lze použít i 3D sekvence – FLAIR či DIR. Další možností je také metoda difúzního tenzorového zobrazení (Diffusion Tensor Imaging – DTI) včetně stanovení frakční anizotropie, jejíž výsledky z hlediska hodnocení prognózy jsou však zatím nejednoznačné (Kolasa M. et al., 2015).

1.5.2. Potenciální prognostické kognitivní markery

Kognitivní obtíže jsou u pacientů s RS velmi časté a výrazně ovlivňují kvalitu života. Pacienti s RS mají v důsledku kognitivních obtíží horší pracovní výkonnost a jsou proto

více ohrožení ztrátou zaměstnání a zároveň tyto obtíže negativně ovlivňují i jejich volnočasové aktivity (Campbell J. et al., 2017; Hakim E. A. et al., 2000; Morrow S. A. et al., 2009). Kognitivní deficit má vliv i na bezpečnost při řízení motorových vozidel (Marcotte T. D. et al., 2008). Je proto žádoucí kognitivní obtíže včas diagnostikovat a upozornit pacienty na postupy, které mohou kognitivní deficit zmírnit, například na možnosti kognitivního tréninku. Především v časném stadiu onemocnění je detekce mírného kognitivního postižení obtížná, a proto je nutné používat za tímto účelem vytvořené cílené kognitivní testy a testové baterie.

1.5.2.1. Nejčastěji postižené kognitivní domény

Postižení kognitivních funkcí je přítomno u 40–65 % pacientů s RS, u kterých dochází k různému stupni postižení téměř všech kognitivních domén (Chiaravalloti N. D. et al., 2008). Mezi kognitivní domény řadíme paměť, rychlost zpracování informací, která úzce souvisí s pracovní pamětí a pozorností, dále exekutivní, zrakově prostorové a řečové funkce. Nejčastěji poškozenou kognitivní doménou u pacientů s RS je rychlost zpracování informací, jejíž deficit je přítomný až u 50 % pacientů, a to již v časně fázi onemocnění (Benedict R. H. et al., 2006; Glanz B. I. et al., 2012). Přibližně u poloviny pacientů je přítomno také postižení paměti (Rao J. G. et al., 1993). Další kognitivní domény bývají postiženy méně často. Deficit v oblasti exekutivních funkcí, které umožňují plánování, rozhodování a řešení obtíží, byl popsán u 17 % pacientů (Drew M. et al., 2008). Zrakově prostorové a řečové funkce se udávají jako relativně ušetřené (Henry J. D. et al., 2006; Vleugels L. et al., 2000).

U pacientů s CIS je situace méně prozkoumána, dle dostupné literatury je kognitivní postižení přítomné u 12–57 % pacientů a byl prokázán deficit především v oblasti rychlosti zpracování informací, paměti, exekutivních a řečových funkcí (Feuillet L. et al., 2007; Khalil M. et al., 2011; Potagas C. et al., 2008; Uher T. et al., 2014). Některé práce ovšem výskyt kognitivního deficitu u pacientů s CIS nepotvrdily (Simioni S. et al., 2007).

1.5.2.2. Používané kognitivní baterie

Pro objektivizaci kognitivního postižení lze použít několik typů testových baterií. Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests (BRB-N) byla první z baterií kognitivních testů, která se u pacientů s RS začala používat. Obsahuje celkem pět neuropsychologických testů (Tabulka 2). Následovaly další baterie testů, a to Minimal Assessment of Cognitive Function in Multiple Sclerosis (MACFIMS) a Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS). MACFIMS obsahuje celkem sedm testů, které pokrývají všechny kognitivní domény (Tabulka 3). Je administrována neuropsychologem a vyšetření touto baterií trvá přibližně 90 minut. BICAMS je zkrácenou verzí MACFIMS zahrnující celkem 3 testy (Tabulka 4). Provedení trvá asi 15 minut, může ho administrovat i vyškolený personál, a je proto metodou volby v denní klinické praxi. Obě baterie jsou validizovány v českém jazyce (Dusankova J. B. et al., 2012). Alternativně je možno jako screeningový test použít Symbol Digit Modalities Test (SDMT), který je vysoce specifický, senzitivní a jeho administrace trvá pouze několik minut (Parmenter B. A. et al., 2007). Pro zhodnocení subjektivně vnímaného kognitivního postižení lze také použít screeningový dotazník Multiple Sclerosis Neuropsychological Screening Questionnaire (MSNQ) (Benedict R. H. et al., 2003).

Tabulka 2. Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests (BRB-N)

Název neuropsychologického testu	Testovaná doména
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

Tabulka 3. Minimal Assessment of Cognitive Function in Multiple Sclerosis (MACFIMS)

Název neuropsychologického testu	Testovaná doména
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 (BVMT-R)	Prostorové učení
California Sorting Test (CST)	Konceptuální uvažování
Judgment of Line Orientation Test (JLO)	Vizuoprostorové schopnosti
Controlled Oral Word Association Test (COWAT).	Verbální fluence

Tabulka 4. Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS)

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

1.5.2.3. Strukturální koreláty na MR

Cílem mnohých studií je popsat vztah mezi kognitivním deficitem a nálezem na MR mozku. U pacientů s RS je k dispozici poměrně velké množství prací, nicméně jejich

výsledky nejsou zcela jednoznačné. Ačkoliv někteří autoři popsali vztah mezi objemem lézí frontálního, parietálního a temporálního laloku, rychlostí zpracování informací a paměti (Lazeron R. H. et al., 2005), jiné studie tyto nálezy nepotvrdily (Fulton J. C. et al., 1999; Zivadinov R. et al., 2001). Významnější je pravděpodobně vztah mezi atrofií šedé hmoty a kognitivním postižením (Sanfilipo M. P. et al., 2006), kdy kortikální atrofie, především ve frontálních a temporálních lalocích, souvisela s rychlostí zpracování informací, paměti a řečovými funkcemi (Amato M. P. et al., 2007; Benedict R. H. et al., 2006; Nocentini U. et al., 2014; Tekok-Kilic A. et al., 2007). Ze subkortikálních struktur bývá nejvýrazněji vyjádřená atrofie thalamu, s ní související rozšíření třetí komory, a atrofie bazálních ganglií (Batista S. et al., 2012; Preziosa P. et al., 2016; Tekok-Kilic A. et al., 2007). Obě podkorové struktury mají úzký vztah k rychlosti zpracování informací a paměti. Postižení paměti také souviselo s atrofií hipokampu a amygdaly (Benedict R. H. et al., 2009).

U pacientů s CIS jsou výsledky studií méně konzistentní. Některé práce prokázaly vztah mezi objemem lézí v bílé hmotě, rychlostí zpracování informací a exekutivními funkcemi (Papadopoulou A. et al., 2013). Jiní autoři našli vztah mezi kortikální atrofií a rychlostí zpracování informací a dále korelaci mezi mírou atrofie thalamu a tíží postižení exekutivních funkcí, rychlosti zpracování informací a paměti (Khalil M. et al., 2011; Steckova T. et al., 2014). Většina studií však vztah mezi objemem lézí či atrofií šedé hmoty a kognitivním postižením u pacientů s CIS neprokázala (Glanz B. I. et al., 2007; Panou T. et al., 2012; Uher T. et al., 2014).

1.5.3. Potenciální prognostické neuropsychiatrické markery

1.5.3.1. Nejčastější neuropsychiatrické příznaky

Deprese, úzkost, apatie a únava patří mezi velmi časté příznaky, které se vyskytují u pacientů s RS a zhoršují jejich kvalitu života (Klevan G. et al., 2014). Deprese postihuje až polovinu pacientů, což je třikrát častěji než ve zdravé populaci (Feinstein A., 2011; Siegert R. J. et al., 2005). Úzkost a apatie je přítomná až u třetiny pacientů s RS a riziko sebevraždy je ve srovnání se zdravou populací u pacientů s RS sedmkrát vyšší (Figved N. et al., 2005; Sadovnick A. D. et al., 1991; Smith S. J. et al., 2000). Deprese i úzkost také souvisí s horšími kognitivními funkcemi, a to především pamětí a pozorností (Golan D. et al., 2017). Na vzniku deprese se podílí reakce na vznik onemocnění, dále samotný průběh choroby, ale její vznik může být ovlivněn i farmakoterapií, především léčbou kortikoidy a IFN β (Feinstein A. et al., 2002; Mohr D. C. et al., 1999). Dalším zásadním neuropsychiatrickým příznakem, který je pro pacienty velmi limitující, je únava, která je přítomná až u poloviny z nich a negativně ovlivňuje kvalitu života (Tellez N. et al., 2006). Dle některých autorů únava souvisí s depresí a tíží klinického postižení (Tellez N. et al., 2006). Mezi další neuropsychiatrické příznaky patří bipolární porucha a psychóza, jejichž prevalence u pacientů s RS je přibližně dvakrát tak častá než u zdravé populace (Patten S. B. et al., 2005). Na vznik bipolární poruchy může mít také vliv užívání kortikoidů (Minden S. L. et al., 1990). Pseudobulbární afekt typický přítomností emoční inkontinence, patologického smíchu či pláče je přítomný až u desetiny pacientů s RS (Feinstein A. et al., 1997). Změny osobnosti a emoční labilitu nacházíme u pacientů s výrazným kognitivním deficitem a vysokou mírou disability (Kale N. et al., 2010).

U pacientů s CIS jsou dosud k dispozici jen ojedinělé práce a jejich výsledky nejsou zcela jednoznačné (Anhoque C. F. et al., 2013a; Anhoque C. F. et al., 2011; Di Legge S. et al., 2003). Některé práce udávaly přítomnost úzkosti a depresivních příznaků až u třetiny pacientů, jiní autoři však tyto nálezy nepotvrdili. Ojedinělá studie prokázala přítomnost únavy až u poloviny pacientů s CIS, kde míra únavy byla významným prediktivním faktorem pro rozvoj definitivní RS (Runia T. F. et al., 2015). Apatie nebyla dosud u pacientů s CIS zkoumána.

1.5.3.2. Používané škály a dotazníky

Pro zhodnocení neuropsychiatrických příznaků se používají za tímto účelem vytvořené dotazníky. Dotazníkem cíleným na závažnost depresivních příznaků je Beckova škála deprese (BDI) (Beck A. T. et al., 1974), nebo Zungova sebesuzovací stupnice deprese. Pro zhodnocení úzkosti lze použít Beckovu škálu úzkosti (BAI) (Beck A. T. et al., 1988) nebo State Trait Anxiety Inventory a ke zhodnocení apatie se nejvíce používá dotazník Apathy Evaluation Scale (AES) (Marin R. S. et al., 1991). Nejčastějším dotazníkem cíleným na únavu je Fatigue Severity Scale (FSS) (Krupp L. B. et al., 1989).

1.5.3.3. Strukturální koreláty na MR

Míra únavy a deprese u pacientů s RS souvisela v dosud provedených studiích se zvýšeným objemem lézí a mozkovou atrofií na MR. Především byl prokázán jejich vztah se zvýšeným objemem lézí ve frontálních, parietálních a temporálních lalocích a také souvislost s kortikální atrofií, atrofií thalamu a bazálních ganglií (Damasceno A. et al., 2016; Nygaard G. O. et al., 2015; Zorzon M. et al., 2002). U pacientů s RS se změnami osobnosti a emoční labilitou byla přítomna atrofie především frontálních laloků (Minden S.L. et al., 2000).

U pacientů s CIS je v současné době k dispozici jen omezené množství prací, kdy pouze jedna studie našla souvislost mezi objemem lézí v oblasti pravého temporálního laloku a mírou depresivní symptomatiky (Di Legge S. et al., 2003). Vztah mezi neuropsychiatrickými příznaky a atrofií jednotlivých struktur na MR mozku nebyl dosud zkoumán.

1.5.4. Sledování odpovědivosti na léčbu

Mezi hlavní parametry sledování efektu léčby patří kromě klinického průběhu, progresu kognitivního deficitu a změn na MR také specifické laboratorní markery. Konkrétně u

pacientů léčených IFN β je možnost monitorovat tvorbu mRNA MxA a NAbs. Oba parametry jsou klíčové z hlediska hodnocení laboratorního efektu léčby, kdy přítomnost NAbs a nízká hladina mRNA MxA svědčí o neodpovídavosti na terapii IFN β a tito pacienti by měli být převedeni na jiný typ léčby (Polman C. H. et al., 2010).

1.5.4.1. Protilátky proti IFN B

Tvorba NAbs je nejčastější příčinou neodpovídavosti na terapii IFN β . Jedná se nepřímý laboratorní marker efektivity terapie, kdy jejich navázání vede ke ztrátě biologického účinku IFN β . Ke vzniku NAbs dochází u 2-42 % pacientů léčených IFN β . Vyšetření protilátek by mělo být prováděno pravidelně, a to v odstupech 12 a 24 měsíců od zahájení terapie, v případě pozitivního nálezu by mělo následovat vyšetření mRNA MxA. Na vznik NAbs má vliv léková forma IFN β , genetická predispozice a imunosupresivní terapie v anamnéze (Bojar M. et al., 2010; Hoffmann S. et al., 2008). Titr NAbs může během terapie IFN β kolísat, při trvalé přítomnosti NAbs ve vysokých titrech přetrvávají tyto protilátky i léta po vysazení IFN β (Petersen B. et al., 2006).

1.5.4.2. MxA

MxA je protein, který je přímým markerem aktivity IFN β (Petersen B. et al., 2006). Hladinu MxA lze stanovit pomocí metody PCR, a to ideálně s odstupem 12 hodin od aplikace léku, kdy zpravidla dochází k výraznému nárůstu hladiny mRNA MxA (Pachner A. R. et al., 2003). MxA protein nebyl stanovován pro delší biologický poločas a možné posttranslační úpravy, pro které jeho hladina nemusí přesně odpovídat množství transkribované MxA mRNA. Nedostatečná tvorba mRNA MxA signalizuje ztrátu biologické účinnosti IFN β (Hesse D. et al., 2009). V některých případech však může i přes nízkou hladinu mRNA MxA přetrvávat dílčí odpovídavost na terapii IFN β , což lze ověřit prostřednictvím indukčního testu. V takovém případě hovoříme o částečné odpovídavosti na terapii (van der Voort L. F. et al., 2009). Pokud nedochází k tvorbě mRNA MxA ani po provedení indukčního testu, jedná se o úplnou neodpovídavost na lék. U pacientů léčených

IFN β byla prokázána souvislost mezi nižší hladinou mRNA MxA a vyšší klinickou aktivitou (van der Voort L. F. et al., 2010). Nízká hladina mRNA MxA před zahájením terapie souvisí pravděpodobně s lepší odpovědí na IFN β a má vztah ke klinické stabilizaci (Matas E. et al., 2014).

Při nedostatečném účinku IFN β se zvyšuje aktivita onemocnění, kdy dochází ke zkrácení intervalu do prvního relapsu a průběh onemocnění je podobný jako u pacientů, kteří žádnou terapii neužívali (Creeke P. I. et al., 2013; Hesse D. et al., 2007; Sorensen P. S. et al., 2003).

1.6. Kvalita života

Kvalita života u pacientů s RS je ovlivněna různými faktory, mezi které patří především fyzický stav, dále vzdělání, vlivy kulturní a sociální, a také finanční a rodinné zázemí, psychický stav, osobnost jedince či spiritualita. Ačkoli u mnohých pacientů s RS, především v časně fázi onemocnění, nemusí být přítomen žádný nebo jen velmi diskrétní objektivní neurologický nále, bývá jejich kvalita života snížena a často dochází ke ztrátě zaměstnání a negativním změnám v osobním životě. Hodnocení kvality života u pacientů s RS se proto dostává v posledních letech do popředí zájmu odborné veřejnosti.

Horší kvalita života u pacientů s RS dle provedených studií úzce souvisí s mírou disability, rozsahem kognitivního postižení a přítomností neuropsychiatrických příznaků, konkrétně depresivních symptomů, úzkosti, apatie a únavy (D'Alisa S. et al., 2006; Klevan G. et al., 2014; Nourbakhsh B. et al., 2016; Nygaard G. O. et al., 2015). Dále byla prokázána souvislost mezi kvalitou života a dalšími sledovanými faktory, mezi které patřil věk, vzdělání a postavení v zaměstnání (Pekmezovic T. et al., 2007). U pacientů s CIS dochází také ke zhoršení kvality života, nicméně zhodnocení vztahu mezi jednotlivými neuropsychiatrickými příznaky a horší kvalitou života se věnovaly jen ojedinělé práce a jejich výsledky nebyly zcela konzistentní (Anhoque C. F. et al., 2013a; Simioni S. et al., 2007).

K hodnocení kvality života jsou k dispozici specifické dotazníky, které mohou najít své uplatnění v klinické praxi. Jedním z nich je Short-Form Health Survey-36, který se zabývá dopadem onemocnění na kvalitu života. Pro stejný účel je speciálně pro pacienty s RS k dispozici dotazník Multiple Sclerosis Impact Scale (Riazi A. et al., 2002). V českém prostředí lze dále využít Dotazník životní spokojenosti (DŽS), který se zaměřuje nejen na vliv zdravotního stavu na kvalitu života, ale zahrnuje také další parametry, a je proto více komplexní. Mezi hodnocené oblasti patří zdraví, práce a zaměstnání, finanční situace, volnočasové aktivity, manželství a partnerství, vztah k vlastním dětem, hodnocení vlastní osob.

2. CÍLE PRÁCE A HYPOTÉZY

Cílem naší práce bylo nalézt pomocné markery umožňující hodnotit vývoj onemocnění a účinnost léčby u pacientů s CIS, kteří jsou ve vysokém riziku rozvoje definitivní RS. U těchto pacientů jsme se v našich studiích zaměřili především na podrobné hodnocení

přítomnosti kognitivního postižení, hodnocení výskytu neuropsychiatrických příznaků a s nimi spojenou zhoršenou kvalitou života a dále na markery sledování laboratorní účinnosti léčby.

Jednotlivé cíle a hypotézy, které byly podkladem publikovaných studií:

1. Hlavním cílem v naší první studii bylo charakterizovat rozsah a tíži kognitivního postižení (stanovit kognitivní profil) u pacientů s CIS. Dále jsme u těchto pacientů hodnotili charakter kortikální a subkortikální atrofie a vztah mezi strukturálními nálezy na MR mozku a kognitivním výkonem. Na základě dostupné literatury jsme předpokládali, že postižení kognitivních funkcí se bude vyskytovat u části pacientů s CIS. Dále jsme předpokládali, že u pacientů s CIS bude nejvíce vyjádřena korová atrofie a atrofie thalamu. Náš poslední předpoklad byl, že postižení kognitivních funkcí bude více souviset s atrofií mozkovou než s objemem lézí (lesion loadem).
2. Hlavním cílem v našich dalších dvou studiích u pacientů s CIS bylo stanovit charakter neuropsychiatrických obtíží, zhodnotit kvalitu života a posoudit jejich vzájemné vztahy. Dále jsme hodnotili vztah mezi tíží klinického postižení a referovanými kognitivními obtížemi a intenzitou neuropsychiatrických příznaků a kvalitou života. Také jsme hodnotili vztah mezi strukturálními nálezy na MR mozku a mírou neuropsychiatrických obtíží. Na základě dostupné literatury jsme předpokládali, že neuropsychiatrické příznaky, především depresivní a úzkostná symptomatika, se budou vyskytovat u části pacientů s CIS a budou u nich souviset se zhoršenou kvalitou života. Dále jsme předpokládali, že přítomnost neuropsychiatrických příznaků bude souviset u těchto pacientů s mozkovou atrofií a objemem lézí.
3. Hlavním cílem v naší poslední studii bylo zhodnotit laboratorní známky účinnosti podávané léčby IFN β prostřednictvím dynamiky NAbs a mRNA MxA. Dalším cílem bylo stanovit jejich schopnost predikce klinické aktivity onemocnění. Na

základě dostupné literatury jsme předpokládali, že hladina mRNA MxA bude přímo souviset s aktivitou onemocnění a s pravděpodobností rozvoje NAbs a také bude predikovat odpověď na terapii IFN β . Dále jsme předpokládali, že u NAbs negativních pacientů bude přítomná dostatečná hladina mRNA MxA.

3. METODIKA

3.1. Kognitivní postižení a jeho strukturální koreláty u pacientů s klinicky izolovaným syndromem

3.1.1. Charakteristika souboru

V naší první studii jsme se zabývali kognitivním postižením u pacientů s CIS a jeho strukturálními korelátory na MR mozku. Do studie bylo zařazeno celkem 51 pacientů s diagnózou CIS (na základě McDonaldových kritérií z roku 2010) na terapii IFN β , kteří byli sledováni v Centru pro diagnostiku a léčbu demyelinizačních onemocnění při Neurologické klinice 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice v Motole. Pacienti zařazení do studie splňovali následující vstupní kritéria: věk mezi 18 až 55 lety, EDSS méně než 3,0, přítomnost 2 a více lézí na T2 vážených obrazech MR mozku a přítomnost 2 a více oligoklonálních proužků v mozkomíšním moku bez korelátu v séru. Na MR mozku s kontrastní látkou (gadolinium) nebyla přítomna současná diseminace v prostoru a v čase, pacienti tedy nespĺňovali kritéria pro definitivní RS dle McDonaldových kritérií z roku 2010. První klinický příznak byl u všech pacientů přeléčen celkem 3 až 5 gramy methylprednisolonu a všichni pacienti byli na léčbě IFN β , a to nejméně po dobu jednoho měsíce (medián byl 6 měsíců). Všichni pacienti také splňovali kritéria pro diagnózu CIS i úhradová kritéria pro Českou republiku k nasazení léků první volby.

Nejdelší časový odstup mezi provedením neuropsychologického vyšetření a MR mozku byl čtyři týdny. Obě vyšetření proběhla nejdříve 30 dnů po podání pulzu kortikosteroidů a v časovém rozmezí 1 až 12 měsíců od stanovení diagnózy CIS (medián byl 6 měsíců). Ze studie byli vyřazeni pacienti s psychiatrickými a jinými neurologickými onemocněními. Celkem u šesti pacientů nebyla provedena speciální MR mozku v rámci studie, ale pouze standardní klinické MR vyšetření.

Dále bylo do studie zařazeno 44 zdravých kontrol, které byly vybrány, aby věkem, pohlavím a vzděláním co nejvíce odpovídaly pacientům s CIS a neměly žádná psychiatrická a neurologická onemocnění, traumatické postižení mozku v anamnéze, onemocnění kardiovaskulárního systému ani závislost na alkoholu či lécích. Skupinu zdravých kontrol tvořili příbuzní a zaměstnanci Fakultní nemocnice v Motole, u kterých bylo provedeno neuropsychologické vyšetření a MR mozku v rozmezí 4 týdnů. Výsledky jejich neuropsychologického vyšetření byly v normě (do 1,5 směrodatné odchylky od normativních dat korigovaných na věk a vzdělání v každém z neuropsychologických testů).

Studie byla schválena Etickou komisí Fakultní nemocnice v Motole a všichni účastníci studie podepsali informovaný souhlas.

3.1.2. Baterie kognitivních testů

Všichni účastníci studie byli vyšetřeni podrobnou baterií 12 neuropsychologických testů, které byly zaměřené na 6 kognitivních domén zahrnujících verbální paměť (Rey Auditory Verbal Learning Test – RAVLT), neverbální paměť (Brief Visuospatial Memory Test Revised – BVMT-R), rychlost zpracování informací/pozornost/pracovní paměť (Symbol Digit Modalities Test – SDMT, Paced Auditory Serial Addition Test - PASAT, Digit Span Forward task – DSF, Digit Span Backward task – DSB a Trail Making Test A – TMT A), exekutivní funkce (Trail Making Test B – TMT B a Controlled Oral Word Association Test – COWAT), zrakově prostorové funkce (Judgment of Line Orientation Test – JLO) a řeč (Category Fluency Test – CFT – zvířata a nakupování). Pro zhodnocení subjektivně vnímaného kognitivního postižení byl použit 15 položkový dotazník Multiple Sclerosis Neuropsychological Screening Questionnaire (MSNQ). K vyšetření neuropsychiatrických příznaků byl použit Beckův dotazník deprese (Beck Depression Inventory - BDI) a Beckův dotazník úzkosti (Beck Anxiety Inventory - BAI). Skór pro každou kognitivní doménu byl vypočítán jako vážený kompozitní z-skór z příslušných neuropsychologických testů. Kognitivní deficit byl přítomen v případě, kdy skór v příslušných testech dosahoval více než 1,5 standardní odchylky ve srovnání s kontrolní skupinou. Administraci neuropsychologických testů prováděl školený neuropsycholog.

3.1.3. Magnetická rezonance

MR mozku byla provedena na přístroji se silou magnetického pole 1,5 Tesla (Siemens AG, Erlangen, Německo). Za účelem volumetrického měření byly použity T1 vážené 3D obrazy s vysokým stupněm rozlišení v sekvenci MP-RAGE s následujícími parametry: 150 po sobě následujících řezů o tloušťce 1,0 mm, TR/TE = 12/4,605 ms a úhel 15 stupňů. Za účelem měření objemu lézí (lesion load) byly použity FLAIR sekvence s následujícími

parametry: 100 po sobě následujících řezů o tloušťce 1,5 mm, TR/TE/TI = 11 000/140/2 600 ms a úhel 90 stupňů. Snímky byly zkontrolovány neuroradiologem. Volumetrická data byla dostupná pro 45 pacientů s CIS a 30 zdravých kontrol.

Objemy mozku zahrnující normalizovaný objem mozkové tkáně (normalized brain parenchymal volume [nBP]) a normalizovaný objem šedé a bílé hmoty (normalized grey a white matter volume [nGM a nWM]) byly hodnoceny prostřednictvím programu SIENAX, který je součástí knihovny analytických nástrojů balíku FSL <http://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/SIENA> (Smith S.M. et al., 2002). Metoda voxel-based morphometry (VBM) byla použita ke zhodnocení ložiskových anatomických změn mozku. VBM byla provedena s použitím masky, jejímž účelem bylo minimalizovat vliv lézí bílé hmoty na segmentaci šedé hmoty a tvorbu šablony pro šedou hmotu. Masky byly získány pomocí programu Lesion Segmentation Tool (LST) toolbox verze 1.2.3. (www.statistical-modelling.de/lst.html) pro SPM (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>). Program provedl segmentaci T1 snímků do tří hlavních tříd (mozkomíšní mok, šedá a bílá hmota). Tato informace byla následně zkombinována s FLAIR sekvencemi a byly tak vypočítány pravděpodobnostní masky lézí. Byl použit optimalizovaný VBM protokol se všemi nezbytnými procesními kroky, které byly provedené v rámci platformy FSL, verze 5.0.7 (<http://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/FSLVBM>). Anatomická lokalizace signifikantních lézí byla určena pomocí anatomického atlasu (Harvard-Oxford Structural Atlas).

3.1.4. Statistická analýza

Pomocí dvouvýběrového Studentova t-testu byly hodnoceny rozdíly mezi skupinami v demografických a neuropsychologických charakteristikách, dále rozdíly v objemech nBP, nWM a nGM. Pomocí chí-kvadrátového testu byly hodnoceny rozdíly mezi skupinami v zastoupení pohlaví. Lineární regresní model (GLM) implementovaný do programu FSL byl použit k porovnání rozdílů mezi skupinami v regionálních kortikálních a

subkortikálních objemech šedé hmoty získaných pomocí VBM analýzy. Vzájemné vztahy mezi jednotlivými proměnnými byly hodnoceny pomocí Pearsonova korelačního koeficientu pro spojité proměnné a Spearmanova korelačního koeficientu pro pořadovou proměnnou – EDSS skór. Vztahy mezi objemy regionální kortikální a subkortikální šedé hmoty a dalšími proměnnými byly hodnoceny pomocí GLM parametrických a neparametrických modelů implementovaných do FSL. V případě, že korelace mezi výsledky neuropsychologických testů a mozkovými objemy byla signifikantní, byla následně provedena lineární regrese zahrnující kovariáty věk, pohlaví a roky vzdělání.

Všechna kvantitativní data byla shledána jako vhodná pro analýzu parametrickými testy. Statistická významnost byla stanovena na hladině $\alpha = 0,05$. Všechny analýzy byly zpracovány programem IBM SPSS 20.0.

3.2. Hodnocení kvality života, neuropsychiatrických příznaků a jejich strukturálních korelátů u pacientů s klinicky izolovaným syndromem

Do této části naší práce jsme zahrnuli dvě studie. První z nich se zabývala hodnocením životní spokojenosti u pacientů s CIS. Ve druhé studii, která je momentálně v recenzním řízení, jsme se zaměřili na hodnocení kvality života, neuropsychiatrických příznaků a jejich strukturálních korelátů na MR mozku.

3.2.1. Hodnocení životní spokojenosti u pacientů s klinicky izolovaným syndromem

3.2.1.1. Charakteristika souboru

Do studie bylo zařazeno celkem 60 pacientů s CIS (na základě McDonaldových kritérií z roku 2010), kteří byli vyšetřeni v Centru pro diagnostiku a léčbu demyelinizačních onemocnění při Neurologické klinice 2. LF UK a FN Motol. Pacienti byli po prvním

klinickém příznaku a v klinickém vyšetření se prokázalo postižení alespoň jedné funkční oblasti nervového systému. Na MR mozku (včetně kontrastní látky) nebyla přítomna současná diseminace v prostoru a v čase, pacienti tedy nesplňovali kritéria pro definitivní RS dle McDonaldových kritérií z roku 2010. Abychom získali co nejvíce homogenní soubor, byli do studie zařazeni pouze ti pacienti, kteří byli léčeni IFN β a splňovali následující kritéria: věk 18-55 let, EDSS méně než 3,5, přítomnost 2 a více hyperintenzních T2 lézí na MR mozku a 2 a více oligoklonálních proužků v mozkomíšním moku. Všichni pacienti byli na medikaci IFN β po dobu alespoň 1 měsíce (medián byl 4 měsíce) a první příznak byl jednorázově přeléčen 3 až 5 gramy methylprednisolonu. Administrace dotazníků byla provedena více než 30 dnů po aplikaci steroidů a mezi 1 až 12 měsíci od stanovení diagnózy CIS (medián byl 4 měsíce).

Dále bylo do studie zařazeno 42 věkem, pohlavím a vzděláním odpovídajících zdravých dobrovolníků. Zdraví dobrovolníci neměli žádná onemocnění psychiatrická (významná deprese, obsesivně kompulzivní porucha, anamnéza psychotického či schizoafektivního onemocnění), neurologická (epilepsie, anamnéza úrazu hlavy a mozková mrtvice), či kardiovaskulární a neměli v anamnéze závislost na alkoholu či jiných návykových látkách. Pacienti s CIS i zdraví dobrovolníci podepsali informovaný souhlas schválený Etickou komisí FN Motol.

3.2.1.2. Administrované dotazníky

Pro účely studie byly pacientům i kontrolní skupině administrovány dotazníky MSNQ, BDI, BAI a DŽS, které jsou zaměřeny na vyšetření subjektivně vnímaných kognitivních obtíží, depresivních příznaků, úzkosti a kvality života. MSNQ je screeningové vyšetření základních kognitivních funkcí, které obsahuje celkem 15 položek (Benedict et al., 2003). Skór může dosahovat hodnot 0-60, kdy vyšší hodnota svědčí pro významnější kognitivní obtíže. BDI je dotazník cílený na závažnost depresivních symptomů, který obsahuje 21 položek (Beck et al., 1974). Skór může dosahovat hodnot 0–63, kdy vyšší hodnota svědčí pro závažnější depresivní symptomy. BAI je dotazník zaměřený na hodnocení úzkosti,

který obsahuje 21 položek (Beck et al., 1988). Skór může dosahovat hodnot 0-63, kdy vyšší hodnota svědčí pro výraznější úzkost. DŽS je dotazník zaměřený na hodnocení kvality života. Hodnotí se v něm celkem deset oblastí a také celková životní spokojenost. Jednotlivé oblasti DŽS jsou cílené na hodnocení zdraví, práce a zaměstnání, finanční situace, volného času, manželství a partnerství, vztahu k vlastním dětem, hodnocení vlastní osoby, sexuality, kontaktu s přáteli, známými, příbuznými, hodnocení bydlení. Každá ze škál obsahuje sedm otázek a skór může v každé z nich dosahovat hodnot 0-49. Vyšší skór znamená větší spokojenost v dané škále. Celková hodnota je součtem hodnot všech škál s výjimkou těch, které jsou zaměřeny na hodnocení práce a zaměstnání, manželství a partnerství a vztahu k vlastním dětem. Dále se převádí hrubé skóry na standardní, a to podle pohlaví a věku. Byly zvoleny devítistupňové staninové hodnoty pohybující se mezi 1-9, kdy vyšší hodnota svědčí pro větší spokojenost.

3.2.1.3. Statistická analýza

Rozdíly mezi skupinami ve věku, vzdělání, MSNQ, BDI a BAI skórech jsme hodnotili pomocí dvouvýběrového Studentova t-testu a rozdíly v zastoupení mužů a žen mezi skupinami jsme hodnotili chí-kvadrátovým testem. Rozdíly mezi skupinami v celkovém skóru i skórech pro jednotlivé oblasti DŽS jsme vzhledem k jejich charakteru ordinálních proměnných (hodnota 1-9) hodnotili pomocí Mann-Whitneyova U testu pro nezávislá měření. Vztahy mezi celkovým skóre i skóry pro jednotlivé oblasti DŽS a skóry pro BDI, BAI, MSNQ a EDSS byly hodnoceny pomocí Spearmanova koeficientu pořadové korelace. Hypotézy byly testovány na zvolené hladině významnosti $\alpha = 0,05$.

3.2.2. Hodnocení neuropsychiatrických příznaků, kvality života a jejich strukturálních korelátů na MR mozku

3.2.2.1. Charakteristika souboru

Do studie bylo zařazeno celkem 67 pacientů s CIS (na základě McDonaldových kritérií z roku 2010), kteří byli vyšetřeni v Centru pro diagnostiku a léčbu demyelinizačních onemocnění při Neurologické klinice 2. LF UK a FN Motol. Pacienti byli po prvním klinickém příznaku a v klinickém vyšetření se prokázalo postižení alespoň jedné funkční oblasti nervového systému. Na MR mozku (včetně kontrastní látky) nebyla přítomna současná diseminace v prostoru a v čase a pacienti tedy nesplňovali kritéria pro definitivní RS dle McDonaldových kritérií z roku 2010. Všichni pacienti byli léčeni IFN β a splňovali následující kritéria: věk 18-55 let, EDSS méně než 3,5, přítomnost 2 a více hyperintenzních T2 lézí na MR mozku a 2 a více oligoklonálních proužků v mozkomíšním moku. Všichni pacienti byli na medikaci IFN β alespoň 1 měsíc (medián byl 4 měsíce) a první příznak byl jednorázově přeléčen 3 až 5 gramy methylprednisolonu. Administrace dotazníků byla provedena více než 30 dnů po aplikaci steroidů a mezi 1 až 12 měsíci od stanovení diagnózy CIS (medián byl 4 měsíce). Celkem 10 pacientů s CIS užívalo selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI).

Dále bylo do studie zařazeno 46 věkem, pohlavím a vzděláním odpovídajících zdravých dobrovolníků. Byla u nich provedena MR mozku a administrovány dotazníky v rozmezí 4 týdnů. Zdraví dobrovolníci neměli žádná onemocnění psychiatrická (významná deprese, obsesivně kompulzivní porucha, anamnéza psychotického či schizoafektivního onemocnění), neurologická (epilepsie, anamnéza úrazu hlavy a mozková mrtvice), či kardiovaskulární a neměli v anamnéze závislost na alkoholu či jiných návykových látkách. Pacienti s CIS i zdraví dobrovolníci podepsali informovaný souhlas schválený Etickou komisí FN Motol.

3.2.2.2. Administrované dotazníky

Kromě dotazníků MSNQ, BAI a BDI, které jsou zaměřeny na hodnocení kognitivních obtíží, úzkosti a depresivních příznaků, jsme dále použili dotazníky AES, FSS a SF-36. AES je dotazník cílený na hodnocení apatie a obsahuje celkem 18 položek. Celkový skór

dosahuje hodnot 18-72 a vyšší hodnota svědčí pro závažnější apatii. FSS je dotazník zaměřený na hodnocení únavy a má celkem 9 položek. Skór dosahuje hodnot 9-63 a vyšší hodnota svědčí pro závažnější únavu. Dotazník SF-36 je cílený na vyhodnocení kvality života. Obsahuje celkem 36 otázek se zaměřením na osm kategorií kvality života, mezi které patří fyzická aktivita, omezení fyzické aktivity, emoční stav, omezení v důsledku emočních obtíží, vitalita, společenská aktivita, bolest a všeobecné zdraví. Hodnocení dotazníku probíhá ve dvou krocích. Nejdříve se každá otázka ohodnotí skórem v rozpětí 0-100, kdy vyšší skór znamená lepší zdravotní stav. Každá kategorie obsahuje různý počet otázek a jejich průměr tvoří konečný skór, který představuje míru kvality života v dané kategorii.

3.2.2.3. Magnetická rezonance

MR mozku byla provedena na přístroji se silou magnetického pole 1,5 Tesla (Siemens AG, Erlangen, Německo). Za účelem volumetrického měření byly použity T1 vážené 3D obrazy s vysokým stupněm rozlišení v sekvenci MP-RAGE s následujícími parametry: 150 po sobě následujících řezů o tloušťce 1,0 mm, TR/TE = 12/4,605 ms a úhel 15 stupňů. Za účelem měření objemu lézí (lesion load) byly použity FLAIR sekvence s následujícími parametry: 100 po sobě následujících řezů o tloušťce 1,5 mm, TR/TE/TI = 11 000/140/2 600 ms a úhel 90 stupňů.

Objemy mozku zahrnující normalizovaný objem mozkové tkáně (normalized brain parenchymal volume [nBP]) a normalizovaný objem šedé a bílé hmoty (normalized grey a white matter volume [nGM a nWM]) byly hodnoceny prostřednictvím programu SIENAX, který je součástí knihovny analytických nástrojů balíku FSL <http://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/SIENA> (Smith S.M. et al., 2002). Metoda voxel-based morphometry (VBM) byla použita ke zhodnocení ložiskových anatomických změn mozku. VBM byla provedena s použitím masky, jejímž účelem bylo minimalizovat vliv lézí bílé hmoty na segmentaci šedé hmoty a tvorbu šablony pro šedou hmotu. Masky byly získány pomocí programu Lesion Segmentation Tool (LST) toolbox verze 1.2.3. (www.statistical-modelling.de/lst.html) pro SPM (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>). Program provedl

segmentaci T1 snímků do tří hlavních tříd (mozkomíšní mok, šedá a bílá hmota). Tato informace byla následně zkombinována s FLAIR sekvencemi a byly tak vypočítány pravděpodobnostní masky lézí. Navíc byl použit algoritmus vytvořený k plnění lézí v nástroji LST. Byl použit optimalizovaný VBM protokol se všemi nezbytnými procesními kroky, které byly provedené v rámci platformy FSL, verze 5.0.7 (<http://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/FSLVBM>). Anatomická lokalizace signifikantních lézí byla určena pomocí anatomického atlasu MNI. Vyšetření bylo provedeno u všech pacientů s CIS a celkem u 31 zdravých dobrovolníků.

3.2.2.4. Statistická analýza

Pomocí dvouvýběrového Studentova t-testu jsme hodnotili rozdíly mezi skupinami v demografických charakteristikách, MSNQ skóru a objemech nBP, nWM a nGM. Pomocí chí-kvadrátového testu byly hodnoceny rozdíly mezi skupinami v zastoupení pohlaví. Pro hodnocení rozdílů ve většině neuropsychiatrických testů a jednotlivých kategoriích dotazníku SF-36 byl použit neparametrický Mann-Whitney U test. Lineární regresní model (GLM) implementovaný do programu FSL byl použit k porovnání rozdílů mezi skupinami v regionálních kortikálních a subkortikálních objemech získaných pomocí VBM analýzy. Pearsonův korelační koeficient byl použitý pro stanovení vztahu mezi skóry BDI, BAI, AES a FSS a jednotlivými kategoriemi SF-36. V korelačních analýzách byla použita Holm-Bonferroniho korekce. Pokud byla korelace mezi výsledky neuropsychiatrických dotazníků a SF-36 signifikantní, byla následně provedena lineární regrese zahrnující kovariáty věk, pohlaví, roky vzdělání a užívaná medikace SSRI. Pearsonův korelační koeficient pro hodnocení spojitě proměnné – skóru MSNQ a Spearmanův korelační koeficient pro hodnocení pořadové proměnné – EDSS skóru byly použity ke stanovení vzájemných vztahů se skóry BDI, BAI, AES a FSS a každou kategorií SF-36. Zde byla také použita Holm-Bonferroniho korekce. V případě signifikantních výsledků byla následně provedena lineární regrese zahrnující kovariáty věk, pohlaví, roky vzdělání a užívaná medikace SSRI. Vztahy mezi objemy regionální kortikální a subkortikální šedé hmoty a výsledky dotazníků byly hodnoceny pomocí Pearsonovy korelace a GLM modelů implementovaných v FSL. Opět, pokud byly korelace signifikantní, byla provedena

lineární regrese. Hypotézy byly testovány na zvolené hladině významnosti $\alpha = 0,05$. Analýzy byly provedeny s použitím programu IBM SPSS 20.0.

3.3. Dynamika mRNA MxA u pacientů léčených IFN β

3.3.1 Charakteristika souboru

Ve třetí studii jsme se zabývali stanovením hladiny mRNA MxA a NAb u pacientů léčených IFN β . Do studie bylo vstupně zařazeno celkem 119 pacientů, konečná analýza byla provedena u 107 pacientů. 12 pacientů bylo vyřazeno kvůli graviditě, nežádoucím účinkům IFN β nebo noncompliance. Demografické údaje jsou prezentovány v Tabulce 5. Všichni pacienti splňovali kritéria CIS nebo relaps remitentní formy RS (na základě McDonaldových kritérií z roku 2010) a byli indikováni k zahájení terapie IFN β . Do studie bylo celkem zařazeno 54 pacientů s diagnózou CIS a 65 pacientů s diagnózou relaps remitentní formy RS. Sledování probíhalo paralelně v Centru pro diagnostiku a léčbu demyelinizačních onemocnění při Neurologické klinice 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice v Motole a v Centru pro demyelinizační onemocnění při Neurologické klinice 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze.

V průběhu studie došlo ke změně terapie u 14 pacientů – 8 z nich bylo eskalováno na jiný druh terapie z důvodu vysoké aktivity onemocnění a 6 pacientů mělo pozitivní NAb. Sledování probíhalo celkem 24 měsíců, klinická kontrola probíhala každé 3 měsíce. Studie byla schválena Etickou komisí FN Motol a všichni pacienti podepsali při vstupu do studie informovaný souhlas.

Tabulka 5. Demografické údaje u pacientů ve studii.

Proměnná	Počet pacientů (107)
Ženy / muži (% žen)	66 / 41 (61,7 %)
Věk (roky)	34,6 (9,1)
EDSS (skór)	1,9 (0,9)

Délka onemocnění (měsíce od prvního symptomu do zahájení terapie IFN β)	44,0 (71,0)
--	-------------

Hodnoty vyjadřují průměr a směrodatnou odchylku.

3.3.2. Metodika vyšetření mRNA MxA a protilátek proti IFN β

MxA je přímým ukazatelem funkce IFN β . Vzhledem k delšímu biologickému poločasu a možným posttranslačním úpravám se stanovuje množství transkribované mRNA MxA metodou PCR. Nejvyšší nárůst hladiny mRNA MxA je přibližně za 12 hodin od aplikace a poté dochází k jeho poklesu (Gilli F. et al., 2005). V rámci naší studie byl odběr krve proveden před první aplikací IFN β a poté každé 3 měsíce v rámci pravidelných kontrolních odběrů. Během náběrů byla vyloučena současně probíhající infekce. Cut-off hodnota svědčící pro účinnost terapie byla stanovena Laboratoří molekulární genetiky Nemocnice Na Homolce na 160 (jednalo se o 95. percentil rozložení hodnot mRNA MxA u celkem 105 pacientů s RS neléčených IFN β). Hodnoty mRNA MxA nad tuto hodnotu svědčí pro odpovídavost na terapii IFN β , naopak pokles hodnot pod cut-off naznačuje nedostatečný efekt terapie IFN β .

NAbs byly vyšetřeny každých 6 měsíců s použitím metody cytopatogenního efektu (CPE), která se provádí in vitro na buněčné kultuře v přítomnosti cytopatogenně působícího viru (Grossberg S. E. et al., 2001; Hartung H. P. et al., 2012). Titr je vyjádřen v jednotce ten-fold reduction unit (TRU/ml) a jeho hraniční hladina byla stanovena na hodnotu 20 TRU/ml (Grossberg S. E. et al., 2001). Pozitivita NAbs musí být prokázána ve dvou po sobě následujících vyšetřeních provedených s časovým odstupem minimálně 3 měsíců (Sorensen P. S. et al., 2005).

V naší práci byli jako biologičtí nonrespondéři označeni takoví pacienti, u kterých došlo opakovaně k rozvoji NAbs nebo měli opakovaně nízkou hladinu MxA. Pacienti bez těchto laboratorních nálezů byli považováni za biologické respondéry.

Klinicky byl hodnocen počet relapsů za rok a také časový interval do dalšího relapsu. Jako kliničtí respondéři byli označeni ti pacienti, kteří neprodělali relaps, ani u nich nedošlo

v průběhu sledování ve studii k progresi EDSS. Progrese tíže klinického postižení byla definována jako nárůst hodnoty EDSS o 1 bod, pokud bylo vstupní EDSS větší než 0, anebo nárůst o 1,5 bodu v případě, kdy bylo vstupní EDSS rovno 0. Hodnota EDSS musela být stacionární minimálně po dobu 6 měsíců.

3.3.3. Statistická analýza

Pro stanovení cut-off hodnot za účelem analýzy vstupních hodnot MxA mRNA byla použita ROC křivka a výpočet mediánu, tercilu a kvartilu ze souboru dostupných vstupních MxA mRNA hodnot. Všechny čtyři takto získané cut-off hodnoty byly postupně použity v analýzách jako proměnné. K výpočtu rizika relapsu (hazard ratio, HR) byl použit Coxův model poměrných rizik s 95 % intervaly spolehlivosti, jako časový údaj byl použit čas k relapsu. Výsledky byly považovány za statisticky signifikantní na zvolené hladině významnosti $\alpha = 0,05$. Statistické analýzy byly provedeny v programu IBM SPSS Statistics 22.

4. VÝSLEDKY

4.1. Kognitivní postižení a jeho strukturální koreláty u pacientů s klinicky izolovaným syndromem

4.1.1. Postižení kognitivních funkcí

Pacienti s CIS a zdraví dobrovolníci se signifikantně nelišili ve věku, pohlaví, vzdělání, skóru MSNQ, BDI a BAI. Charakteristika souboru je podrobně popsána v Tabulce 6. Vyšší EDSS skóre byl spojen s nižším objemem nBP ($r = -0,38$; $p = 0,011$). Vztahy mezi jednotlivými proměnnými jsou podrobněji prezentovány v Tabulce 7.

Pacienti s CIS měli horší výkon ve verbální paměti ($p = 0,005$), neverbální paměti ($p = 0,002$), rychlosti zpracování informací/pozornosti/pracovní paměti ($p = 0,001$), exekutivních funkcích ($p < 0,001$) a zrakově prostorových funkcích ($p = 0,040$). Rozdíly v řečových funkcích nebyly mezi oběma skupinami signifikantní. Pacienti s CIS dosahovali horších výsledků v testu verbální paměti, a to v učení (RAVLT 1-5; $p = 0,031$) a oddáleném vybavení (RAVLT po 30 minutách; $p = 0,014$), a dále v neverbální paměti, a to v učení (BVMT-R 1-3, $p = 0,002$) a oddáleném vybavení (BVMT-R po 25 minutách; $p = 0,015$). Pacienti s CIS měli také horší výsledky v testech zaměřených na rychlost zpracování informací/pozornost/pracovní paměť (SDMT, $p = 0,006$; PASAT, $p = 0,008$; DSF, $p = 0,014$) a v obou dvou testech na exekutivní funkce (TMT B, $p = 0,001$; COWAT, $p = 0,047$). Dále pacienti s CIS skórovali hůře v testu zrakově prostorových funkcí (JLO; $p = 0,040$). Naopak nebyly přítomny signifikantní rozdíly ve dvou testech týkajících se rychlosti zpracování informací/pozornosti/pracovní paměti (DSB a TMT A) a dále ve dvou testech cílených na řečové funkce (CFT zvířata a nakupování) (Tabulka 6).

Dále jsme hodnotili procentuální zastoupení pacientů s CIS s kognitivním postižením v jednotlivých kognitivních doménách. Celkově bylo u 37,3 % pacientů s CIS přítomno postižení v oblasti verbální paměti a u 33,3 % byl detekován deficit v oblasti neverbální paměti. V oblasti rychlosti zpracování informací/pozornosti/pracovní paměti bylo postiženo 35,3 % pacientů s CIS, 23,5 % mělo narušeny exekutivní funkce a 19,6 % zrakově prostorové funkce. U 17,6 % pacientů s CIS byl přítomen deficit řečových funkcí. Charakteristika pacientů s CIS bez kognitivního deficitu a s kognitivním postižením, které bylo stanoveno na základě celkového kognitivního výkonu pod hranicí 1,5 směrodatné odchylky od kontrolní skupiny, je prezentována v Tabulce 8.

Tabulka 6. Charakteristika souboru.

	Kontroly (n=44)	CIS (n=51)	p hodnoty	Velikost účinku
Věk (roky)	30,20 (8,82)	31,61 (9,01)	0,446	0,16 ^a
Ženy, n (%)	24 (54,5)	29 (56,9)	0,821	0,02 ^b
Vzdělání (roky)	16,18 (2,78)	15,12 (2,87)	0,071	0,38 ^a
EDSS (skór)	N.A.	1,57 (0,64)	N.A.	N.A.
MSNQ (skór)	13,18 (7,42)	11,78 (8,61)	0,403	0,18 ^a
BDI (skór)	4,43 (4,92)	6,06 (5,66)	0,141	0,31 ^a
BAI (skór)	4,93 (5,06)	7,22 (6,78)	0,070	0,38 ^a
AVLT 1-5 (skór)	58,11 (8,24)	54,14 (9,38)	0,031	0,45^a
AVLT oddálené vybavení 30min (skór)	12,43 (2,12)	11,10 (2,93)	0,014	0,52^a
BVMT-R 1-3 (skór)	29,80 (4,14)	26,90 (4,48)	0,002	0,67^a
BVMT-R oddálené vybavení (skór)	10,95 (1,12)	10,29 (1,43)	0,015	0,51^a
SDMT (skór)	62,48 (11,02)	56,49 (9,80)	0,006	0,57^a
PASAT (skór)	51,02 (8,33)	45,63 (10,80)	0,008	0,56^a
Digit Span Forward (čísla; skór)	10,07 (1,91)	9,06 (1,99)	0,014	0,52^a
Digit Span Backward (čísla; skór)	7,93 (2,86)	7,06 (2,23)	0,099	0,34 ^a
TMT A (čas v sekundách)	29,91 (21,48)	31,02 (7,58)	0,730	0,07 ^a
TMT B (čas v sekundách)	54,89 (16,23)	72,37 (30,48)	0,001	0,72^a
COWAT (skór)	48,36 (14,53)	42,35 (14,47)	0,047	0,42^a
JLO (skór)	27,57 (3,27)	25,90 (4,34)	0,040	0,43^a
CFT zvířata (skór)	26,59 (5,69)	25,27 (6,39)	0,295	0,22 ^a
CFT nakupování (skór)	27,11 (8,50)	26,33 (7,34)	0,632	0,10 ^a
nBP (objem; cm ³)	1504,03(58,79)	1456,69 (78,98)	0,006	0,66^a

nWM (objem; cm ³)	702,05 (38,04)	681,90 (38,49)	0,029	0,52^a
nGM (objem; cm ³)	801,98 (38,23)	774,79 (57,87)	0,027	0,53^a
Objem lézí (objem; cm ³)	N.A.	2,75 (4,49)	N.A.	N.A.
Objem lézí, medián (IQR; objem; cm ³)	N.A.	1,20 (1,93)	N.A.	N.A.

Demografické, neuropsychologické a MR charakteristiky. Hodnoty vyjadřují průměr a směrodatnou odchylku, pokud není označeno jinak. CIS: klinicky izolovaný syndrom; MSNQ: Multiple Sclerosis Neuropsychological Questionnaire; BDI: Beckův dotazník deprese; BAI: Beck dotazník úzkosti; AVLT: Auditory Verbal Learning Test; BVMT-R: Brief Visuospatial Memory Test Revised; SDMT: Symbol Digit Modalities Test; PASAT: Paced Auditory Serial Addition Test; TMT: Trail Making Test; COWAT: Controlled Oral Word Association Test; JLO: Judgement of Line Orientation; CFT: Category Fluency Test; nBP: normalizovaný objem mozkového parenchymu; nWM: normalizovaný objem bílé hmoty; nGM: normalizovaný objem šedé hmoty; IQR: mezikvartilové rozpětí.

Tabulka 7.

^aVelikost efektu s použitím Cohena d a ^bVelikost efektu s použitím Cramérova V .

Korelační

analýza u

pacientů

s klinicky

izolovaným

syndromem.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
1. EDSS	-											
2. Věk	.15	-										
3. Roky vzdělání	-.18	-.01	-									
4. Verbální paměť	.13	.04	.41**	-								
5. Neverbální paměť	-.06	.07	.22	.38**	-							
6. Rychlost zpracování informací	-.08	-.07	.27	.21	.47***	-						
7. Exekutivní funkce	-.13	.07	.24	.49***	.53***	.51***	-					
8. Zrakově prostorové funkce	-.02	.24	.17	.08	.21***	.34*	.12	-				
9. Řečové funkce	-.05	.03	.31*	.34*	.43**	.20	.57***	.02	-			
10. nBP	-.38*	-.35*	-.21	-.09	-.02	-.14	.07	.10	.07	-		
11. nWM	-.28	.04	-.22	-.15	.11	-.10	.03	.31*	.06	.72***	-	
12. nGM	-.27	-.50***	-.15	-.02	-.10	-.13	.08	-.07	.06	.89***	.32*	-
13. Objem lézí	.26	-.03	.15	.17	-.01	.10	.06	-.07	.10	-.39**	-.43**	-.24

EDSS: Expanded Disability Status Scale; nBP: normalizovaný objem parenchymu mozku; nWM: normalizovaný objem bílé hmoty; * p=0,05; ** p=0,01; *** p=0,001.

Tabulka 8. Charakteristika pacientů bez kognitivního deficitu a s kognitivním deficitem.

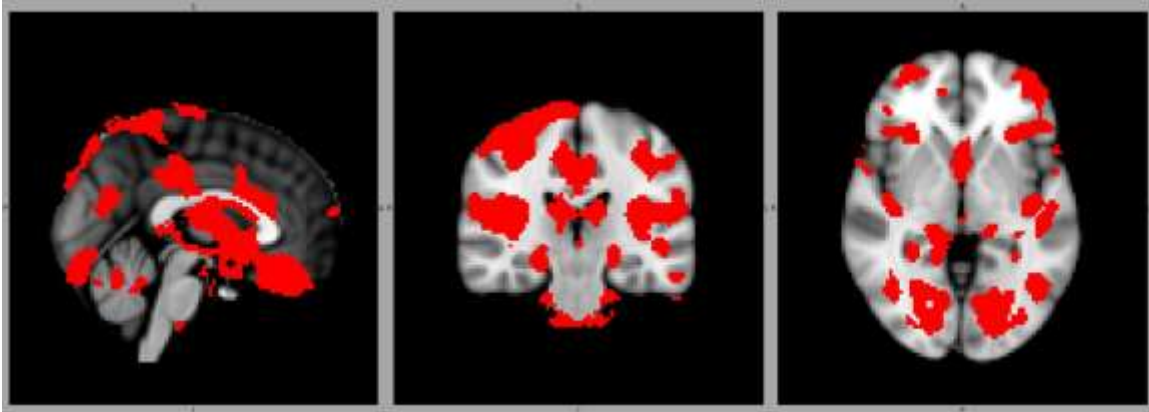
	Bez kognitivního deficitu (n=35)	S kognitivním deficitem (n=16)	p hodnoty
Věk (roky)	32,26 (8,50)	30,19 (10,17)	0,452
Vzdělání (roky)	15,57 (2,95)	14,13 (2,47)	0,095
EDSS	1,51 (0,57)	1,69 (0,79)	0,384
MSNQ (skór)	9,43 (7,04)	16,94 (9,66)	0,003
Délka terapie	8,17 (10,59)	6,44 (3,74)	0,529
AVLT 1-5 (skór)	55,91 (9,34)	50,25 (8,27)	0,043
AVLT 6 (skór)	11,77 (2,56)	9,19 (2,67)	0,002
AVLT oddálené vybavení 30min (skór)	11,71 (2,91)	9,75 (2,60)	0,025
BVMT-R 1-3 (skór)	28,57 (3,49)	23,25 (4,31)	<0,001
BVMT-R oddálené vybavení (skór)	10,89 (0,96)	9,00 (1,46)	<0,001
SDMT (skór)	59,69 (9,43)	49,50 (6,51)	<0,001
PASAT (skór)	49,17 (7,76)	37,88 (12,60)	<0,001
Digit Span Forward (čísla; skór)	9,03 (1,95)	9,13 (2,16)	0,875
Digit Span Backward (čísla; skór)	7,34 (2,24)	6,44 (2,16)	0,181
TMT A (čas v sekundách)	29,69 (7,44)	33,94 (7,24)	0,062
TMT B (čas v sekundách)	60,29 (12,70)	98,81 (40,45)	<0,001
COWAT (skór)	47,11 (13,49)	31,94 (10,67)	<0,001
JLO (skór)	26,91 (3,11)	23,69 (5,77)	0,012
CFT zvířata (skór)	27,86 (5,77)	19,63 (3,30)	0,000
CFT nakupování (skór)	28,43 (7,63)	21,75 (3,86)	0,002
nBP (objem; cm ³)	1448,88 (85,36)	1472,31 (64,20)	0,354
nWM (objem; cm ³)	679,20 (39,36)	687,30 (37,40)	0,512

nGM (objem; cm ³)	769,68 (59,40)	785,01 (55,21)	0,408
Objem lézí (objem; cm ³)	2,82 (4,83)	2,00 (2,86)	0,551
Demografické, neuropsychologické a MR charakteristiky. Hodnoty vyjadřují průměr a směrodatnou odchylku. CIS: klinicky izolovaný syndrom; MSNQ: Multiple Sclerosis Neuropsychological Questionnaire; AVLT: Auditory Verbal Learning Test; AVLT oddáleně: AVLT oddálené vybavení po 30 minutách; BVMT-R: Brief Visuospatial Memory Test Revised; SDMT: Symbol Digit Modalities Test; PASAT: Paced Auditory Serial Addition Test; TMT: Trail Making Test; COWAT: Controlled Oral Word Association Test; JLO: Judgement of Line Orientation; CFT: Category Fluency Test; nBP: normalizovaný objem mozkového parenchymu; nWM: normalizovaný objem bílé hmoty; nGM: normalizovaný objem šedé hmoty.			

4.1.2. Hodnocení výsledků magnetické rezonance

Pacienti s CIS měli menší objem nBP ($p = 0,006$), nWM ($p = 0,029$), nGM ($p = 0,027$) a nižší objem kortexu ve frontálních, temporálních, parietálních, limbických a okcipitálních oblastech ($p \leq 0,019$) ve srovnání s kontrolní skupinou. U pacientů s CIS byl také přítomen zmenšený objem thalamu, hipokampu a amygdaly ($p < 0,001$). Dále se u pacientů s CIS nalézaly širší postranní komory ($p < 0,001$) a snížený objem předního mozečku a části mozkového kmene ($p < 0,001$). U pacientů s CIS, ve srovnání se zdravými kontrolami, byl však také přítomen větší objem šedé hmoty v části okcipitálního kortexu, zadního mozečku, putamen a části mozkového kmene ($p \leq 0,021$). Výsledky FSL-VBM analýzy jsou prezentovány na Obrázcích 2 a 3. Hodnota objemu lézí u pacientů s CIS dosahovala v průměru 2 750 mm³ a její medián byl 1 200 mm³ (viz Tabulka 6).

Obrázek 2. Mozkové struktury zmenšené u pacientů s klinicky izolovaným syndromem ve srovnání se zdravými kontrolami.



Obrázek 3. Mozkové struktury s větším objemem u pacientů s klinicky izolovaným syndromem ve srovnání se zdravými kontrolami.



4.1.3. Strukturální koreláty kognitivního postižení

Horší výsledek v testu zrakově prostorových funkcí souvisel u pacientů s CIS s menším objemem nWM ($r = 0,31$; $p = 0,037$). Tento vztah zůstal signifikantní i v následné lineární regresní analýze, která zohledňovala věk, pohlaví a roky vzdělání ($\beta = 0,29$; $p = 0,042$). Další vztahy mezi kognitivními funkcemi, nBP, nWM, nGM, objemem lézí, kortikálními a subkortikálními strukturami nebyly signifikantní.

4.2. Hodnocení kvality života, neuropsychiatrických příznaků a jejich strukturálních korelátů u pacientů s klinicky izolovaným syndromem

4.2.1. Hodnocení životní spokojenosti u pacientů s klinicky izolovaným syndromem

Pacienti s CIS a zdraví dobrovolníci se signifikantně nelišili ve věku, pohlaví, vzdělání a MSNQ skóru. Pacienti s CIS dosahovali vyšších BDI a BAI skóre než kontrolní skupina (viz Tabulka 9). Z oblastí, které se započítávají do celkového skóre DŽS, jsme získali informace od všech subjektů. Dotazy cílené na hodnocení práce a zaměstnání byly zodpovězeny u 84 % účastníků, dotazy na oblast manželství a partnerství zodpovědělo 76 % z nich, ale v kategorii cílené na vztah k vlastním dětem odpovědělo pouze 34 % subjektů. Z tohoto důvodu jsme tuto kategorii nezahrnuli do dalších analýz. Pacienti s CIS dosahovali nižších hodnot pro celkový skóre DŽS než kontrolní skupina ($U = 792,500$; $p = 0,048$). V porovnání s kontrolní skupinou pacienti s CIS dále dosahovali nižších hodnot pro skóre v oblastech hodnocení zdraví ($U = 698,000$; $p < 0,001$), hodnocení manželství a partnerství ($U = 495,500$; $p = 0,027$) a hodnocení sexuality ($U = 835,000$; $p = 0,003$). Porovnání jednotlivých proměnných u pacientů s CIS a kontrolní skupiny je uvedeno v Tabulce 9.

Tabulka 9. Charakteristika souboru.

	Kontroly (n=42)	CIS (n=60)	p hodnoty
Věk (roky)	30,12 (9,06) ^a	33,53 (8,52) ^a	0,055
Ženy / muži (% žen)	23 / 19 (54,8) ^a	35 / 25 (58,3) ^a	0,720
Vzdělání (roky)	16,02 (2,85) ^a	14,92 (3,02) ^a	0,065
EDSS	N.A.	1,60 (1,0) ^b	N.A.
MSNQ (skór)	13,31 (7,68) ^a	11,92 (8,23) ^a	0,390
BDI (skór)	4,45 (4,92) ^a	7,15 (6,28) ^a	0,022

BAI (skór)	5,29 (5,45) ^a	8,00 (6,29) ^a	0,026
DŽS 1 (zdraví)	5,25 (3,0) ^b	3,05 (2,0) ^b	0,000
DŽS 2 (práce a zaměstnání)	5,50 (3,0) ^b	5,33 (4,0) ^b	0,879
DŽS 3 (finanční situace)	4,88 (3,0) ^b	4,90 (4,0) ^b	0,284
DŽS 4 (volný čas)	3,88 (4,0) ^b	4,24 (3,0) ^b	0,914
DŽS 5 (manželství a partnerství)	6,00 (4,0) ^b	5,14 (3,0) ^b	0,027
DŽS 7 (vlastní osoba)	4,88 (2,0) ^b	4,00 (3,0) ^b	0,124
DŽS 8 (sexualita)	6,25 (2,0) ^b	4,29 (3,0) ^b	0,003
DŽS 9 (přátelé, známí, příbuzní)	6,00 (2,0) ^b	4,76 (3,0) ^b	0,365
DŽS 10 (bydlení)	5,63 (2,0) ^b	5,24 (4,0) ^b	0,251
DŽS celkové	5,50 (4,0) ^b	3,95 (4,0) ^b	0,048
CIS: klinicky izolovaný syndrom; EDSS: Expanded Disability Status Scale; MSNQ: Multiple Sclerosis Neuropsychological Questionnaire; BDI: Beckova škála deprese; BAI: Beckova škála úzkosti; DŽS: Dotazník životní spokojenosti; ^a průměr a směrodatné odchytky ^b medián a interkvartilové rozpětí			

Skóry pro BDI a BAI nepřímo korelovaly s celkovým skórem DŽS a skóry v oblastech hodnocení zdraví, finanční situace, vlastní osoby, sexuality a také vztahu k přátelům, známým a příbuzným ($r_{sp} \geq -0,293$; $p \leq 0,023$). Skór MSNQ nepřímo koreloval s celkovým skórem DŽS a skóry v oblastech hodnocení práce a zaměstnání, finanční situace, vlastní osoby, sexuality a také vztahu k přátelům, známým a příbuzným a hodnocení bydlení ($r_{sp} \geq -0,260$; $p \leq 0,045$). Korelační analýzy s EDSS prokázaly pouze nepřímou korelaci mezi skórem EDSS a skórem v oblasti hodnocení práce a zaměstnání v dotazníku DŽS ($r_{sp} = -0,267$; $p = 0,041$). Vztahy mezi celkovým skórem DŽS i skóry pro jednotlivé oblasti DŽS

a skóry pro BDI, BAI, MSNQ a EDSS včetně korelačních koeficientů a p-hodnot jsou uvedeny v Tabulce 10.

Tabulka 10. Vztah mezi depresí, úzkostí, MSNQ a EDSS a kvalitou života u pacientů s klinicky izolovaným syndromem.

	BDI	BAI	MSNQ	EDSS
DŽS 1 (zdraví)	-0,454***	-0,263*	-0,255	-0,209
DŽS 2 (práce a zaměstnání)	-0,254	-0,215	-0,313	-0,267*
DŽS 3 (finanční situace)	-0,497***	-0,379**	-0,432**	0,083
DŽS 4 (volný čas)	-0,200	-0,220	-0,143	-0,081
DŽS 5 (manželství a partnerství)	-0,096	-0,177	-0,197	-0,271
DŽS 7 (vlastní osoba)	-0,573***	-0,480***	-0,500***	-0,055
DŽS 8 (sexualita)	-0,498***	-0,408**	-0,308*	-0,178
DŽS 9 (přátelé, známí, příbuzní)	-0,293*	-0,347**	-0,260*	-,189
DŽS 10 (bydlení)	-0,223	-0,142	-0,265*	-0,170
DŽS celkové	-0,497***	-0,417**	-0,425**	-0,081
* p<0,05; ** p<0,01; *** p<0,001. BDI: Beckova škála deprese; BAI: Beckova škála úzkosti; MSNQ: Multiple Sclerosis Neuropsychological Questionnaire; EDSS: Expanded Disability Status Scale; DŽS: Dotazník životní spokojenosti.				

4.2.2. Hodnocení neuropsychiatrických příznaků, kvality života a jejich strukturálních korelátů na MR mozku

Pacienti s CIS a zdraví dobrovolníci se nelišili ve věku, pohlaví, vzdělání a skóru MSNQ. Pacienti s CIS měli horší výsledky v dotaznících BDI a BAI ($p_{NP} = 0,026$; $r = 0,21$ a $p_{NP} = 0,006$; $r = 0,26$). Skupiny se nelišily v dotaznících AES a FSS. Pacienti s CIS měli horší výsledky v dotazníku SF-36 v kategoriích fyzická aktivita ($p_{NP} = 0,003$; $r = 0,28$), společenská aktivita ($p_{NP} = 0,037$; $r = 0,19$), bolest ($p_{NP} = 0,002$; $r = 0,28$) a všeobecné zdraví ($p_{NP} < 0,001$; $r = 0,44$). Výsledky jsou uvedeny v Tabulce 11.

Tabulka 11. Charakteristika účastníků studie.

	Kontroly (n=46)	CIS (n=67)	p hodnoty
Věk (roky)	29,96 (8,70)	32,30 (8,22)	0,144 ^a
Ženy, n (%)	25 (54,3)	36 (53,7)	0,948 ^a
Vzdělání (roky)	16,13 (2,80)	15,13 (3,00)	0,072 ^a
EDSS	N.A.	1,55 (0,58)	N.A.
MSNQ (skór)	13,20 (7,53)	11,46 (7,85)	0,239 ^a
BDI (skór)	4,48 (4,91)	6,61 (6,05)	0,026 ^b
BAI (skór)	5,09 (5,32)	7,63 (6,06)	0,006 ^b
AES (skór)	31,17 (8,47)	32,64 (7,15)	0,164 ^b
FSS (skór)	28,39 (12,56)	29,50 (12,02)	0,601 ^b
SF-36 Fyzická aktivita (skór)	96,41 (6,64)	90,64 (14,62)	0,003 ^b
SF-36 Omezení fyzické aktivity (skór)	84,24 (28,56)	74,30 (34,32)	0,095 ^b

SF-36 Omezení kvůli emočním obtížím (skór)	79,59 (32,77)	82,32 (29,07)	0,912 ^b
SF-36 Vitalita (skór)	61,50 (16,37)	58,37 (17,95)	0,412 ^b
SF-36 Emoční stav (skór)	76,04 (16,51)	72,54 (15,15)	0,156 ^b
SF-36 Společenská aktivita (skór)	88,67 (15,72)	80,94 (20,83)	0,037 ^b
SF-36 Bolest (skór)	90,91 (15,00)	79,93 (20,68)	0,002 ^b
SF-36 Všeobecné zdraví (skór)	74,89 (15,04)	56,23 (21,15)	<0,001 ^b
nBP (objem; cm ³)	1506,69 (56,27) ^c	1463,95 (71,92)	0,004 ^a
nWM (objem; cm ³)	702,95 (35,81) ^c	682,83 (36,18)	0,012 ^a
nGM (objem; cm ³)	803,74 (36,92) ^c	781,11 (53,88)	0,037 ^a
Objem lézí (objem; cm ³)	N.A.	2,61 (4,05)	N.A.
Objem lézí, medián (IQR; objem; cm ³)	N.A.	1,13 (1,98)	N.A.
<p>Hodnoty vyjadřují průměr a směrodatnou odchylku, pokud není označeno jinak. CIS: klinicky izolovaný syndrom; EDSS: Expanded Disability Status Scale; MSNQ: Multiple Sclerosis Neuropsychological Questionnaire; BDI: Beckova škála deprese; BAI: Beckova škála úzkosti; AES: Apathy Evaluation Scale; FSS: Fatigue Severity Scale; nBP: normalizovaný objem mozkové tkáňe; nWM: normalizovaný objem bílé hmoty; nGM: normalizovaný objem šedé hmoty; IQR: interkvartilové rozpětí.</p> <p>^a Studentův dvouvýběrový test ^b Mann-Whitney U test ^c U pacientů s provedenou MR mozku (n = 31)</p>			

Vztah mezi neuropsychiatrickými příznaky a kvalitou života u pacientů s CIS

Skóry BDI, BAI a FSS korelovaly s následujícími kategoriemi dotazníku SF-36: omezení fyzické aktivity, omezení kvůli emočním obtížím, vitalita, emoční stav, bolest a všeobecné zdraví. Skóry BDI a BAI navíc korelovaly s kategorií společenská aktivita dotazníku SF-36. Skór AES souvisel s kategoriemi emoční stav a omezení kvůli emočním obtížím dotazníku SF-36. Výsledky jsou uvedeny v Tabulce 12. Tyto vztahy mezi jednotlivými kategoriemi dotazníku SF-36 a skóry BDI ($\beta \leq -0,34$; $p \leq 0,005$), BAI ($\beta \leq -0,37$; $p \leq 0,003$), AES ($\beta \leq -0,46$; $p < 0,001$) a FSS ($\beta \leq -0,37$; $p \leq 0,003$) zůstaly signifikantní i po provedení lineární regrese s kovariáty věk, pohlaví, roky vzdělání a užívání medikace SSRI.

Tabulka 12. Vztah mezi neuropsychiatrickými příznaky a kvalitou života u pacientů s CIS.

	BDI	BAI	AES	FSS
SF-36 Fyzická aktivita (skór)	-0,126	-0,152	-0,144	-0,130
SF-36 Omezení fyzické aktivity (skór)	-0,374**	-0,362**	0,075	-0,389**
SF-36 Omezení kvůli emočním obtížím (skór)	-0,511***	-0,455***	- 0,445***	-0,383**
SF-36 Vitalita (skór)	-0,472***	-0,499***	-0,300*	- 0,530***
SF-36 Emoční stav (skór)	-0,560***	-0,609***	- 0,556***	- 0,477***
SF-36 Společenská aktivita (skór)	-0,499***	-0,523***	-0,125	-0,220
SF-36 Bolest (skór)	-0,335**	-0,381**	-0,164	- 0,477***

SF-36 Všeobecné zdraví (skór)	-0,367**	-0,412***	-0,207	-0,399**
* p<0,05; ** p<0,01; *** p<0,001. Korelace vyznačené tučně zůstávají signifikantní i po provedení Holm-Bonferroniho korekce. BDI: Beckova škála deprese; BAI: Beckova škála úzkosti; AES: Apathy Evaluation Scale; FSS: Fatigue Severity Scale.				

Vztah mezi EDSS, MSNQ, neuropsychiatrickými příznaky a kvalitou života

Neprokázali jsme korelaci mezi EDSS, neuropsychiatrickými příznaky a žádnou z kategorií SF-36. Skór MSNQ koreloval u pacientů s CIS se skóry BDI a BAI a dále s kategoriemi dotazníku SF-36: omezení kvůli emočním obtížím, vitalita a emoční stav. Výsledky jsou uvedeny v Tabulce 13. Tyto vzájemné vztahy zůstaly signifikantní i po provedení lineární regrese s příslušnými kovariáty ($\beta \leq -0,39$; $p \leq 0,001$).

Tabulka 13. Vztah mezi EDSS a MSNQ, neuropsychiatrickými příznaky a kvalitou života u pacientů s klinicky izolovaným syndromem.

	EDSS	MSNQ
BDI (skór)	0,085	0,563**
BAI (skór)	0,126	0,477**
AES (skór)	0,220	0,257*
FSS (skór)	-0,006	0,290*
SF-36 Fyzická aktivita (skór)	-0,241*	0,084
SF-36 Omezení fyzické aktivity (skór)	-0,137	-0,224
SF-36 Omezení kvůli emočním obtížím (skór)	0,012	-0,442**
SF-36 Vitalita (skór)	-0,046	-0,355**

SF-36 Emoční stav (skór)	-0,113	-0,506**
SF-36 Společenská aktivita (skór)	-0,100	-0,236*
SF-36 Bolest (skór)	-0,025	-0,273*
SF-36 Všeobecné zdraví (skór)	-0,137	-0,225
* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$. Korelace vyznačené tučně zůstávají signifikantní i po provedení Holm-Bonferroniho korekce. EDSS: Expanded Disability Status Scale; MSNQ: Multiple Sclerosis Neuropsychological Questionnaire; BDI: Beckův dotazník deprese; BAI: Beckův dotazník úzkosti; AES: Apathy Evaluation Scale; FSS: Fatigue Severity Scale.		

Vztah mezi strukturálními změnami na MR mozku a neuropsychiatrickými příznaky

Pacienti s CIS měli snížený nBP ($p = 0,004$; $d = 0,60$), nWM ($p = 0,012$; $d = 0,52$), nGM ($p = 0,037$; $d = 0,43$), objem kortexu ($p \leq 0,006$), thalamu, nucleus caudatus, pravého putamen a mozečku ($p < 0,001$), Výsledky FSL-VBM jsou uvedeny v Tabulkách 14 a 15 a na Obrázcích 4 a 5. Celkový a regionální objem lézí je uveden v Tabulce 11 a v Tabulce 16. Vyšší skór BAI koreloval s nižším objemem nWM ($r = -0,27$; $p = 0,030$). Vyšší BDI skór koreloval s vyšším objemem lézí v pravém temporálním laloku ($r = 0,30$; $p = 0,013$). Vyšší AES skór koreloval s vyšším objemem lézí v pravé a levé inzule a pravém okcipitálním laloku ($r \geq 0,29$; $p \leq 0,026$). Tyto vzájemné vztahy s výjimkou vztahu mezi AES a objemem lézí v pravé inzule zůstaly signifikantní i po lineární regresí se zohledněním příslušných kovariátů (BAI: $\beta = -0,25$, $p = 0,045$; BDI: $\beta = 0,32$, $p = 0,010$ a AES: $\beta \geq 0,29$, $p \leq 0,032$). Ostatní vztahy mezi neuropsychiatrickými příznaky a nálezy na MR mozku nebyly signifikantní.

Tabulka 14. Mozkové struktury s menším objemem u pacientů s klinicky izolovaným syndromem ve srovnání se zdravými kontrolami.

Struktura	Strana	Objem (voxely)	Objem (mm ³)	Max X (mm)	Max Y (mm)	Max Z (mm)	Hodnota p
Frontální lalok	levá	8861	70888	-4	34	-32	<0,001
	pravá	5836	46688	18	14	-32	<0,001
Temporální lalok	levá	6765	54120	-28	-6	-54	<0,001
	pravá	3855	30840	32	16	-48	<0,001
Inzula	levá	459	3672	-36	-4	-12	<0,001
	pravá	979	7832	30	16	-16	0,006
Parietální lalok	levá	4674	37392	-12	-46	-2	<0,001
	pravá	4184	33472	22	-38	-8	<0,001
Okcipitální lalok	levá	3108	24864	-8	-76	-8	<0,001
	pravá	2013	16104	22	-40	-16	<0,001
Periventrikulární bílá hmota	levá	1075	8600	0	12	-4	<0,001
	pravá	681	5448	2	10	-10	<0,001
Nucleus caudatus	levá	526	4208	-2	10	-8	<0,001
	pravá	275	2200	12	16	-12	<0,001
Putamen	pravá	79	632	26	20	-10	<0,001
Thalamus	levá	875	7000	0	-12	-8	<0,001
	pravá	795	6360	2	-18	-8	<0,001
Mozeček	levá	2431	19448	-10	-36	-52	<0,001
	pravá	4444	35552	32	-56	-64	<0,001

Tabulka 15. Mozkové struktury s větším objemem u pacientů s klinicky izolovaným syndromem ve srovnání se zdravými kontrolami.

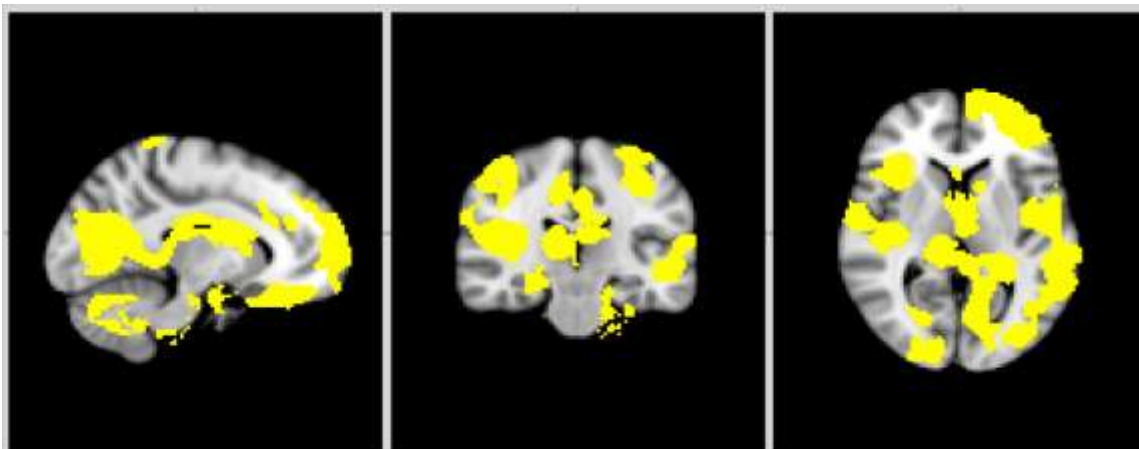
Struktura	Strana	Objem (voxely)	Objem (mm ³)	MaxX (mm)	MaxY (mm)	Max Z (mm)	Hodnota p
Temporální lalok	levá	94	752	-36	-76	-22	<0,001
	pravá	603	4824	30	-4	-12	0,002
Inzula	pravá	94	752	44	6	-4	0,008
Okcipitální lalok	levá	1247	9976	-32	-82	-24	<0,001
	pravá	358	2864	20	-94	-26	0,003
Periventrikulární bílá hmota	levá	41	328	-8	-32	-18	<0,001
Putamen	pravá	542	4336	32	-6	48	0,002
Mozeček	levá	3792	30336	-24	-66	-64	<0,001
	pravá	1841	14728	2	-44	-54	<0,001

Tabulka 16. Regionální objemy lézí u pacientů s klinicky izolovaným syndromem.

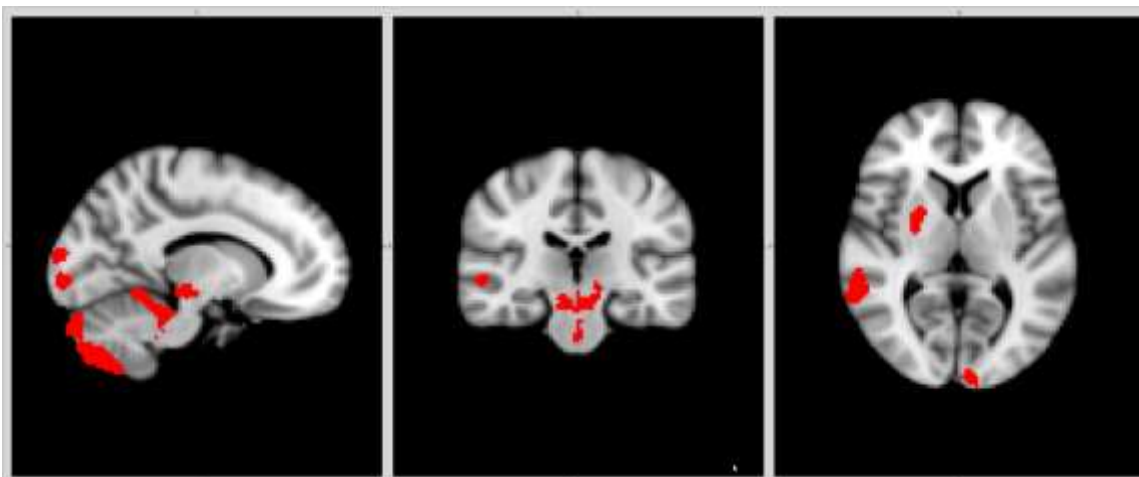
Region	Objem lézí vlevo (objem; mm ³)	Objem lézí vpravo (objem; mm ³)
Frontální lalok	76,17 (193,19)	81,21 (172,59)
Temporální lalok	113,52 (293,73)	117,34 (237,07)
Inzula	2,09 (7,44)	11,44 (75,92)
Parietální lalok	144,13 (299,30)	204,28 (492,82)
Okcipitální lalok	205,24 (374,87)	136,44 (226,72)
Periventrikulární bílá hmota	573,52 (1102,93)	751,44 (1362,89)
Hluboká šedá hmota	103,63 (173,69)	85,19 (150,27)
Mozeček	3,45 (16,36)	1,96 (8,58)

Hodnoty vyjadřují průměr a směrodatnou odchylku.

Obrázek 4. Mozkové struktury s menším objemem u pacientů s klinicky izolovaným syndromem ve srovnání se zdravými kontrolami.



Obrázek 5. Mozkové struktury s větším objemem u pacientů s klinicky izolovaným syndromem ve srovnání se zdravými kontrolami.



4.3. Dynamika MxA u pacientů léčených IFN β

4.3.1 Klinický průběh u sledovaných pacientů

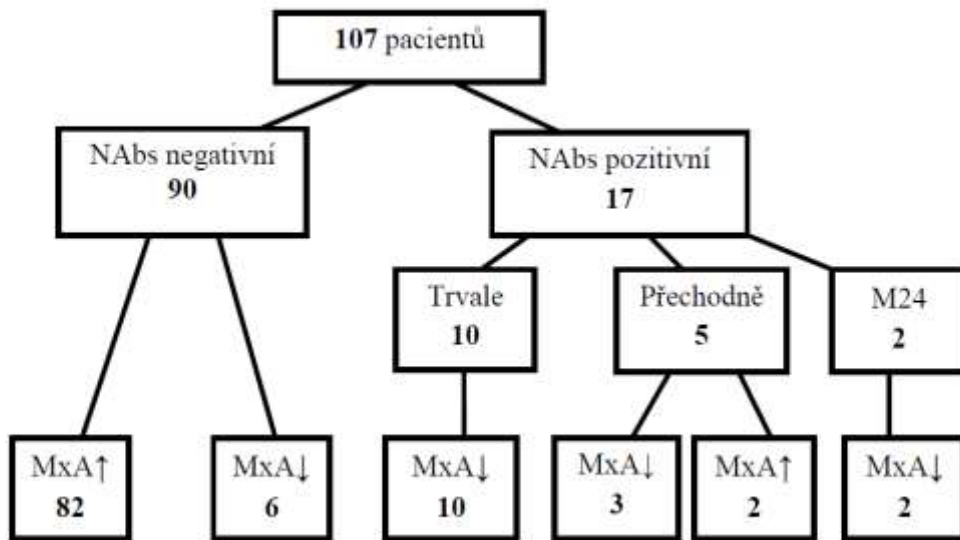
Během sledování téměř všichni pacienti s CIS (celkem 51 pacientů z celkového počtu 54 – 94 %) progredovali do definitivní RS. Nárůst EDSS potvrzující progresi byl přítomen celkem u 11 z nich a vždy souvisel s proběhlým relapsem. U 3 pacientů byla přítomná ztráta efektu IFN β (MxA pod hodnotou cut off), zatímco u zbývajících 8 pacientů byla laboratorní odpověď na IFN β zachována.

4.3.2. Hladiny MxA a NAb s u pacientů léčených IFN β

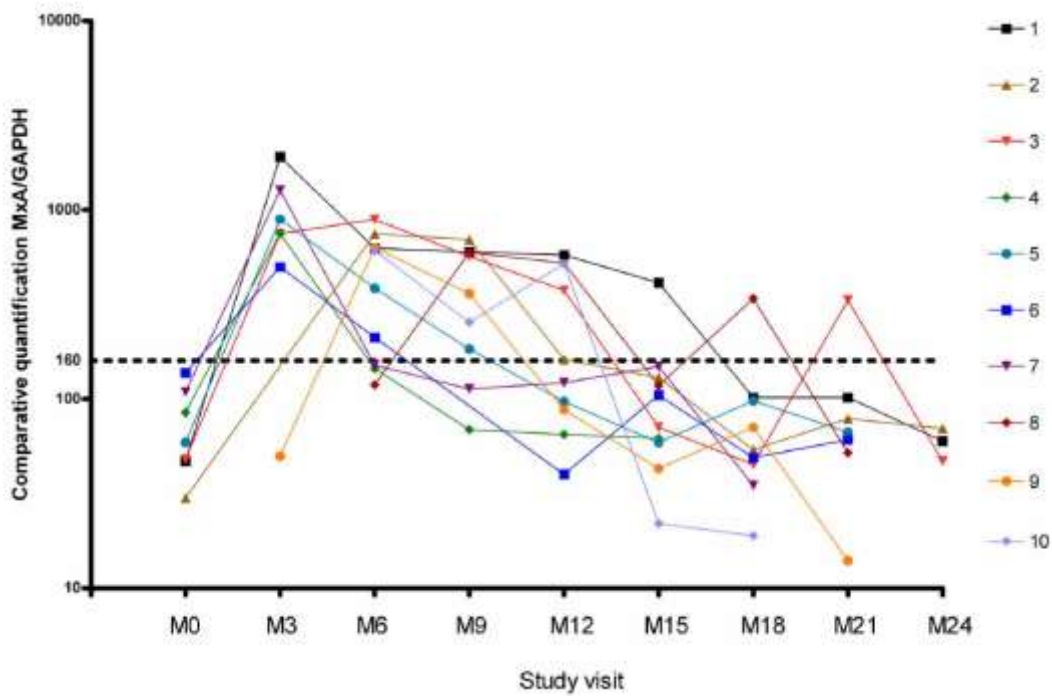
Celkem u 17 pacientů došlo během sledování k rozvoji NAb s, u většiny z nich byly protilátky poprvé zjištěny ve 12. nebo 18. měsíci (Obrázek 6). U 10 pacientů se jednalo o trvalou pozitivitu NAb s, kdy titry se pohybovaly v rozmezí 33 - 3000 TRU/ml. Zároveň byla vždy trvalá pozitivita NAb s doprovázena poklesem hladiny mRNA MxA (Obrázek 7). U dalších 5 pacientů z celkového počtu 17 pacientů s pozitivitou NAb s se jednalo o přechodnou pozitivitu NAb s. V této skupině došlo k poklesu mRNA MxA pod hodnotu cut off ve 3 případech. U posledních 2 subjektů ze skupiny pozitivních NAb s se protilátky poprvé objevily až ke konci sledování, tedy ve 24. měsíci. Tyto pacienty proto nelze zařadit do žádné z předchozích kategorií, jelikož pro potvrzení positivity NAb s je nutné opakované potvrzení výsledku.

Pokles mRNA MxA pod stanovenou cut off hodnotu byl přítomen u 19 pacientů. Současný nález pozitivních NAb s byl přítomen u 13 z nich a z této skupiny se jednalo o 10 pacientů s trvalou pozitivitou, zatímco u 3 zbývajících se jednalo o pozitivitu přechodnou (viz Obrázek 6). Celkem u 6 pacientů pokles mRNA MxA nesouvisel s pozitivitou NAb s.

Obrázek 6. Přehled nálezů NAb s a hladiny mRNA MxA.

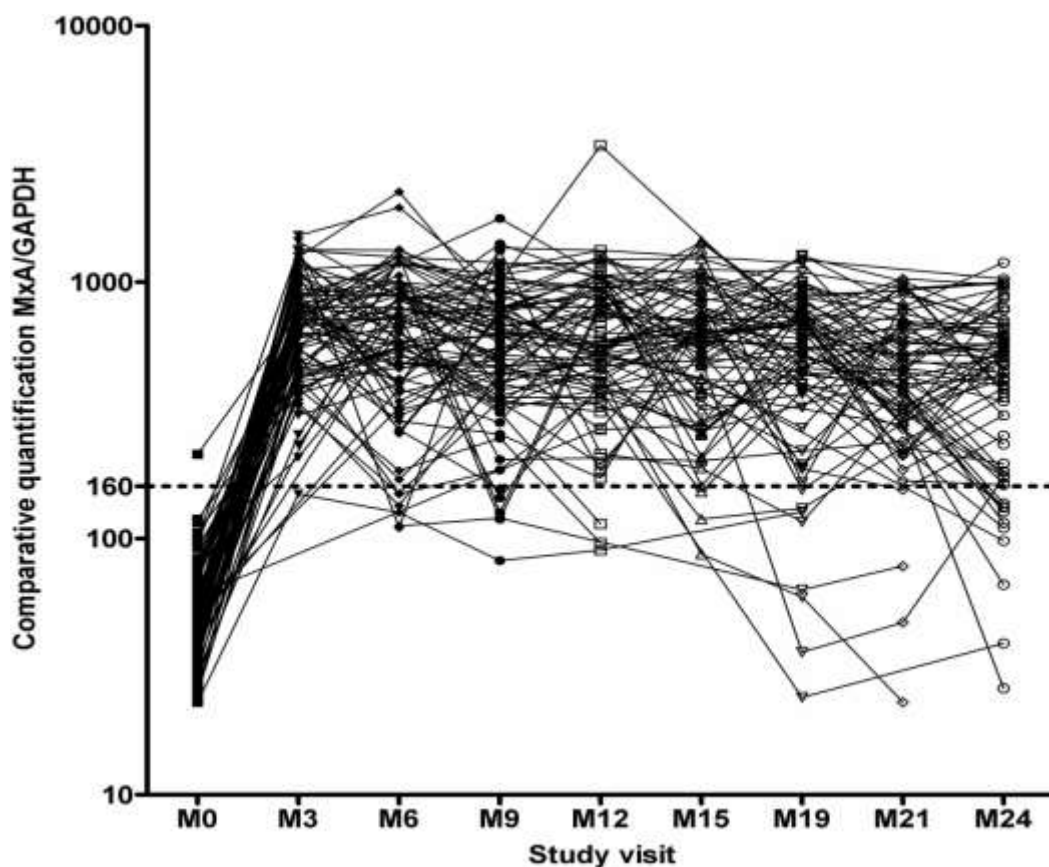


Obrázek 7. Kinetika MxA u trvale NAbs pozitivních pacientů.



U všech pacientů v naší studii došlo k signifikantnímu zvýšení hladiny mRNA MxA v souvislosti se zahájením terapie IFN β , průměrný rozdíl mezi vstupní hodnotou a hladinou měřenou za 3 měsíce činil 610,7 ($p < 0,001$). U NAb negativních pacientů se pohybovala průměrná hodnota mRNA MxA po celou dobu sledování nad stanovenou cut off hodnotou (viz Obrázek 8).

Obrázek 8. Kinetika mRNA MxA u trvale NAb negativních pacientů.



4.3.3. Dynamika laboratorních markerů v souvislosti s aktivitou onemocnění

Po vyřazení pacientů s pozitivitou NAbs a to jak trvalou, tak přechodnou, nebylo zjištěno zvýšené riziko vzniku relapsu u pacientů s poklesem hladiny mRNA MxA. U klinicky stabilizovaných pacientů a NAbs negativních pacientů jsme zaznamenali trend k vyšší hladině mRNA MxA, nicméně průměrné hodnoty se signifikantně nelišily.

Dále nebyl potvrzen vztah mezi vstupní hladinou mRNA MxA, hladinou mRNA MxA měřenou za 3 měsíce a časovým intervalem do prvního relapsu. Nebyl ani přítomen signifikantní rozdíl ve vstupních hodnotách mRNA MxA u pacientů NAbs pozitivních ve srovnání s těmi pacienty, kteří během sledování protilátky nevyvinuli.

5. DISKUZE

5.1. Kognitivní postižení a jeho strukturální koreláty u pacientů s klinicky izolovaným syndromem

Kognitivní postižení se nachází u 40-65 % pacientů s RS, kteří mají v různé míře postiženy všechny kognitivní domény (Chiaravalloti N. D. et al., 2008). U pacientů s CIS je dle provedených prací kognitivní deficit přítomen u 12-57 % z nich a míra postižení kognice nedosahuje takové hloubky a rozsahu jako u pacientů s RS (Feuillet L. et al., 2007; Potagas C. et al., 2008; Uher T. et al., 2014). Výsledky naší studie dále rozšiřují nálezy dosavadních studií a ukazují, že u pacientů s CIS je obdobný rozsah postižení kognitivních funkcí jako se nachází u pacientů s RS. V naší studii jsme u pacientů s CIS prokázali postižení v celkem pěti kognitivních doménách. Konkrétně se jednalo o verbální a neverbální paměť (a to ve složce učení a oddáleného vybavení), rychlosti zpracování informací/pozornosti/pracovní paměti (zejména v testech, ve kterých dominuje vyšetření rychlosti zpracování informací – SDMT a PASAT), exekutivních funkcích a zrakově prostorových funkcích. Toto kognitivní postižení bylo přítomno u celkem 18-37 % pacientů s CIS, což je v souladu s dostupnou literaturou. V přímém porovnání skupin si pacienti s CIS vedli v testech zaměřených na vyšetření řečových funkcí stejně dobře jako skupina zdravých kontrol. Přesto 18 % pacientů s CIS skórovalo pod hranici normálních hodnot. Výsledky naší studie tedy ukazují, že kognitivní postižení může být u pacientů s CIS rozsáhlejší, než bylo dosud v odborné literatuře prezentováno (Potagas C. et al., 2008). Tento rozsah kognitivního postižení lze detekovat s použitím podrobné baterie neuropsychologických testů.

V naší studii jsme dále prokázali, že u pacientů s CIS byla přítomna kortikální atrofie, a to především ve frontálních a temporálních oblastech. Dále jsme u pacientů s CIS prokázali i atrofii subkortikálních struktur, především thalamu. Obdobný vzorec mozkové atrofie byl již dříve popisován u pacientů s RS (Prinster A. et al., 2006). Atrofie thalamu u pacientů s CIS byla již popsána v dřívějších pracích a někteří autoři našli také atrofii hipokampu, amygdaly, bazálních ganglií, mozečku a mozkového kmene (Audoin B. et al., 2010; Bergsland N. et al., 2012; Henry R. G. et al., 2008; Steckova T. et al., 2014). V naší studii jsme u pacientů s CIS prokázali atrofii hipokampu i amygdaly, ale nenalezli jsme atrofii v

oblasti bazálních ganglií. Určité oblasti okcipitálního kortexu, zadního mozečku, mozkového kmene a putamen se v naší studii dokoncejevily jako „hypertrofické“. Tento nález může být důsledkem reparativních procesů, které mívají tendenci probíhat intenzivněji u pacientů v časnějších stádiích onemocnění a s menším klinickým postižením, tedy u pacientů s CIS (Shiee N. et al., 2012). K určení, zda atrofie bazálních ganglií, mozečku a mozkového kmene se objevuje již na počátku onemocnění, obdobně jako kortikální atrofie a atrofie thalamu, je nezbytné provést dalších studie. Průměrná hodnota objemu lézí byla v naší studii 2 750 mm³ a tento nález je tedy ve shodě s výsledky předchozích studií (Khalil M. et al., 2011; Uher T. et al., 2014).

V naší studii bylo postižení zrakově prostorových funkcí u pacientů s CIS spojeno s nižším objemem nWM. Obdobné nálezy byly již dříve popsány u pacientů v časně fázi RS, kdy byla nalezena souvislost mezi postižením zrakově prostorových funkcí a atrofií interhemisferické bílé hmoty (corpus callosum) (Sanchez M. P. et al., 2008). Interhemisferická bílá hmota je jednou z prvních struktur, které podléhají atrofii v důsledku demyelinizace a poškození axonů a tento proces může vést k méně efektivní komunikaci mezi jednotlivými neurony, důsledkem čehož se může rozvinout kognitivní deficit (Benedict R. H. et al., 2004; Sumowski J. F. et al., 2013). U pacientů s CIS vztah mezi postižením zrakově prostorových funkcí a atrofií bílé hmoty zatím zkoumán nebyl a ke konečnému potvrzení našich výsledků je zapotřebí provést další studie.

Předchozí studie prokázaly vztah mezi postižením kognitivních funkcí, výraznější kortikální a subkortikální mozkovou atrofií a větším objemem lézí u pacientů s RS (Batista S. et al., 2012; Benedict R. H. et al., 2006; Lazeron R. H. et al., 2005; Piras M. R. et al., 2003; Tekok-Kilic A. et al., 2007). Na základě těchto prací by bylo možné předpokládat, že obdobné nálezy se budou nacházet i u pacientů s CIS (Audoin B. et al., 2010; Steckova T. et al., 2014; Uher T. et al., 2014). Nicméně studie s pacienty s CIS, až na jednu výjimku, nenalezly souvislost mezi kognitivním postižením a strukturálními koreláty na MR mozku. Obdobně i v naší práci jsme kromě vztahu mezi zrakově prostorovými funkcemi a objemem nWM nenalezli další vztahy mezi kognitivními funkcemi a nálezy na MR mozku. Tato diskrepance byla již dříve popsána jako kognitivně-patologická disociace a může být

vysvětlena variabilitou kognitivního výkonu u pacientů s CIS (Benedict R. H. et al., 2006). Dalším možným vysvětlením tohoto jevu může být pozitivní vliv kognitivní rezervy, neuronální plasticity, a také medikace IFN β na kognitivní funkce. IFN β je v současné době jediný lék ze specifických medikamentů určených pro léčbu RS, u kterého byl prokázán efekt na zlepšení kognitivních funkcí (Penner I. K. et al., 2012; Sumowski J. F. et al., 2013). U ostatních léků včetně glatirameracetátu, natalizumabu a fingolimodu efekt na kognici zatím prokázán nebyl (Amato M. P. et al., 2013). Stran symptomatické terapie kognitivních poruch je dispozici jen omezené množství dat a výsledky většiny studií byly dosud negativní, kdy nebyl prokázán efekt inhibitorů acetylcholinesterázy (donepezilu), memantinu ani ginkgo biloba na zlepšení kognice (Johnson S. K. et al., 2006; O'Carroll C. B. et al., 2012; Peyro L. et al., 2016).

Dále jsme našli vztah mezi vyšším skórem EDSS a nižším objemem nBP. Tento výsledek naznačuje, že závažnější klinické postižení je u pacientů s CIS spojeno s výraznější celkovou mozkovou atrofií. Tento nálezn je v souladu s dříve publikovanými pracemi u pacientů v časně fázi RS (Kearney H. et al., 2014).

Hlavní výhodou naší studie spočívá ve vyšetření velmi homogenní kohorty pacientů s CIS, z nichž všichni byli na léčbě IFN β beta. Dále pacienti s CIS i zdravé kontroly, které byly s nimi spárované s ohledem na demografické charakteristiky, byli vyšetřeni totožným protokolem zahrnujícím velmi podrobnou baterii neuropsychologických testů testující všechny kognitivní domény a většina účastníků studie také podstoupila MR mozku.

Hlavní limitací naší studie byl její průřezový charakter, který neumožňoval zhodnotit, zda na základě kognitivního výkonu a jeho strukturálních korelátů na MR mozku budeme schopni předpovědět další vývoj onemocnění a stanovit pravděpodobnost progresu ze stadia CIS do definitivní RS. Další limitací této studie byl medián 6 měsíců mezi zahájením terapie IFN β a absolvováním vyšetřovacího protokolu. Z tohoto důvodu nelze zcela vyloučit ovlivnění výsledků MR volumetrie možnou hypertrofií v souvislosti s léčbou a případným reparačním procesem nebo možnou atrofií v souvislosti s progresí choroby.

5.2. Hodnocení kvality života, neuropsychiatrických příznaků a jejich strukturálních korelátů u pacientů s klinicky izolovaným syndromem

5.2.1. Hodnocení životní spokojenosti u pacientů s klinicky izolovaným syndromem

Hodnocení kvality života u pacientů s RS je dlouhodobě v popředí zájmu mnoha studií. Úroveň kvality života je u těchto pacientů ovlivněna tíží klinického postižení, přítomností a závažností kognitivního deficitu a také změnami nálady. V současné době je k dispozici dostatečné množství studií, které prokazují sníženou kvalitu života u pacientů s RS (Morales-Gonzales J. M. et al., 2004). U pacientů s CIS tato problematika zatím podrobněji zkoumána nebyla a pouze jediná studie s malým počtem pacientů prokázala celkové snížení úrovně kvality života u pacientů s CIS v porovnání s kontrolní skupinou (Anhoque C. F. et al., 2013a). V českém prostředí se pro hodnocení kvality života často používá dotazník DŽS a v naší studii jsme pomocí tohoto dotazníku prokázali celkově sníženou kvalitu života a také horší výsledky ve vnímání zdravotního stavu a mezilidských vztahů u pacientů CIS. Naše studie tedy ukazuje, že snížená kvalita života může být přítomna již v časných stádiích onemocnění.

V naší studii jsme u pacientů s CIS dále prokázali vyšší výskyt depresivní a úzkostné symptomatiky ve srovnání s kontrolní skupinou. Depresivní a úzkostná symptomatika se vyskytuje u více než jedné třetiny pacientů s RS a může se také vyskytovat u části pacientů s CIS (Korostil M. et al., 2007; Possa M. F. et al., 2017). Byl také prokázán vztah mezi depresí a klinickou progresí onemocnění. Někteří autoři přítomnost depresivní symptomatiky u pacientů s CIS nepotvrdili, avšak hlavní limitací těchto studií byl malý soubor pacientů (Anhoque C. F. et al., 2013b; Anhoque C. F. et al., 2011). V naší studii souvisela depresivní a úzkostná symptomatika s horší kvalitou života, a to v oblasti spokojenosti s vlastní osobou a sexualitou, s finanční situací, zdravím a mezilidskými vztahy. Výsledky naší práce jsou tedy v souladu s nálezy předchozích studií u pacientů s RS, kde byl prokázán vztah kvality života, deprese a úzkosti, a posouvají tuto problematiku dále do časnějších stádií onemocnění.

Naše práce také naznačuje souvislost mezi kvalitou života a kognitivními obtížemi u pacientů s CIS, kdy rozsah vnímaných kognitivních obtíží souvisel s celkově sníženou kvalitou života i většiny jejích oblastí. Podobné nálezy byly potvrzeny u pacientů s RS, zatímco u pacientů s CIS jen jedna studie prokázala vztah mezi kvalitou života a kognitivními obtížemi (Chruzander C. et al., 2014). V naší práci jsme dále našli mírný vztah mezi tíží klinického postižení a mírou nespokojenosti s prací a zaměstnáním. Vztahy mezi ostatními škálami DŽS a EDSS jsme v naší studii neprokázali, což může být způsobeno nízkým stupněm klinického postižení pacientů s CIS. Naše výsledky ale naznačují, že i nízký stupeň klinického postižení může negativně ovlivňovat výkonnost v zaměstnání a tím i kvalitu života v této oblasti.

5.2.2. Hodnocení neuropsychiatrických příznaků, kvality života a jejich strukturálních korelátů na MR mozku

V této studii jsme u pacientů s CIS v porovnání s kontrolní skupinou prokázali vyšší výskyt depresivní a úzkostné symptomatiky, ale nikoli apatie a únavy. Přítomnost apatie nebyla dříve u pacientů s CIS studována a výsledky naší studie ukazují, že apatie není běžným příznakem u pacientů s CIS, na rozdíl od pacientů s RS (Figved N. et al., 2005). Hodnocením únavy u pacientů s CIS se zabývala pouze jediná studie, která naznačila, že únava je prediktorem konverze do definitivní RS (Runia T. F. et al., 2015). Důvodem, proč jsme v naší práci nepotvrdili přítomnost únavy u pacientů s CIS, může být krátká doba od stanovení diagnózy, jelikož se ukazuje, že míra únavy přímo souvisí s délkou onemocnění (Ghajarzadeh M. et al., 2013).

Dotazník SF-36 je v zahraniční literatuře nejčastěji používaným dotazníkem pro hodnocení kvality života (Coons S. J. et al., 2000). U pacientů s RS byla prokázána snížená kvalita života ve všech kategoriích dotazníku SF-36 a dále byl prokázán vztah mezi neuropsychiatrickými příznaky a horší kvalitou života v kategoriích zaměřených na mentální a fyzický stav (Gavelova M. et al., 2015; Klevan G. et al., 2014). V ojedinělé studii s malým počtem pacientů s CIS nebyl vztah mezi kvalitou života, depresivními příznaky a úzkostí nalezen (Anhoque C. F. et al., 2013b). Výsledky naší studie však

naznačují, že kvalita života je u pacientů s CIS snížena, a to především v kategoriích fyzická a společenská aktivita. Pokles skóre dotazníku SF-36 téměř ve všech kategoriích souvisel se závažností depresivní symptomatiky a úzkosti. Obdobné nálezy byly publikovány v dřívějších studiích u pacientů s RS (Klevan G. et al., 2014). Míra apatie souvisela v naší studii s poklesem emočních skóre a míra únavy souvisela se sníženými skóre téměř ve všech kategoriích dotazníku SF-36. Ačkoli apatie a únava nebyly výrazně zvýšeny u pacientů s CIS, je pravděpodobné, že mohou negativně ovlivňovat kvalitu života obdobně jako u pacientů s RS (Klevan G. et al., 2014).

Předchozí studie prokázaly, že u pacientů s RS souvisí zvýšený výskyt neuropsychiatrických příznaků a snížená kvalita života s tíží klinického postižení a kognitivními obtížemi, a to již v časných stadiích onemocnění. V pokročilejších stadiích onemocnění však tento vztah bývá výrazněji vyjádřen (Gavelova M. et al., 2015). Ojedinelá studie našla vztah mezi subjektivně vnímanými kognitivními obtížemi a zvýšenými depresivními příznaky u pacientů s CIS, ale nezabývala se jejich souvislostí s kvalitou života (Langdon D. et al., 2013). Vztah mezi tíží klinického postižení, neuropsychiatrickými příznaky a kvalitou života nebyl u pacientů s CIS zkoumán. Naše výsledky naznačují, že subjektivně vnímané kognitivní obtíže jsou u pacientů s CIS spojeny se zvýšenou depresivní symptomatikou, úzkostí a sníženou kvalitou života v emočních oblastech dotazníku SF-36. Obdobné nálezy byly popsány i u pacientů s RS (Anhoque C. F. et al., 2011; Benedict R. H. et al., 2004; Langdon D. et al., 2013). V naší studii jsme neprokázali souvislost mezi tíží klinického postižení, neuropsychiatrickými příznaky a kvalitou života. Důvodem může být nižší míra klinického postižení u pacientů s CIS.

Přítomnost neuropsychiatrických obtíží u pacientů s RS souvisí se zvýšeným objemem lézí a atrofií šedé a bílé hmoty ve frontálních, temporálních a parietálních oblastech (Berg D. et al., 2000; Klevan G. et al., 2014; Pujol J. et al., 2000; Zorzon M. et al., 2002). U pacientů s CIS je k dispozici pouze jediná studie, která našla vztah mezi zvýšeným objemem lézí v oblasti pravého temporálního laloku a depresivními příznaky (Di Legge S. et al., 2003). V naší studii měli pacienti s CIS rozsáhlou globální i regionální kortikální a subkortikální

atrofii, a to především v oblasti frontálního a temporálního laloku a thalamu, což koresponduje s předchozími pracemi u pacientů s CIS (Hyncicova E. et al., 2017). Závažnost depresivních symptomů, apatie a úzkosti byla spojena se zvýšeným objemem lézí v pravém temporálním laloku, levé inzule a pravém okcipitálním laloku a dále s atrofií bílé hmoty, a to i po zohlednění věku, pohlaví, vzdělání a užívané medikace SSRI. Naše výsledky tedy naznačují, že neuropsychiatrické příznaky souvisí u pacientů s CIS se strukturálními změnami na MR mozku, obdobně jako u pacientů s RS (Nygaard G. O. et al., 2015; Pujol J. et al., 2000).

Hlavní výhodou naší studie spočívá ve vyšetření velmi homogenní skupiny pacientů s CIS, z nichž všichni byli na léčbě IFN β , a v komplexním hodnocení neuropsychiatrických příznaků, kvality života a jejich strukturálních korelátů na MR mozku včetně kortikální a subkortikální atrofie a objemu lézí. Jedná se o první studii, která hodnotí podrobně kvalitu života a apatii u pacientů s CIS. Hlavní limitací studie byl její průřezový charakter, který neumožnil hodnotit, zda na základě přítomnosti specifických neuropsychiatrických příznaků a jejich strukturálních korelátů na MR mozku budeme schopni předpovědět další vývoj onemocnění a stanovit pravděpodobnost progresu ze stadia CIS do definitivní RS. Další limitací této studie je potenciální možnost ovlivnění neuropsychiatrických příznaků terapií IFN β a také hodnocení pouze subjektivně vnímaných kognitivních obtíží (Feinstein A. et al., 2002; Mohr D. C. et al., 1999).

5.3. Dynamika mRNA MxA u pacientů léčených IFN β

Během sledování v naší studii došlo téměř u všech pacientů s diagnózou CIS (stanovenou na základě McDonaldových kritérií z roku 2010) ke konverzi do definitivní RS. U části z nich byla přítomná progresivní tíže klinického postižení v souvislosti s proběhlým relapsem, zároveň však u většiny z těchto pacientů zůstala zachovaná odpovídavost na terapii IFN β . Klinická aktivita onemocnění tak může být způsobena nejen nedostatečnou odpovědí na terapii IFN β , ale může být také důsledkem vysoké aktivity onemocnění (Comabella M. et al., 2009).

U všech pacientů, kteří byli do studie zařazeni, došlo v souvislosti s podáváním IFN β k expresi mRNA MxA. Neprokázáli jsme souvislost mezi vstupní hladinou mRNA MxA, hladinou měřenou za tři měsíce a klinickou odpovědí na terapii IFN β . Naše výsledky tak naznačují, že vstupní hladina mRNA MxA nedokáže predikovat progresi onemocnění u léčených pacientů. Některé práce sice našly souvislost mezi vstupní nízkou hladinou mRNA MxA a klinickou aktivitou onemocnění, nicméně hladina mRNA MxA může být ovlivněna různými faktory, mezi které patří i subklinicky probíhající infekce, vysoká individuální odpovídavost na terapii IFN β , ale také noncompliance, nesprávná aplikace léku nebo saturace receptorů z důvodu častého podávání IFN β (Bertolotto A. et al., 2015; Bertolotto A. et al., 2004; Matas E. et al., 2014; Muller U. et al., 1994; Reder A. T. et al., 2008; Sturzebecher S. et al., 2003). Z těchto důvodů hladiny mRNA MxA často kolísají a je nutné vyšetření provádět opakovaně.

U NAbs negativních pacientů jsme neprokázali souvislost mezi hladinou mRNA MxA a klinickou aktivitou onemocnění. U klinicky stabilizovaných a NAbs negativních pacientů jsme zaznamenali trend ke zvýšené hladině mRNA MxA v porovnání s NAbs negativními pacienty s klinickou aktivitou, nicméně průměrné hodnoty se signifikantně nelišily. Dále jsme neprokázali signifikantní rozdíl ve vstupních hodnotách mRNA MxA mezi pacienty bez rozvoje NAbs a pacienty s pozitivitou těchto protilátek.

Trvalá pozitivita NAbs byla přítomná u 9 % pacientů a vysoký titr protilátek (> 100 TRU/ml) souvisel v naší studii se ztrátou efektu IFN β , což je ve shodě s předchozími studiemi (Bertolotto A., 2015; Hesse D. et al., 2007). V naší práci rozvoj NAbs nesouvisel vždy s poklesem mRNA MxA a naopak, ne u všech pacientů s poklesem mRNA MxA došlo ke vzniku NAbs. Rozvoj NAbs nemusí vždy souviset se ztrátou účinnosti IFN β a při stejné hladině titrů může být efekt terapie u některých pacientů zachován (Hesse D. et al., 2007). Je tedy žádoucí kromě vyšetření NAbs stanovovat i hladiny mRNA MxA k ověření účinnosti terapie. Pokles hladiny mRNA MxA u NAbs negativních pacientů může souviset se vznikem jiného druhu protilátek, které se váží na IFN β (tzv. BAbs), s krátkou dobou sledování, noncompliance a také se sníženou expresí IFN β receptoru v souvislosti s

dlouhodobou terapií (Bertolotto A. et al., 2004; Comabella M. et al., 2009; Creeke P. I. et al., 2013; Gilli F. et al., 2005; Hegen H. et al., 2014; Malucchi S. et al., 2011).

Limitací naší studie je, že u všech pacientů nebyl neproveden mRNA MxA indukční test ke stanovení odpovědivosti na terapii IFN β . Další limitací je relativně krátká doba sledování, jelikož u 2 pacientů došlo k rozvoji NAbů až v posledním měsíci studie, a proto u nich nebylo možné provést opakovaná měření mRNA MxA a vyhodnotit tak kinetiku mRNA MxA.

6. ZÁVĚR

Pomocí podrobného neuropsychologického vyšetření jsme prokázali, že u pacientů s CIS je přítomno kognitivní postižení zahrnující verbální paměť, neverbální paměť, rychlost zpracování informací/pozornost/pracovní paměť, exekutivní funkce a zrakově-prostorové funkce s relativním ušetřením funkcí řečových. Kognitivní postižení bylo přítomno u 18-37 % pacientů s CIS a profil jejich postižení byl obdobný, jako bývá popisován u pacientů s RS. U pacientů s CIS byla dále přítomna kortikální a subkortikální atrofie, jež byla nejvíce vyjádřená ve frontálních a temporálních oblastech a dále i v thalamu, tedy v obdobných oblastech, které jsou zasažené atrofií u pacientů s RS. Atrofie bílé hmoty byla spojena s postižením zrakově-prostorových funkcí, zatímco globální atrofie mozku byla spojena s větší mírou klinického postižení. Je zapotřebí dalších studií, abychom mohli zhodnotit, zda na základě rozsahu a tíže kognitivního postižení a míry strukturálních změn na MR mozku budeme schopni předpovědět, kteří pacienti s CIS mají větší riziko rozvoje definitivní RS.

V naší práci jsme dále prokázali zvýšenou depresivní symptomatiku, úzkost a sníženou kvalitu života u pacientů s CIS. Nalezli jsme také vztah mezi zvýšeným výskytem neuropsychiatrických příznaků, mírou subjektivně vnímaných kognitivních obtíží a sníženou kvalitou života u pacientů s CIS. Nebyla prokázána souvislost mezi tíží klinického postižení, neuropsychiatrickými příznaky a kvalitou života u pacientů s CIS. Neuropsychiatrické příznaky souvisely se zvýšeným objemem lézí v pravém temporálním laloku, levé inzule a pravém okcipitálním laloku, a dále s atrofií bílé hmoty. Naše výsledky naznačují, že neuropsychiatrické příznaky souvisí s poměrně rozsáhlými strukturálními změnami na MR mozku a nejedná se tedy s velkou pravděpodobností pouze o psychologickou reakci na nepříznivou diagnózu, ale také o důsledek vlastního onemocnění. Je proto žádoucí se této problematice věnovat cíleně již v časně fázi onemocnění, a to včetně antidepressivní terapie a psychosociální intervence.

V naší práci jsme neprokázali souvislost mezi klinickou aktivitou a hladinou mRNA MxA u pacientů se zachovaným efektem IFN β . U stabilizovaných pacientů jsme zaznamenali pouze mírný trend ke zvýšené hladině mRNA MxA, který nebyl statisticky signifikantní. Vstupní hladina mRNA MxA nedokázala predikovat odpovědávost na terapii IFN β ani pravděpodobnost rozvoje NAbs. V naší práci jsme ale prokázali, že pacienti s NAbs

negativitou jsou heterogenní skupinou, v rámci které nelze automaticky předpokládat zachovaný efekt IFN β . U části z nich dochází k poklesu mRNA MxA, a je proto žádoucí vždy provádět i vyšetření mRNA MxA.

LITERATURA

Amato, M. P., Langdon, D., Montalban, X., Benedict, R. H., DeLuca, J., Krupp, L. B., Comi, G. (2013). Treatment of cognitive impairment in multiple sclerosis: position paper. *J Neurol*, 260(6), 1452-1468.

- Amato, M. P., Portaccio, E., Goretti, B., Zipoli, V., Battaglini, M., Bartolozzi, M. L., De Stefano, N. (2007). Association of neocortical volume changes with cognitive deterioration in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Arch Neurol*, 64(8), 1157-1161.
- Anhoque, C. F., Biccas-Neto, L., Domingues, S. C., Teixeira, A. L., Domingues, R. B. (2013a). Cognitive impairment and optic nerve axonal loss in patients with clinically isolated syndrome. *Clin Neurol Neurosurg*, 115(7), 1032-1035.
- Anhoque, C. F., Biccas-Neto, L., Domingues, S. C., Teixeira, A. L., Domingues, R. B. (2013b). Cognitive impairment is correlated with reduced quality of life in patients with clinically isolated syndrome. *Arq Neuropsiquiatr*, 71(2), 74-77.
- Anhoque, C. F., Domingues, S. C., Carvalho, T., Teixeira, A. L., Domingues, R. B. (2011). Anxiety and depressive symptoms in clinically isolated syndrome and multiple sclerosis. *Arq Neuropsiquiatr*, 69(6), 882-886.
- Audoin, B., Zaaraoui, W., Reuter, F., Rico, A., Malikova, I., Confort-Gouny, S., Ranjeva, J. P. (2010). Atrophy mainly affects the limbic system and the deep grey matter at the first stage of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 81(6), 690-695.
- Batista, S., Zivadinov, R., Hoogs, M., Bergsland, N., Heininen-Brown, M., Dwyer, M. G., Benedict, R. H. (2012). Basal ganglia, thalamus and neocortical atrophy predicting slowed cognitive processing in multiple sclerosis. *J Neurol*, 259(1), 139-146.
- Beck, A. T., Beamesderfer, A. (1974). Assessment of depression: the depression inventory. *Mod Probl Pharmacopsychiatry*, 7(0), 151-169.
- Beck, A. T., Epstein, N., Brown, G., Steer, R. A. (1988). An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties. *J Consult Clin Psychol*, 56(6), 893-897.
- Benedict, R. H., Bruce, J. M., Dwyer, M. G., Abdelrahman, N., Hussein, S., Weinstock-Guttman, B., Zivadinov, R. (2006). Neocortical atrophy, third ventricular width, and cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Arch Neurol*, 63(9), 1301-1306.
- Benedict, R. H., Cookfair, D., Gavett, R., Gunther, M., Munschauer, F., Garg, N., Weinstock-Guttman, B. (2006). Validity of the minimal assessment of cognitive function in multiple sclerosis (MACFIMS). *J Int Neuropsychol Soc*, 12(4), 549-558.

- Benedict, R. H., Cox, D., Thompson, L. L., Foley, F., Weinstock-Guttman, B., Munschauer, F. (2004). Reliable screening for neuropsychological impairment in multiple sclerosis. *Mult Scler*, 10(6), 675-678.
- Benedict, R. H., Munschauer, F., Linn, R., Miller, C., Murphy, E., Foley, F., Jacobs, L. (2003). Screening for multiple sclerosis cognitive impairment using a self-administered 15-item questionnaire. *Mult Scler*, 9(1), 95-101.
- Benedict, R. H., Ramasamy, D., Munschauer, F., Weinstock-Guttman, B., Zivadinov, R. (2009). Memory impairment in multiple sclerosis: correlation with deep grey matter and mesial temporal atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 80(2), 201-206.
- Benedict, R. H., Weinstock-Guttman, B., Fishman, I., Sharma, J., Tjoa, C. W., & Bakshi, R. (2004). Prediction of neuropsychological impairment in multiple sclerosis: comparison of conventional magnetic resonance imaging measures of atrophy and lesion burden. *Arch Neurol*, 61(2), 226-230.
- Berg, D., Supprian, T., Thomae, J., Warmuth-Metz, M., Horowski, A., Zeiler, B., Becker, G. (2000). Lesion pattern in patients with multiple sclerosis and depression. *Mult Scler*, 6(3), 156-162.
- Bergamaschi, R. (2006). Prognosis of multiple sclerosis: clinical factors predicting the late evolution for an early treatment decision. *Expert Rev Neurother*, 6(3), 357-364.
- Bergsland, N., Horakova, D., Dwyer, M. G., Dolezal, O., Seidl, Z. K., Vaneckova, M., Zivadinov, R. (2012). Subcortical and cortical gray matter atrophy in a large sample of patients with clinically isolated syndrome and early relapsing-remitting multiple sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol*, 33(8), 1573-1578.
- Bergsland, N., Horakova, D., Dwyer, M. G., Uher, T., Vaneckova, M., Tyblova, M., Zivadinov, R. (2018). Gray matter atrophy patterns in multiple sclerosis: A 10-year source-based morphometry study. *Neuroimage Clin*, 17, 444-451.
- Bertolotto, A. (2015). Evaluation of the impact of neutralizing antibodies on IFN-beta response. *Clin Chim Acta*, 449, 31-36.
- Bertolotto, A., Granieri, L., Marnetto, F., Valentino, P., Sala, A., Capobianco, M., Caldano, M. (2015). Biological monitoring of IFN-beta therapy in Multiple Sclerosis. *Cytokine Growth Factor Rev*, 26(2), 241-248.

- Bertolotto, A., Sala, A., Malucchi, S., Marnetto, F., Caldano, M., Di Sapia, A., Gilli, F. (2004). Biological activity of interferon betas in patients with multiple sclerosis is affected by treatment regimen and neutralising antibodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 75(9), 1294-1299.
- Bojar, M., Zajac, M., Meluzinova, E., Houzvickova, E., Libertinova, J., Liskova, P., Minarikova, M. (2010). Treatment with azathioprine and cyclic methylprednisolone has little or no effect on bioactivity in anti-interferon beta antibody-positive patients with multiple sclerosis. *Mult Scler*, 16(12), 1529-1530; author reply 1531-1522.
- Campbell, J., Rashid, W., Cercignani, M., Langdon, D. (2017). Cognitive impairment among patients with multiple sclerosis: associations with employment and quality of life. *Postgrad Med J*, 93(1097), 143-147.
- Cohen, J. A., Barkhof, F., Comi, G., Hartung, H. P., Khatri, B. O., Montalban, X., Group, T. S. (2010). Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 362(5), 402-415.
- Cohen, J. A., Coles, A. J., Arnold, D. L., Confavreux, C., Fox, E. J., Hartung, H. P., investigators, C.-M. I. (2012). Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet*, 380(9856), 1819-1828.
- Coles, A. J., Twyman, C. L., Arnold, D. L., Cohen, J. A., Confavreux, C., Fox, E. J., investigators, C.-M. I. (2012). Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet*, 380(9856), 1829-1839.
- Comabella, M., Lunemann, J. D., Rio, J., Sanchez, A., Lopez, C., Julia, E., Martin, R. (2009). A type I interferon signature in monocytes is associated with poor response to interferon-beta in multiple sclerosis. *Brain*, 132(Pt 12), 3353-3365.
- Comi, G., Martinelli, V., Rodegher, M., Moiola, L., Bajenaru, O., Carra, A., Pre, C. s. g. (2009). Effect of glatiramer acetate on conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndrome (PreCISe study): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 374(9700), 1503-1511.

- Confavreux, C., Vukusic, S., Adeleine, P. (2003). Early clinical predictors and progression of irreversible disability in multiple sclerosis: an amnesic process. *Brain*, 126(Pt 4), 770-782.
- Coons, S. J., Rao, S., Keininger, D. L., Hays, R. D. (2000). A comparative review of generic quality-of-life instruments. *Pharmacoeconomics*, 17(1), 13-35.
- Creeke, P. I., Farrell, R. A. (2013). Clinical testing for neutralizing antibodies to interferon-beta in multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord*, 6(1), 3-17.
- D'Alisa, S., Miscio, G., Baudo, S., Simone, A., Tesio, L., & Mauro, A. (2006). Depression is the main determinant of quality of life in multiple sclerosis: a classification-regression (CART) study. *Disabil Rehabil*, 28(5), 307-314.
- Damasceno, A., Damasceno, B. P., Cendes, F. (2016). Atrophy of reward-related striatal structures in fatigued MS patients is independent of physical disability. *Mult Scler*, 22(6), 822-829.
- Di Legge, S., Piattella, M. C., Pozzilli, C., Pantano, P., Caramia, F., Pestalozza, I. F., Lenzi, G. L. (2003). Longitudinal evaluation of depression and anxiety in patients with clinically isolated syndrome at high risk of developing early multiple sclerosis. *Mult Scler*, 9(3), 302-306.
- Drew, M., Tippett, L. J., Starkey, N. J., Isler, R. B. (2008). Executive dysfunction and cognitive impairment in a large community-based sample with Multiple Sclerosis from New Zealand: a descriptive study. *Arch Clin Neuropsychol*, 23(1), 1-19.
- Dusankova, J. B., Kalincik, T., Havrdova, E., Benedict, R. H. (2012). 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*, 26(7), 1186-1200.
- Feinstein, A. (2011). Multiple sclerosis and depression. *Mult Scler*, 17(11), 1276-1281.
- Feinstein, A., Feinstein, K., Gray, T., O'Connor, P. (1997). Prevalence and neurobehavioral correlates of pathological laughing and crying in multiple sclerosis. *Arch Neurol*, 54(9), 1116-1121.
- Feinstein, A., O'Connor, P., Feinstein, K. (2002). Multiple sclerosis, interferon beta-1b and depression A prospective investigation. *J Neurol*, 249(7), 815-820.

- Feuillet, L., Reuter, F., Audoin, B., Malikova, I., Barrau, K., Cherif, A. A., Pelletier, J. (2007). Early cognitive impairment in patients with clinically isolated syndrome suggestive of multiple sclerosis. *Mult Scler*, 13(1), 124-127.
- Figved, N., Klevan, G., Myhr, K. M., Glad, S., Nyland, H., Larsen, J. P., Aarsland, D. (2005). Neuropsychiatric symptoms in patients with multiple sclerosis. *Acta Psychiatr Scand*, 112(6), 463-468.
- Fisniku, L. K., Brex, P. A., Altmann, D. R., Miszkiel, K. A., Benton, C. E., Lanyon, R., Miller, D. H. (2008). Disability and T2 MRI lesions: a 20-year follow-up of patients with relapse onset of multiple sclerosis. *Brain*, 131(Pt 3), 808-817.
- Frohman, E. M., Frohman, T. C., Zee, D. S., McColl, R., Galetta, S. (2005). The neuro-ophthalmology of multiple sclerosis. *Lancet Neurol*, 4(2), 111-121.
- Fulton, J. C., Grossman, R. I., Udupa, J., Mannon, L. J., Grossman, M., Wei, L., Kolson, D. L. (1999). MR lesion load and cognitive function in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol*, 20(10), 1951-1955.
- Gavelova, M., Nagyova, I., Rosenberger, J., Krokavcova, M., Gdovinova, Z., Groothoff, J. W., van Dijk, J. P. (2015). Importance of an individual's evaluation of functional status for health-related quality of life in patients with multiple sclerosis. *Disabil Health J*, 8(3), 372-379.
- Ghajarzadeh, M., Jalilian, R., Eskandari, G., Sahraian, M. A., Azimi, A., Mohammadifar, M. (2013). Fatigue in multiple sclerosis: relationship with disease duration, physical disability, disease pattern, age and sex. *Acta Neurol Belg*, 113(4), 411-414.
- Gilli, F., Marnetto, F., Caldano, M., Sala, A., Malucchi, S., Di Sapio, A., Bertolotto, A. (2005). Biological responsiveness to first injections of interferon-beta in patients with multiple sclerosis. *J Neuroimmunol*, 158(1-2), 195-203.
- Glanz, B. I., Healy, B. C., Hviid, L. E., Chitnis, T., Weiner, H. L. (2012). Cognitive deterioration in patients with early multiple sclerosis: a 5-year study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 83(1), 38-43.
- Glanz, B. I., Holland, C. M., Gauthier, S. A., Amunwa, E. L., Liptak, Z., Houtchens, M. K., Weiner, H. L. (2007). Cognitive dysfunction in patients with clinically isolated syndromes or newly diagnosed multiple sclerosis. *Mult Scler*, 13(8), 1004-1010.

- Golan, D., Doniger, G. M., Wissemann, K., Zarif, M., Bumstead, B., Buhse, M., Gudesblatt, M. (2017). The impact of subjective cognitive fatigue and depression on cognitive function in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler*, 1352458517695470.
- Gold, R., Kappos, L., Arnold, D. L., Bar-Or, A., Giovannoni, G., Selmaj, K., Investigators, D. S. (2012). Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 367(12), 1098-1107.
- Grossberg, S. E., Kawade, Y., Kohase, M., Klein, J. P. (2001). The neutralization of interferons by antibody. II. Neutralizing antibody unitage and its relationship to bioassay sensitivity: the tenfold reduction unit. *J Interferon Cytokine Res*, 21(9), 743-755.
- Hakim, E. A., Bakheit, A. M., Bryant, T. N., Roberts, M. W., McIntosh-Michaelis, S. A., Spackman, A. J., McLellan, D. L. (2000). The social impact of multiple sclerosis--a study of 305 patients and their relatives. *Disabil Rehabil*, 22(6), 288-293.
- Hartung, H. P., Kieseier, B., Goodin, D. S., Arnason, B. G., Comi, G., Cook, S., Reischl, J. (2012). Variability in detection and quantification of interferon beta-1b-induced neutralizing antibodies. *J Neuroinflammation*, 9, 129.
- Havrdová. (2013). *Roztroušená skleróza*. ISBN 978-80-204-3154-7.
- Hegen, H., Millonig, A., Bertolotto, A., Comabella, M., Giovannoni, G., Guger, M., Deisenhammer, F. (2014). Early detection of neutralizing antibodies to interferon-beta in multiple sclerosis patients: binding antibodies predict neutralizing antibody development. *Mult Scler*, 20(5), 577-587.
- Henry, J. D., Beatty, W. W. (2006). Verbal fluency deficits in multiple sclerosis. *Neuropsychologia*, 44(7), 1166-1174.
- Henry, R. G., Shieh, M., Okuda, D. T., Evangelista, A., Gorno-Tempini, M. L., Pelletier, D. (2008). Regional grey matter atrophy in clinically isolated syndromes at presentation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 79(11), 1236-1244.
- Hesse, D., Sellebjerg, F., Sorensen, P. S. (2009). Absence of MxA induction by interferon beta in patients with MS reflects complete loss of bioactivity. *Neurology*, 73(5), 372-377.

- Hesse, D., Sorensen, P. S. (2007). Using measurements of neutralizing antibodies: the challenge of IFN-beta therapy. *Eur J Neurol*, 14(8), 850-859.
- Hoffmann, S., Cepok, S., Grummel, V., Lehmann-Horn, K., Hackermuller, J., Stadler, P. F., Hemmer, B. (2008). HLA-DRB1*0401 and HLA-DRB1*0408 are strongly associated with the development of antibodies against interferon-beta therapy in multiple sclerosis. *Am J Hum Genet*, 83(2), 219-227.
- Hyncicova, E., Vyhnaek, M., Kalina, A., Martinkovic, L., Nikolai, T., Lisy, J., Laczo, J. (2017). Cognitive impairment and structural brain changes in patients with clinically isolated syndrome at high risk for multiple sclerosis. *J Neurol*, 264(3), 482-493.
- Chiaravalloti, N. D., DeLuca, J. (2008). Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Lancet Neurol*, 7(12), 1139-1151.
- Chruzander, C., Ytterberg, C., Gottberg, K., Einarsson, U., Widen Holmqvist, L., Johansson, S. (2014). A 10-year follow-up of a population-based study of people with multiple sclerosis in Stockholm, Sweden: changes in health-related quality of life and the value of different factors in predicting health-related quality of life. *J Neurol Sci*, 339(1-2), 57-63.
- Johnson, K. P., Brooks, B. R., Cohen, J. A., Ford, C. C., Goldstein, J., Lisak, R. P., Schiffer, R. B. (1995). Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double-blind placebo-controlled trial. The Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology*, 45(7), 1268-1276.
- Johnson, S. K., Diamond, B. J., Rausch, S., Kaufman, M., Shiflett, S. C., Graves, L. (2006). The effect of Ginkgo biloba on functional measures in multiple sclerosis: a pilot randomized controlled trial. *Explore (NY)*, 2(1), 19-24.
- Kale, N., Agaoglu, J., Tanik, O. (2010). Neuropsychiatric manifestations in multiple sclerosis: correlation of fatigue and depression with disease progression. *Neurol Res*, 32(2), 221-223.
- Kantarci, O., Wingerchuk, D. (2006). Epidemiology and natural history of multiple sclerosis: new insights. *Curr Opin Neurol*, 19(3), 248-254.

- Kappos, L., Radue, E. W., O'Connor, P., Polman, C., Hohlfeld, R., Calabresi, P., Group, F. S. (2010). A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 362(5), 387-401.
- Kearney, H., Rocca, M. A., Valsasina, P., Balk, L., Sastre-Garriga, J., Reinhardt, J., Chard, D. T. (2014). Magnetic resonance imaging correlates of physical disability in relapse onset multiple sclerosis of long disease duration. *Mult Scler*, 20(1), 72-80.
- Khalil, M., Enzinger, C., Langkammer, C., Petrovic, K., Loitfelder, M., Tscherner, M., Fazekas, F. (2011). Cognitive impairment in relation to MRI metrics in patients with clinically isolated syndrome. *Mult Scler*, 17(2), 173-180.
- Klevan, G., Jacobsen, C. O., Aarseth, J. H., Myhr, K. M., Nyland, H., Glad, S., Farbu, E. (2014). Health related quality of life in patients recently diagnosed with multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand*, 129(1), 21-26.
- Kolasa, M., Hakulinen, U., Helminen, M., Hagman, S., Raunio, M., Rossi, M., Elovaara, I. (2015). Longitudinal assessment of clinically isolated syndrome with diffusion tensor imaging and volumetric MRI. *Clin Imaging*, 39(2), 207-212.
- Koldewijn, E. L., Hommes, O. R., Lemmens, W. A., Debruyne, F. M., van Kerrebroeck, P. E. (1995). Relationship between lower urinary tract abnormalities and disease-related parameters in multiple sclerosis. *J Urol*, 154(1), 169-173.
- Korostil, M., Feinstein, A. (2007). Anxiety disorders and their clinical correlates in multiple sclerosis patients. *Mult Scler*, 13(1), 67-72.
- Krupp, L. B., LaRocca, N. G., Muir-Nash, J., Steinberg, A. D. (1989). The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Arch Neurol*, 46(10), 1121-1123.
- Kurtzke, J. F. (1983). Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*, 33(11), 1444-1452.
- Langdon, D. W., Benedict, R. H., Wicklein, E. M., Beckmann, K., Fredrikson, S. (2013). Reports of patients and relatives from the CogniCIS study about cognition in clinically isolated syndrome: what are our patients telling us? *Eur Neurol*, 69(6), 346-351.

- Lazeron, R. H., Boringa, J. B., Schouten, M., Uitdehaag, B. M., Bergers, E., Lindeboom, J. Polman, C. H. (2005). Brain atrophy and lesion load as explaining parameters for cognitive impairment in multiple sclerosis. *Mult Scler*, 11(5), 524-531.
- Llado, X., Ganiler, O., Oliver, A., Marti, R., Freixenet, J., Valls, L., Rovira, A. (2012). Automated detection of multiple sclerosis lesions in serial brain MRI. *Neuroradiology*, 54(8), 787-807.
- Lublin, F. D., Reingold, S. C. (1996). Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology*, 46(4), 907-911.
- Lublin, F. D., Reingold, S. C., Cohen, J. A., Cutter, G. R., Sorensen, P. S., Thompson, A. J., Polman, C. H. (2014). Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology*, 83(3), 278-286.
- Malucchi, S., Gilli, F., Caldano, M., Sala, A., Capobianco, M., di Sapio, A., Bertolotto, A. (2011). One-year evaluation of factors affecting the biological activity of interferon beta in multiple sclerosis patients. *J Neurol*, 258(5), 895-903.
- Marcotte, T. D., Rosenthal, T. J., Roberts, E., Lampinen, S., Scott, J. C., Allen, R. W., Corey-Bloom, J. (2008). The contribution of cognition and spasticity to driving performance in multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil*, 89(9), 1753-1758.
- Marin, R. S., Biedrzycki, R. C., Firinciogullari, S. (1991). Reliability and validity of the Apathy Evaluation Scale. *Psychiatry Res*, 38(2), 143-162.
- Matas, E., Bau, L., Martinez-Iniesta, M., Romero-Pinel, L., Mane, M. A., Cobo-Calvo, A., Martinez-Yelamos, S. (2014). Baseline MxA mRNA expression predicts interferon beta response in multiple sclerosis patients. *PLoS One*, 9(11), e112758.
- McDonald, W. I., Compston, A., Edan, G., Goodkin, D., Hartung, H. P., Lublin, F. D., Wolinsky, J. S. (2001). Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol*, 50(1), 121-127.
- Minden, S. L. (2000). Mood disorders in multiple sclerosis: diagnosis and treatment. *J Neurovirol*, 6 Suppl 2, S160-167.

- Minden, S. L., Schiffer, R. B. (1990). Affective disorders in multiple sclerosis. Review and recommendations for clinical research. *Arch Neurol*, 47(1), 98-104.
- Mohr, D. C., Likosky, W., Dwyer, P., Van Der Wende, J., Boudewyn, A. C., Goodkin, D. E. (1999). Course of depression during the initiation of interferon beta-1a treatment for multiple sclerosis. *Arch Neurol*, 56(10), 1263-1265.
- Morales-Gonzales, J. M., Benito-Leon, J., Rivera-Navarro, J., Mitchell, A. J., Group, G. S. (2004). A systematic approach to analyse health-related quality of life in multiple sclerosis: the GEDMA study. *Mult Scler*, 10(1), 47-54.
- Morrow, S. A., Weinstock-Guttman, B., Munschauer, F. E., Hojnacki, D., Benedict, R. H. (2009). Subjective fatigue is not associated with cognitive impairment in multiple sclerosis: cross-sectional and longitudinal analysis. *Mult Scler*, 15(8), 998-1005.
- Muller, U., Steinhoff, U., Reis, L. F., Hemmi, S., Pavlovic, J., Zinkernagel, R. M., & Aguet, M. (1994). Functional role of type I and type II interferons in antiviral defense. *Science*, 264(5167), 1918-1921.
- Nocentini, U., Bozzali, M., Spano, B., Cercignani, M., Serra, L., Basile, B., De Luca, J. (2014). Exploration of the relationships between regional grey matter atrophy and cognition in multiple sclerosis. *Brain Imaging Behav*, 8(3), 378-386.
- Nourbakhsh, B., Julian, L., Waubant, E. (2016). Fatigue and depression predict quality of life in patients with early multiple sclerosis: a longitudinal study. *Eur J Neurol*, 23(9), 1482-1486.
- Nygaard, G. O., Walhovd, K. B., Sowa, P., Chepkoech, J. L., Bjornerud, A., Due-Tonnessen, P., Harbo, H. F. (2015). Cortical thickness and surface area relate to specific symptoms in early relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler*, 21(4), 402-414.
- O'Carroll, C. B., Woodruff, B. K., Locke, D. E., Hoffman-Snyder, C. R., Wellik, K. E., Thayer, G. M., Wingerchuk, D. M. (2012). Is donepezil effective for multiple sclerosis-related cognitive dysfunction? A critically appraised topic. *Neurologist*, 18(1), 51-54.
- O'Connor, P., Wolinsky, J. S., Confavreux, C., Comi, G., Kappos, L., Olsson, T. P., Group, T. T. (2011). Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 365(14), 1293-1303.

- O'Riordan, J. I., Thompson, A. J., Kingsley, D. P., MacManus, D. G., Kendall, B. E., Rudge, P., Miller, D. H. (1998). The prognostic value of brain MRI in clinically isolated syndromes of the CNS. A 10-year follow-up. *Brain*, 121 (Pt 3), 495-503.
- Pachner, A. R., Bertolotto, A., Deisenhammer, F. (2003). Measurement of MxA mRNA or protein as a biomarker of IFNbeta bioactivity: detection of antibody-mediated decreased bioactivity (ADB). *Neurology*, 61(9 Suppl 5), S24-26.
- Panou, T., Mastorodemos, V., Papadaki, E., Simos, P. G., Plaitakis, A. (2012). Early signs of memory impairment among multiple sclerosis patients with clinically isolated syndrome. *Behav Neurol*, 25(4), 311-326.
- Papadopoulou, A., Muller-Lenke, N., Naegelin, Y., Kalt, G., Bendfeldt, K., Kuster, P., Penner, I. K. (2013). Contribution of cortical and white matter lesions to cognitive impairment in multiple sclerosis. *Mult Scler*, 19(10), 1290-1296.
- Parmenter, B. A., Weinstock-Guttman, B., Garg, N., Munschauer, F., Benedict, R. H. (2007). Screening for cognitive impairment in multiple sclerosis using the Symbol digit Modalities Test. *Mult Scler*, 13(1), 52-57.
- Patten, S. B., Svenson, L. W., Metz, L. M. (2005). Psychotic disorders in MS: population-based evidence of an association. *Neurology*, 65(7), 1123-1125.
- Paty, D. W., Li, D. K. (1993). Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. II. MRI analysis results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. UBC MS/MRI Study Group and the IFNB Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology*, 43(4), 662-667.
- Pekmezovic, T., Kistic Tepavcevic, D., Kostic, J., Drulovic, J. (2007). Validation and cross-cultural adaptation of the disease-specific questionnaire MSQOL-54 in Serbian multiple sclerosis patients sample. *Qual Life Res*, 16(8), 1383-1387.
- Penner, I. K., Stemper, B., Calabrese, P., Freedman, M. S., Polman, C. H., Edan, G., Sandbrink, R. (2012). Effects of interferon beta-1b on cognitive performance in patients with a first event suggestive of multiple sclerosis. *Mult Scler*, 18(10), 1466-1471.
- Petersen, B., Bendtzen, K., Koch-Henriksen, N., Ravnborg, M., Ross, C., Sorensen, P. S., Danish Multiple Sclerosis, G. (2006). Persistence of neutralizing antibodies after

- discontinuation of IFNbeta therapy in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler*, 12(3), 247-252.
- Peyro Saint Paul, L., Creveuil, C., Heinzlef, O., De Seze, J., Vermersch, P., Castelnovo, G., Defer, G. (2016). Efficacy and safety profile of memantine in patients with cognitive impairment in multiple sclerosis: A randomized, placebo-controlled study. *J Neurol Sci*, 363, 69-76.
- Piras, M. R., Magnano, I., Canu, E. D., Paulus, K. S., Satta, W. M., Soddu, A., Aiello, I. (2003). Longitudinal study of cognitive dysfunction in multiple sclerosis: neuropsychological, neuroradiological, and neurophysiological findings. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 74(7), 878-885.
- Polman, C. H., Bertolotto, A., Deisenhammer, F., Giovannoni, G., Hartung, H. P., Hemmer, B., Sorensen, P. S. (2010). Recommendations for clinical use of data on neutralising antibodies to interferon-beta therapy in multiple sclerosis. *Lancet Neurol*, 9(7), 740-750.
- Polman, C. H., O'Connor, P. W., Havrdova, E., Hutchinson, M., Kappos, L., Miller, D. H., Investigators, A. (2006). A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 354(9), 899-910.
- Polman, C. H., Reingold, S. C., Banwell, B., Clanet, M., Cohen, J. A., Filippi, M., Wolinsky, J. S. (2011). Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol*, 69(2), 292-302.
- Possa, M. F., Minacapelli, E., Canale, S., Comi, G., Martinelli, V., Falautano, M. (2017). The first year after diagnosis: psychological impact on people with multiple sclerosis. *Psychol Health Med*, 1-9.
- Potagas, C., Giogkarakaki, E., Koutsis, G., Mandellos, D., Tsirempolou, E., Sfagos, C., Vassilopoulos, D. (2008). Cognitive impairment in different MS subtypes and clinically isolated syndromes. *J Neurol Sci*, 267(1-2), 100-106.
- Preziosa, P., Rocca, M. A., Pagani, E., Stromillo, M. L., Enzinger, C., Gallo, A., Group, M. S. (2016). Structural MRI correlates of cognitive impairment in patients with multiple sclerosis: A Multicenter Study. *Hum Brain Mapp*, 37(4), 1627-1644.

- Prinster, A., Quarantelli, M., Orefice, G., Lanzillo, R., Brunetti, A., Mollica, C., Salvatore, M. (2006). Grey matter loss in relapsing-remitting multiple sclerosis: a voxel-based morphometry study. *Neuroimage*, 29(3), 859-867.
- Pujol, J., Bello, J., Deus, J., Cardoner, N., Marti-Vilalta, J. L., Capdevila, A. (2000). Beck Depression Inventory factors related to demyelinating lesions of the left arcuate fasciculus region. *Psychiatry Res*, 99(3), 151-159.
- Reder, A. T., Velichko, S., Yamaguchi, K. D., Hamamcioglu, K., Ku, K., Beekman, J., Croze, E. (2008). IFN-beta1b induces transient and variable gene expression in relapsing-remitting multiple sclerosis patients independent of neutralizing antibodies or changes in IFN receptor RNA expression. *J Interferon Cytokine Res*, 28(5), 317-331.
- Riazi, A., Hobart, J. C., Lamping, D. L., Fitzpatrick, R., Thompson, A. J. (2002). Multiple Sclerosis Impact Scale (MSIS-29): reliability and validity in hospital based samples. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 73(6), 701-704.
- Runia, T. F., Jafari, N., Siepmann, D. A., Hintzen, R. Q. (2015). Fatigue at time of CIS is an independent predictor of a subsequent diagnosis of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 86(5), 543-546.
- Sadovnick, A. D., Eisen, K., Ebers, G. C., Paty, D. W. (1991). Cause of death in patients attending multiple sclerosis clinics. *Neurology*, 41(8), 1193-1196.
- Sanfilippo, M. P., Benedict, R. H., Weinstock-Guttman, B., Bakshi, R. (2006). Gray and white matter brain atrophy and neuropsychological impairment in multiple sclerosis. *Neurology*, 66(5), 685-692.
- Sanchez, M. P., Nieto, A., Barroso, J., Martin, V., Hernandez, M. A. (2008). Brain atrophy as a marker of cognitive impairment in mildly disabling relapsing-remitting multiple sclerosis. *Eur J Neurol*, 15(10), 1091-1099.
- Shiee, N., Bazin, P. L., Zackowski, K. M., Farrell, S. K., Harrison, D. M., Newsome, S. D., Reich, D. S. (2012). Revisiting brain atrophy and its relationship to disability in multiple sclerosis. *PLoS One*, 7(5), e37049.
- Siegert, R. J., Abernethy, D. A. (2005). Depression in multiple sclerosis: a review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 76(4), 469-475.

- Simioni, S., Ruffieux, C., Bruggimann, L., Annoni, J. M., & Schluemp, M. (2007). Cognition, mood and fatigue in patients in the early stage of multiple sclerosis. *Swiss Med Wkly*, 137(35-36), 496-501.
- Rao, J. G., D DiGuilio, et al. (1993). Memory dysfunction in multiple sclerosis: its relation to working memory, semantic encoding and implicit learning *Neuropsychology*, 7 (1993), pp.(7), 364–374.
- Smith, S. J., Young, C. A. (2000). The role of affect on the perception of disability in multiple sclerosis. *Clin Rehabil*, 14(1), 50-54. doi: 10.1191/026921500676724210
- Smith, S. M. (2002). Fast robust automated brain extraction. *Hum Brain Mapp*, 17(3), 143-155.
- Sorensen, P. S., Deisenhammer, F., Duda, P., Hohlfeld, R., Myhr, K. M., Palace, J., Sclerosis (2005). Guidelines on use of anti-IFN-beta antibody measurements in multiple sclerosis: report of an EFNS Task Force on IFN-beta antibodies in multiple sclerosis. *Eur J Neurol*, 12(11), 817-827.
- Sorensen, P. S., Ross, C., Clemmesen, K. M., Bendtzen, K., Frederiksen, J. L., Jensen, K., Danish Multiple Sclerosis Study, G. (2003). Clinical importance of neutralising antibodies against interferon beta in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Lancet*, 362(9391), 1184-1191.
- Steckova, T., Hlustik, P., Sladkova, V., Odstreil, F., Mares, J., & Kanovsky, P. (2014). Thalamic atrophy and cognitive impairment in clinically isolated syndrome and multiple sclerosis. *J Neurol Sci*, 342(1-2), 62-68.
- Sturzebecher, S., Wandinger, K. P., Rosenwald, A., Sathyamoorthy, M., Tzou, A., Mattar, P., McFarland, H. F. (2003). Expression profiling identifies responder and non-responder phenotypes to interferon-beta in multiple sclerosis. *Brain*, 126(Pt 6), 1419-1429.
- Sumowski, J. F., Leavitt, V. M. (2013). Cognitive reserve in multiple sclerosis. *Mult Scler*, 19(9), 1122-1127.
- Tekok-Kilic, A., Benedict, R. H., Weinstock-Guttman, B., Dwyer, M. G., Carone, D., Srinivasaraghavan, B., Zivadinov, R. (2007). Independent contributions of cortical gray matter atrophy and ventricle enlargement for predicting neuropsychological impairment in multiple sclerosis. *Neuroimage*, 36(4), 1294-1300.

- Tellez, N., Rio, J., Tintore, M., Nos, C., Galan, I., Montalban, X. (2006). Fatigue in multiple sclerosis persists over time: a longitudinal study. *J Neurol*, 253(11), 1466-1470.
- Thompson, A. J., Banwell, B. L., Barkhof, F., Carroll, W. M., Coetzee, T., Comi, G., Cohen, J. A. (2017). Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*.
- Tintore, M., Rovira, A., Rio, J., Nos, C., Grive, E., Tellez, N., Montalban, X. (2006). Baseline MRI predicts future attacks and disability in clinically isolated syndromes. *Neurology*, 67(6), 968-972.
- Uher, T., Blahova-Dusankova, J., Horakova, D., Bergsland, N., Tyblova, M., Benedict, R. H., Zivadinov, R. (2014). Longitudinal MRI and neuropsychological assessment of patients with clinically isolated syndrome. *J Neurol*, 261(9), 1735-1744.
- van der Voort, L. F., Kok, A., Visser, A., Oudejans, C. B., Caldano, M., Gilli, F., Killestein, J. (2009). Interferon-beta bioactivity measurement in multiple sclerosis: feasibility for routine clinical practice. *Mult Scler*, 15(2), 212-218.
- van der Voort, L. F., Vennegoor, A., Visser, A., Knol, D. L., Uitdehaag, B. M., Barkhof, F., Killestein, J. (2010). Spontaneous MxA mRNA level predicts relapses in patients with recently diagnosed MS. *Neurology*, 75(14), 1228-1233.
- Vaněčková M, K. J., Horáková D, et al. (2012). Měření atrofie corpus callosum a porovnání s ostatními metodami monitorace roztroušené sklerózy. *Cesk Slov Neurol N*, 2012; 75/108(6): 742–747.
- Vaněčková M, S. Z. (2008). Roztroušená skleróza mozkomíšni a magnetická rezonance: současnost a nové trendy. *Cesk Slov Neurol N*, 71/104(6): 664-672.
- Vleugels, L., Lafosse, C., van Nunen, A., Nachtergaele, S., Ketelaer, P., Charlier, M., Vandebussche, E. (2000). Visuoperceptual impairment in multiple sclerosis patients diagnosed with neuropsychological tasks. *Mult Scler*, 6(4), 241-254.
- Weinshenker, B. G., Bass, B., Rice, G. P., Noseworthy, J., Carriere, W., Baskerville, J., Ebers, G. C. (1989). The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. I. Clinical course and disability. *Brain*, 112 (Pt 1), 133-146.
- Zivadinov, R. (2007). Can imaging techniques measure neuroprotection and remyelination in multiple sclerosis? *Neurology*, 68(22 Suppl 3), S72-82; discussion S91-76.

- Zivadínov, R., De Masi, R., Nasuelli, D., Bragadin, L. M., Ukmar, M., Pozzi-Mucelli, R. S., Zorzón, M. (2001). MRI techniques and cognitive impairment in the early phase of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neuroradiology*, 43(4), 272-278.
- Zivadínov, R., Havrdová, E., Bergsland, N., Tyblova, M., Hagemeyer, J., Seidl, Z., Horakova, D. (2013). Thalamic atrophy is associated with development of clinically definite multiple sclerosis. *Radiology*, 268(3), 831-841.
- Zivadínov, R., Sepcic, J., Nasuelli, D., De Masi, R., Bragadin, L. M., Tommasi, M. A., Zorzón, M. (2001). A longitudinal study of brain atrophy and cognitive disturbances in the early phase of relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 70(6), 773-780.
- Zorzón, M., Zivadínov, R., Nasuelli, D., Ukmar, M., Bratina, A., Tommasi, M. A. Cazzato, G. (2002). Depressive symptoms and MRI changes in multiple sclerosis. *Eur J Neurol*, 9(5), 491-496.

SEZNAM PUBLIKACÍ

1. publikace, které jsou podkladem dizertace

Hynčicová E, Vyhnálek M, Kalina A, Martinkovič L, Nikolai T, Lisý J, Hort J, Meluzínová E, Laczó J. Cognitive impairment and structural brain changes in patients with clinically isolated syndrome at high risk for multiple sclerosis. *J Neurol*. 2017 Mar;264(3):482-493, **IF 3,389**

Hynčicová E, Vyhnálek M, T. Nikolai T, Hort J, Meluzínová E, Laczó J, Hodnocení životní spokojenosti u pacientů s klinicky izolovaným syndromem

Cesk Slov Neurol N 2017; 80(6): 675-678, **IF 0,368**

Libertinova J, Meluzinova E, Tomek A, Horakova D, Kovarova I, Matoska V, Kumstyrova S, Zajac M, **Hyncicova E**, Liskova P, Houzvickova E, Martinkovic L, Bojar M, Havrdová E, Marusic P. Myxovirus Resistance Protein A mRNA Expression Kinetics in Multiple Sclerosis Patients Treated with IFN β . PLoS One. 2017 Jan 12;12(1):e0169957. **IF 2,806**

Libertínová J, Meluzínová E, Havrdová E, Horáková D, Kovářová I, **Hynčicová E**, Lišková P, Houžvičková E, Maňoška V, Zajac M, Tomek A, Bojar M, Marusič P. Myxovirus resistance protein A v terapii interferony β u pacientů s roztroušenou sklerózou a algoritmus sledování účinnosti léčby. Cesk Slov Neurol N 2016; 79/112(5): 547-551. **IF 0,368**

Libertínová J, Meluzínová E, Maňoška V, Zajac M, **Hynčicová E**, Tomek A, Bojar M. Neutralizační protilátky a Myxovirus resistance protein A při sledování biologické účinnosti interferonu β . Cesk Slov Neurol N 2014; 77/110(5): 638-641. **IF 0,209**

2. publikace bez vztahu k tématu dizertace

Hynčicová E, Meluzínová E, Vyhnálek M, Libertínová J, Kovářová I, T. Nikolai T, Hort J, Laczó J. Postižení kognitivních funkcí v časných fázích roztroušené sklerózy. Cesk Slov Neurol N 2013; 76/109(6): 690-694, **IF 0,159**, review

Gazova I, Vlcek K, Laczó J, Nedelska Z, **Hyncicova E**, Mokrisova I, Sheardova K, Hort J. Spatial navigation-a unique window into physiological and pathological aging. Front Aging Neurosci. 2012 Jun 21;4:16, **IF 5,224**

Gazova I, Laczó J, Rubinova E, Mokrisova I, **Hyncicova E**, Andel R, Vyhnaek M, Sheardova K, Coulson EJ, Hort J. Spatial navigation in young versus older adults. Front Aging Neurosci. 2013 Dec 19;5:94; **IF 2,843**

Hanulíková P, Vlk R, Meluzínová E, **Hynčicová E**, Binder T, Chmel R, Rob L. Pregnancy and multiple sclerosis -outcomes analysis 2003-2011. Ceska Gynekol.2013 Apr;78(2):142-8, **IF 0,250**

Hynčicová E, Meluzínová E, Laczó J, Kognice a roztroušená skleróza, Neurol. praxi 2017; 18(6): 394-398, **bez IF**, review