

**Univerzita Karlova**  
**1. lékařská fakulta**

Studijní program: Neurovědy



**UNIVERZITA KARLOVA**  
**1. lékařská fakulta**

**Mgr. Lucie Friedová**

Roztroušená skleróza – neuropsychologické markery pro sledování aktivity nemoci

Multiple Sclerosis – Neuropsychological markers for monitoring disease activity

Disertační práce

Školitel: doc. MUDr. Tomáš Uher, Ph.D.

Praha, 2022

## **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 mé práce v databázi systému meziuniverzitního projektu Theses.cz za účelem soustavné kontroly podobnosti kvalifikačních prací.

V Praze, 24.3.2022

Lucie Friedová

## **Identifikační záznam**

FRIEDOVÁ, Lucie. *Roztroušená skleróza – neuropsychologické markery pro sledování aktivity nemoci*. [*Multiple Sclerosis – Neuropsychological markers for monitoring disease activity*]. Praha, 2022. 91 s., 3 přílohy. Disertační práce. Univerzita Karlova, 1. lékařská fakulta, Neurologická klinika. Školitel doc. MUDr. Tomáš Uher, Ph.D.

## **Poděkování**

V první řadě děkuji svému školiteli, doc. MUDr. Tomáši Uherovi, Ph.D., za jeho excelentní vedení, inspiraci, nadšení pro práci, trpělivost a podporu během celého mého studia. Stejně tak děkuji vedoucí lékařce našeho studijního týmu, doc. MUDr. Daně Horákové, Ph.D., za její podporu, inspiraci a nakažlivý entuziasmus pro vědeckou i klinickou práci.

Dále bych chtěla moc poděkovat všem kolegům z Centra pro demyelinizační onemocnění pod vedením prof. MUDr. Evy Kubala Havrdové, CSc., za spolupráci a možnost podílet se na klinické i vědecké činnosti centra.

Ráda bych také poděkovala všem svým kolegům z Laboratoře neuropsychologie pod vedením doc. Mgr. Tomáše Nikolaie, Ph.D., za jejich sdílení a předávání zkušeností nejen ze všech oblastí neuropsychologie.

Velké poděkování patří také našim pacientům za ochotu účastnit se studií.

V neposlední řadě také upřímně děkuji všem svým blízkým za jejich nekonečnou podporu, pochopení a trpělivost.

## **Abstrakt**

Roztroušená skleróza (RS) je chronické autoimunitní onemocnění centrálního nervového systému projevující se širokou škálou klinických příznaků. Mezi tyto příznaky patří porucha kognice, která úzce souvisí s kvalitou života a je jedním z nejdůležitějších prediktorů omezení průčeschnosti. Disertační práce prezentuje výsledky čtyř studií rozdělených do tří oblastí zkoumajících neuropsychologické markery v souvislosti s dalšími projevy či důsledky RS.

První sledovanou oblastí je vztah řečových charakteristik a rychlosti zpracování informací u pacientů s RS. Naše studie prokázala silnou asociaci mezi zpomalenou rychlostí artikulace a podprůměrným výkonem v rychlosti zpracování informací. Prokázali jsme, že akustická kvantitativní analýza řeči je schopna identifikovat pacienty s podprůměrným kognitivním výkonem.

Dalším cílem disertace bylo určit prediktivní hodnotu sérových hladin lehkých řetězců neurofilament u nově diagnostikovaných pacientů s RS pro rozvoj kognitivního poklesu během devíti let sledování. Mezi vysokou hladinou na počátku onemocnění a zhoršením kognitivních funkcí v průběhu sledování jsme odhalili pouze slabý vztah s doménou verbální paměti.

Poslední sledovanou oblastí byla průčeschnost. Cílem bylo zjistit, zda hodnocení kognice a dalších klinických markerů pomůže zpřesnit identifikaci pacientů s nejvyšším rizikem nezaměstnanosti. Dalším cílem bylo identifikovat klinické a magnetickorezonanční (MR) markery omezení průčeschnosti v průběhu dvanácti let sledování. Test rychlosti zpracování informací Symbol Digit Modalities Test patřil k nejsilnějším klinickým markerům nezaměstnanosti. Použití kombinace klinických a MR markerů zlepšilo predikci změny průčeschnosti v průběhu dvanácti let sledování.

**Klíčová slova:** roztroušená skleróza, kognice, řeč, artikulace, lehké řetězce neurofilament, průčeschnost, longitudinální studie

## **Abstract**

Multiple sclerosis (MS) is a chronic autoimmune disease of the central nervous system that generates a wide range of clinical symptoms. These include cognitive impairment, a set of symptoms closely associated with the quality of life, which also serves as one of the most important predictors of limited ability to work. This doctoral thesis presents the output from four studies divided into three areas focusing on neuropsychological markers in connection to other manifestations and effects of MS.

The first researched area is the link between speech characteristics and the information processing speed by patients with MS. Our study has proven a profound association between lower speed of articulation and below-average performance in terms of information processing speed. We have proven that acoustic quantitative speech analysis has the potential to identify patients with below-average cognitive performance.

Another goal of this doctoral thesis was to ascertain the predictive value of serum neurofilament light chain levels in recently diagnosed patients with MS for the development of cognitive disorder within nine years of observation. During the period of observation, we uncovered only a loose link between high levels at the onset of the disease and the deterioration of cognitive functions in relation to the domain of verbal memory.

The last observed area was the ability to work. The goal was to find out whether evaluating cognition and other clinical markers would help identify patients with a higher risk of unemployment. Another goal was to identify clinical and magnetic resonance (MR) markers of limited ability to work during the 12-year observation period. The Symbol Digit Modalities Test of the information processing speed proved to be among the strongest clinical markers of unemployment. Using a combination of clinical and MR markers improved the prediction of change in the ability to work over the period of observation.

**Key words:** multiple sclerosis, cognition, speech, articulation, neurofilament light chain, workability, longitudinal study

## Seznam zkratk

<b>9HPT</b>	Devíti-kolíkový test (Nine-Hole Peg Test)
<b>AIC</b>	Akaikeho informační kritérium (Akaike Information Criterion)
<b>ASA</b>	Klinická studie Avonex-Steroidy-Azathioprine (Avonex-Steroids-Azathioprine)
<b>AUC</b>	Plocha pod ROC (Receiver Operating Characteristic) křivkou (Area Under the Curve)
<b>BDI</b>	Beckova sebesuzovací škála depresivity pro dospělé (Beck Depression Inventory)
<b>BICAMS</b>	Krátká mezinárodní baterie kognitivních testů u roztroušené sklerózy (Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis)
<b>BPF</b>	Mozková parenchymální frakce (Brain Parenchymal Fraction)
<b>BRB-N</b>	Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests
<b>BVMT-R</b>	Krátký test zrakově-prostorové paměti – 1. revize (Brief Visuospatial Memory Test – Revised)
<b>CC</b>	Corpus callosum
<b>CI</b>	Interval spolehlivosti (Confidence Interval)
<b>CIS</b>	Klinicky izolovaný syndrom (Clinically Isolated Syndrome)
<b>CSF-NfL</b>	Lehké řetězce neurofilament v mozkomíšním moku
<b>CVLT-II</b>	Kalifornský test verbálního učení – druhé vydání (California Verbal Learning Test Second Edition)
<b>D-KEFS</b>	Delis-Kaplanové systém pro hodnocení exekutivních funkcí (Delis-Kaplan Executive Function System)
<b>DMT</b>	Léčba ovlivňující přirozený průběh onemocnění (Disease-Modifying Therapies)
<b>EDSS</b>	Kurtzkeho škála (Expanded Disability Status Scale)
<b>ELISA</b>	Analytická metoda stanovení antigenů (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay)
<b>FA</b>	Flip Angle
<b>FLAIR</b>	Sekvence Fluid-Attenuated Inversion Recovery
<b>FOV</b>	Field of View
<b>GQ</b>	Klinická studie Grant Quantitative
<b>HR</b>	Poměr rizik (Hazard Ratio)
<b>JLO</b>	Test orientace čar (Judgement of Line Orientation Test)
<b>MACFIMS</b>	Baterie minimálního hodnocení kognitivních funkcí u roztroušené sklerózy (Minimal Assessment of Cognitive Function in MS)
<b>MR</b>	Magnetická rezonance
<b>MSFC</b>	Multiple Sclerosis Functional Composite
<b>MSNQ</b>	Dotazník Multiple Sclerosis Neuropsychological Screening Questionnaire

<b>M0</b>	začátek studie
<b>M12, M24...</b>	12. měsíc studie, 24. měsíc studie apod.
<b>NfL</b>	Lehké řetězce neurofilament
<b>NPV</b>	Negativní prediktivní hodnota (Negative Predictive Value)
<b>OCB</b>	Oligoklonální pásy (Oligoclonal Bands)
<b>OR</b>	Poměr šancí (Odds Ratio)
<b>PASAT-3</b>	Paced Auditory Serial Addition Test – 3 seconds
<b>RS</b>	Roztroušená skleróza
<b>R<sup>2</sup></b>	Nagelkerke R <sup>2</sup>
<b>PP RS</b>	Primárně progresivní roztroušená skleróza
<b>PPV</b>	Pozitivní prediktivní hodnota (Positive Predictive Value)
<b>RIS</b>	Radiologicky izolovaný syndrom
<b>ROC</b>	křivka Receiver Operating Characteristic
<b>RR RS</b>	Relaps-remitentní roztroušená skleróza
<b>SD</b>	Směrodatná odchylka (Standard Deviation)
<b>SDMT</b>	Symbol Digit Modalities Test
<b>SET</b>	Studie časně léčby interferonem beta-1a (Study of Early Interferon beta-1a Treatment)
<b>sNfL</b>	Sérové lehké řetězce neurofilament
<b>SPART</b>	10/36 Spatial Recall Test
<b>SP RS</b>	Sekundárně progresivní roztroušená skleróza
<b>SRT</b>	Selective Reminding Test
<b>T25FWT</b>	Timed 25-Foot Walk Test
<b>TE</b>	Time to Echo
<b>TI</b>	Inversion Time
<b>TL</b>	Celkové vybavení (Total Learning)
<b>THK</b>	Slice Thickness
<b>TR</b>	Time to Repetition
<b>T1LV</b>	Objem T1 ložisek (T2 Lesion Volume)
<b>T2LV</b>	Objem T2 ložisek (T2 Lesion Volume)

*Výrazy užívané bez českého překladu jsou uvedeny v původním jazyce.*



## Obsah

1. ÚVOD .....	11
1.1 Roztroušená skleróza.....	11
1.1.1 Klinický obraz.....	12
1.1.2 Poruchy řeči .....	14
1.1.3 Práceschopnost .....	16
1.2 Kognitivní funkce u roztroušené sklerózy .....	18
1.2.1 Prevalence kognitivního deficitu.....	18
1.2.2 Nejčastěji zasažené kognitivní domény .....	18
1.2.3 Dopady kognitivního deficitu .....	19
1.3 Paraklinické koreláty kognitivního deficitu.....	20
1.3.1 Magnetická rezonance – strukturální změny .....	20
1.3.2 Lehké řetězce neurofilament .....	21
1.4 Hodnocení kognitivních funkcí u roztroušené sklerózy .....	22
1.4.1 Objektivní kognitivní testy a testové baterie.....	22
1.4.2 Doporučení pro hodnocení kognitivních funkcí.....	26
2. CÍLE A HYPOTÉZY.....	28
3. METODIKA.....	30
3.1 Studie I – Řečové markery .....	30
3.1.1 Výzkumný soubor .....	30
3.1.2 Akustická analýza artikulační rychlosti.....	30
3.1.3 Neuropsychologické vyšetření .....	31
3.1.4 Statistická analýza .....	31
3.2 Studie II – Lehké řetězce neurofilament v séru .....	31
3.2.1 Výzkumný soubor .....	31
3.2.2 Měření hladin lehkých řetězců neurofilament.....	32
3.2.3 Neuropsychologické vyšetření .....	33
3.2.4 MR vyšetření.....	33
3.2.5 Statistická analýza .....	33
3.3 Studie III – Práceschopnost .....	34
3.3.1 Výzkumný soubor .....	34
3.3.2 Neuropsychologické vyšetření .....	35
3.3.3 Další klinická vyšetření .....	36
3.3.4 MR vyšetření.....	36
3.3.5 Hodnocení stavu zaměstnanosti .....	36
3.3.6 Statistická analýza .....	38
4. VÝSLEDKY.....	39
4.1 Studie I – Řečové markery .....	39

4.1.1	Charakteristiky vzorku.....	39
4.1.2	Asociace mezi řečovými a neuropsychologickými charakteristikami .....	40
4.1.3	Prediktivní přesnost řečových charakteristik pro záchyt podprůměrného kognitivního výkonu .....	41
4.2	Studie II – Lehké řetězce neurofilament v séru .....	44
4.2.1	Charakteristiky vzorku během longitudinálního sledování .....	44
4.2.2	Korelace mezi neuropsychologickým výkonem a hladinami sNfL .....	47
4.2.3	Riziko kognitivního poklesu během 9 let na základě koncentrace sNfL v časné fázi onemocnění .....	47
4.2.4	Vztah mezi neuropsychologickým výkonem a hladinou NfL v mozkomíšním moku.....	48
4.2.5	Vztah mezi neuropsychologickým výkonem a MR charakteristikami.....	48
4.3	Studie III – Práceschopnost .....	49
4.3.1	Stav práceschopnosti na začátku studie a v průběhu sledování .....	49
4.3.2	Nejlepší krossekční markery práceschopnosti .....	53
4.3.3	Nejlepší prediktory práceschopnosti během 12 let sledování .....	55
5.	DISKUSE .....	58
5.1	Studie I – Řečové markery .....	58
5.2	Studie II – Lehké řetězce neurofilament v séru .....	59
5.3	Studie III – Práceschopnost .....	60
6.	ZÁVĚRY A ZHODNOCENÍ CÍLŮ A HYPOTÉZ.....	65
6.1	Studie I – Řečové markery .....	65
6.2	Studie II – Lehké řetězce neurofilament v séru .....	65
6.3	Studie III – Práceschopnost .....	66
7.	SOUHRN.....	68
8.	SUMMARY .....	70
9.	LITERATURA .....	72
10.	SEZNAM PUBLIKACÍ.....	89
10.1	Seznam publikací <i>in extenso</i> , které jsou podkladem disertační práce.....	89
10.2	Seznam publikací <i>in extenso</i> , které nejsou podkladem disertační práce .....	90
10.3	Seznam publikací v recenzovaných neimpaktovaných periodikách <i>in extenso</i> , které nejsou podkladem disertační práce .....	91

## 1. Úvod

### 1.1 Roztroušená skleróza

Roztroušená skleróza (RS) je chronické zánětlivé onemocnění centrálního nervového systému (CNS) s velkou variabilitou klinického průběhu – od forem maligních, vedoucích během několika měsíců až let k těžké invalidizaci pacienta, až po formy relativně mírné. Nemoc v současnosti neumíme vyléčit, jedinou možností, jak zabránit dalšímu poškození CNS, je časné zahájení protizánětlivé terapie, která musí být adekvátní tíži základního onemocnění a individuálním potřebám každého pacienta. Většina neléčených pacientů během deseti až dvaceti let dosáhne výrazného stupně invalidity. Progrese onemocnění je spojena s rozvojem nejen fyzické, ale i kognitivní disability. Kontinuální monitorování a predikce aktivity nemoci je tedy jednou z klíčových oblastí v péči o pacienty s RS.

RS je autoimunitní onemocnění CNS způsobené zánětlivou autoimunitní reakcí na vlastní antigeny, které je charakterizováno demyelinizací, zánětlivými procesy, tvorbou lézí a neurodegenerací u geneticky podmíněného jedince.

První příznaky onemocnění RS se nejčastěji projevují v mladém věku, v období mezi dvacátým a čtyřicátým rokem věku, a jedná se tak o nejčastější neurologickou příčinu invalidity mladých dospělých (Compston & Coles, 2002). Odhaduje se, že na celém světě žije zhruba 2,5 milionu lidí s RS, z čehož je v České republice přibližně 17–19 tisíc lidí s tímto onemocněním, přičemž zhruba třikrát častěji se RS vyskytuje u žen (Havrdová, 2013; Kingwell et al., 2013).

Pro diagnostiku RS se v současné době využívají data klinická a paraklinická – ve formě nálezu z magnetické rezonance (MR) a analýzy mozkomíšního moku. Soudobá diagnostická kritéria (revidovaná McDonaldova kritéria z r. 2017) (Thompson et al., 2018) jsou shrnuta v *Tabulce 1*.

V terapii RS jsou využívány léky s imunomodulačním a protizánětlivým efektem a dále léčba symptomatická. K léčbě relapsů je využívána akutní léčba ve formě kortikosteroidů (případně plazmaferéz). Dlouhodobá terapie je založena na léčbě ovlivňující přirozený průběh onemocnění (*Disease-Modifying Therapies*) (DMT). Léčba symptomatická se zaměřuje na zmírnění jinak obtížně ovlivnitelných symptomů (např. únava, neuropatická bolest). Při léčbě pacientů s RS má také své nezastupitelné místo komplexní rehabilitace. Jedná se o fyzioterapii, ergoterapii, logoterapii, psychoterapii či

kognitivní rehabilitaci (Beer et al., 2012). Důležitými faktory ovlivňujícími léčbu jsou také režimová opatření ve formě zdravého životního stylu.

*Tabulka 1 Revidovaná McDonaldova kritéria z r. 2017 pro diagnostiku RS (upraveno podle Thompson et al., 2018)*

<b>Klinická kritéria (ataky)</b>	<b>Objektivní klinický průkaz (léze)</b>	<b>Další údaje potřebné ke stanovení diagnózy</b>
$\geq 2$	$\geq 2$	Žádné
$\geq 2$	1	Žádné
$\geq 2$	1	Diseminace v prostoru – další klinická ataka z jiné lokalizace v CNS nebo MR
1	$\geq 2$	Diseminace v čase demonstrována další atakou nebo MR nebo nález oligoklonálních páسů v likvoru
1	1	Diseminace v prostoru demonstrována další atakou z jiného místa CNS nebo MR + Diseminace v čase demonstrována další atakou nebo MR nebo pozitivním nálezem oligoklonálních páسů v likvoru

### **1.1.1 Klinický obraz**

V klinickém průběhu RS rozlišujeme několik základních forem onemocnění. Jedná se o klinicky izolovaný syndrom (CIS), relaps-remitentní (RR) RS a progresivní formy onemocnění (Lublin et al., 2014).

CIS označuje první klinickou epizodu naznačující onemocnění RS, pokud není splněna podmínka diseminace v čase na MR mozku a míchy. Pacienti s CIS jsou ve vysokém riziku rozvoje RS a některým může být již v tomto stádiu RS diagnostikována, pokud jsou přítomny oligoklonální pásy v mozkomíšním moku nebo enhancing léze na MR (Thompson et al., 2018). Jiné stadium s vysokým rizikem rozvoje RS je radiologicky izolovaný syndrom (RIS), u kterého jsou MR nálezy svědčící pro RS, ale bez přítomnosti klinických příznaků (Labiano-Fontcuberta et al., 2016).

Nejčastější variantou je RR RS, která je charakterizována střídáním atak (relapsů) nových neurologických příznaků a období remise spojených s částečným či úplným upravením příznaků (Lublin et al., 2014).

Sekundárně progresivní (SP) RS je období následující po RR RS. Jedná se o pozdní stádium nemoci, u kterého je přítomno těžké neurologické postižení a zároveň mizí ataky onemocnění. U neléčené choroby se toto stádium vyskytuje po zhruba deseti letech onemocnění (Kremenutzky et al., 2006).

Další progresivní formou je primárně progresivní (PP) RS, jež je charakterizována málo častými relapsy, ale postupnou progresí postižení již od počátku onemocnění.

Klinický obraz RS zahrnuje širokou škálu neurologických obtíží způsobených demyelinizačním procesem v mozku a míše. Mezi nejčastější obtíže, a také jeden z častých prvních příznaků RS, patří zánět očního nervu. Mezi další časté příznaky patří poruchy: citlivosti (parestezie, hypestezie, dysestezie, neuropatická bolest), motoriky (parézy, spasticita), rovnováhy, řeči a sfinkterové poruchy (Havrdová, 2013). Další velmi časté příznaky zahrnují únavu, afektivní a kognitivní poruchy. Veškeré tyto obtíže mají významný vliv na schopnost chůze a sebeobsluhy a přispívají k celkové disabilitě pacienta.

### **1) Hodnocení disability**

Nejčastějším nástrojem pro hodnocení disability u onemocnění RS v klinické praxi i v klinických a vědeckých studiích je škála *Expanded Disability Status Scale* (EDSS) (Kurtzke, 1983).

Jedná se o stupnici 0–10, kde je možné použít 0,5 bodu. Skóre 0 označuje nepřítomnost klinických příznaků a skóre 10 je vyčleněno pro smrt pacienta. Stupnice není lineární a od EDSS 4,5 skóre odráží převážně schopnost chůze, měřenou formou vzdálenosti, kterou je pacient schopen ujít, případně s jakou formou opory (Kurtzke, 1983). Kognitivní a afektivní obtíže jsou na škále hodnoceny pouze minimálně a jejich význam pro celkové skóre je nepatrný (Meyer-Moock et al., 2014).

Pro hodnocení větší šíře klinických symptomů jsou mimo škálu EDSS používány další metody, které jsou využívány převážně v klinických a vědeckých studiích, v klinické praxi zatím pouze v omezené míře.

Pro hodnocení zrakové poruchy se nejčastěji využívá test zrakové ostrosti SLOAN, u kterého se hodnotí správnost rozpoznání jednotlivých prezentovaných písmen (Balcer et al., 2003).

Pro hodnocení chůze je nejčastěji využíván standardizovaný test měření času chůze na vzdálenost 25 stop (necelých 8 metrů), *Timed 25-Foot Walk Test* (T25FWT) (Fischer et al., 2001).

Funkce ruky je při onemocnění RS nejčastěji hodnocena standardizovaným Devítikolíkovým testem, *Nine-Hole Peg Test* (9HPT), u kterého je měřen čas, za který pacient do dírkované desky postupně zasune a opět vyndá devět kolíčků (Fischer et al., 2001).

Pro screeningové hodnocení kognice pak býval hlavně v minulosti využíván test *Paced Auditory Serial Addition Test – 3 seconds* (PASAT-3) (Gronwall, 1977; Rao, 1990), který byl postupem času z důvodu snazší administrace a vyšší senzitivity nahrazen testem *Symbol Digit Modalities Test* (SDMT) (Benedict et al., 2012; A. Smith, 1982) či Krátkou mezinárodní baterií kognitivních testů u RS, *Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis* (BICAMS).<sup>1</sup>

Pro kompozitní skóre hodnotící chůzi, funkci ruky a kognitivní funkce je využívána metoda *Multiple Sclerosis Functional Composite* (MSFC) obsahující test T25FWT, 9HPT a PASAT-3 (Fischer et al., 2001).

Výše zmíněné metody jsou však zatím stále využívány hlavně pro potřeby klinických a vědeckých studií; v rámci běžné klinické praxe zůstává nejrozšířenější metodou pouze škála EDSS.

### **1.1.2 Poruchy řeči**

Mezi časté příznaky RS patří dysartrie, která se skládá z poruch řeči a hlasu a vede k celkovému zpomalení řeči a zhoršení komunikace. Prevalence dysartrie u RS je vyšší než 50 % a pouze zhruba 20 % pacientů je zcela bez poruch řeči (Hartelius et al., 2000; Rusz et al., 2018). Míra závažnosti dysartrie bývá v souladu s celkovým neurologickým deficitem (Duffy, 2013), ale některé abnormální řečové projevy mohou být přítomné i u pacientů s minimálním neurologickým nálezem (EDSS < 2) (Rusz et al., 2018). Projevy dysartrie u pacientů s RS tak mohou být subklinické a její mírné projevy zůstávají často nediodagnostikované. V současné době se však tato situace začíná měnit díky rozvíjejícím se možnostem objektivní akustické analýzy, v rámci které můžeme identifikovat i mírné abnormality ve fonaci, orální diadochokinezi, artikulaci a prozodii v řeči pacienta

---

<sup>1</sup> Více o jednotlivých kognitivních testech viz subkapitola 1.4.1.

(Hlavnička et al., 2017; Novotný et al., 2014; Rusz et al., 2011). Potenciál objektivní řečové analýzy byl zatím prokázán ve formě krossekčních studií hlavně prostřednictvím korelací s klinickými projevy RS, longitudinální data nebyla dosud publikována (Noffs et al., 2018).

Přestože ze studií vyplývá, že závažnost poruchy řeči bývá u RS převážně mírná, má tato porucha významný dopad na efektivitu komunikace, sociální fungování, průčesčopnost i celkovou kvalitu života pacienta (Piacentini et al., 2014; Yorkston et al., 2014). Poruchy řeči pak také vedou ke zhoršené srozumitelnosti řeči, která je u pacientů s RS celkově mírně snižená oproti zdravým kontrolám (Rodgers et al., 2013). U některých pacientů se středně těžkou či těžkou dysartrií je pak potřeba přistoupit k metodám augmentativní či alternativní komunikace (Yorkston et al., 2014).

U RS se nejčastěji setkáváme s prvky spastické a ataktické dysartrie, často ve formě smíšeného, spasticko-ataktického typu (Hartelius et al., 2000; Rusz et al., 2018). Jedná se převážně o prozodicko-artikulační poruchu a mezi hlavní projevy patří zpomalené tempo a monotónnost řeči, nadměrné výkyvy hlasitosti, narušená artikulace či nepravidelné kolísání výšky tónu (Rusz et al., 2018).

### **Řeč a kognice**

Přestože je prevalence kognitivních funkcí i poruch řeči u RS vysoká, souvislost mezi těmito dvěma symptomy není dobře prozkoumána. Recentní studie však zjistila kombinovaný nepříznivý vliv dysartrie a kognitivní poruchy na funkční komunikaci, kdy kombinace kognitivního a řečového deficitu zvyšuje omezení v komunikaci (Feenaughty et al., 2018).

Pokud je nám známo, vlivem poruchy řeči na kognitivní výkon se zabývalo pouze několik studií (Arnett et al., 2008; Feenaughty et al., 2021; Roberg et al., 2015; Rodgers et al., 2013) a uváděná zjištění jsou rozporuplná. Dvě studie s malým vzorkem ukázaly, že kognitivní výkon je negativně ovlivněn pomalou artikulací (Arnett et al., 2008; Rodgers et al., 2013). Naproti tomu další studie provedená na malém vzorku (Roberg et al., 2015) souvislost mezi rychlostí artikulace a výkonem v oblasti rychlosti zpracování informací neodhalila. Ani recentní studii (Feenaughty et al., 2021) se nepodařilo ověřit hypotézu, že rychlost artikulace je pomalejší u RS pacientů s kognitivním deficitem dokonce než u zdravých kontrol.

Studie zabývající se souvislostí mezi řečovými a kognitivními markery narážejí na problematiku metodologie, kdy některé neuropsychologické testy obsahují orální složku, kdy pacient vyslovuje své odpovědi nahlas během měřeného či ohraničeného času. Z tohoto důvodu je nutná jistá obezřetnost v interpretaci asociací mezi poruchami řeči a kognice u pacientů s RS. Verbální testy však u pacientů s RS zůstávají více používané, jelikož

ovlivnění kognice řeči se zatím jeví nižší než možný vliv omezené funkce ruky a celkové disability u časově měřených testů vyžadujících jemnou motoriku.

Díky lepšímu pochopení základních vztahů mezi řečí a kognitivními funkcemi bychom mohli být schopni lépe identifikovat pacienty s RS, kteří by mohli profitovat z logoterapie nebo kognitivní rehabilitace.

### ***1.1.3 Práceschopnost***

Onemocnění RS často vede k omezení práceschopnosti a následné nutnosti pracovní činnosti omezit či zcela ukončit ještě v produktivním období života, mnohdy ještě v období mladé dospělosti (Julian et al., 2008; Kobelt et al., 2006). Navíc k omezení pracovní činnosti musejí pacienti často přistoupit jen několik let po stanovení diagnózy (Kobelt et al., 2017; Krause et al., 2013). Z poslední souhrnné review zabývající se práceschopností u RS pacientů vyplývá, že průměrná míra nezaměstnanosti byla ve sledovaných 26 studiích 59 % (Schiavolin et al., 2013). Uchování práceschopnosti je přitom klíčovým faktorem ovlivňujícím kvalitu života pacientů s RS i celkovou ekonomickou rentabilitu společnosti (Blahova Dusankova et al., 2012; Dorstyn et al., 2017; Kobelt et al., 2017). Rostoucí chápání práceschopnosti jako významného faktoru ovlivňujícího život pacienta s RS se odráží také v jejím uznání jako sledované proměnné u klinických studií.

Omezení práceschopnosti definované snížením počtu odpracovaných hodin nebo nezaměstnaností je ovlivněno celou řadou faktorů jak ze strany příznaků onemocnění a osobnosti pacienta, tak i pracovních podmínek.

Z faktorů ze strany onemocnění RS je z předchozích studií dobře známý vztah mezi zhoršující se práceschopností a některými klinickými ukazateli, jako je například délka trvání onemocnění (Beatty et al., 1995; Honarmand et al., 2011; Julian et al., 2008) a věk (Beatty et al., 1995; Roessler et al., 2015; Simmons et al., 2010). Za významný faktor ovlivňující celkovou práceschopnost pacienta je také považována celková míra disability (Beatty et al., 1995; Julian et al., 2008; Moore et al., 2013; Ruet et al., 2013; M. M. Smith & Arnett, 2005), či více podrobně rozlišeno na potíže s funkcí ruky (Cadden & Arnett, 2015; Julian et al., 2008; Simmons et al., 2010) nebo obtíže s mobilitou (Cadden & Arnett, 2015; Simmons et al., 2010), které patří mezi nejčastějších důvody nezaměstnanosti u RS pacientů vůbec (Schiavolin et al., 2013). Mezi další významné příznaky RS, které vedou k omezení zaměstnání u pacientů s RS, patří únava (Cadden & Arnett, 2015; Julian et al., 2008; Moore et al., 2013; Simmons et al., 2010; M. M. Smith & Arnett, 2005). Dle poslední přehledové studie týkající se zaměstnanosti a RS je právě únava spolu s kognitivními obtížemi a výše



zmíněnou omezenou mobilitou jednou z nejčastějších příčin omezení průceschopnosti u pacientů s RS (Schiavolin et al., 2013).

### **Kognitivní deficit a průceschopnost**

Snížení psychické výkonnosti je dle četných studií jedním z hlavních důvodů předčasného omezení průceschopnosti z důvodu RS. Mezi nejčastěji zasažené kognitivní domény u nezaměstnaných RS pacientů patří rychlost zpracování informací, paměť a také exekutivní funkce (Beatty et al., 1995; Benedict et al., 2016; Clemens & Langdon, 2018; Honarmand et al., 2011). Jedná se tedy o typický profil kognitivního deficitu u RS.

Výsledky neuropsychologických testů dokázaly rozlišit nejen mezi nezaměstnanými a zaměstnanými pacienty, ale také mezi pacienty bez obtíží v zaměstnání a mezi zaměstnanými pacienty, kteří se potýkají s pracovními problémy z důvodu RS, jako je například nutnost práce přesčas z důvodu pomalejšího pracovního tempa (Benedict et al., 2016).

### **MR markery a průceschopnost**

Ačkoli je MR hlavní paraklinickou metodou sledování pacientů s RS, pouze několik málo studií zkoumalo vztah mezi MR markery a průceschopností. V jedné krossekční studii byl nalezen vztah průceschopnosti s atrofií corpus callosum a thalamu, zatímco souvislost s celkovým objemem T2 lézí nedosáhla statistické významnosti (Papathanasiou et al., 2015). Oproti tomu v další průřezové studii (Tauhid et al., 2015) se objem T1 lézí, poměr objemu T1/T2 lézí a celkový objem mozkového parenchymu ku objemu mozku a likvorových prostor mezi zaměstnanými a nezaměstnanými pacienty významně lišil. Tato zjištění však vycházejí pouze z průřezových studií. Recentní longitudinální studie uvádějí v souvislosti s nezaměstnaností u RS vyšší míru atrofie kortikální a atrofie hluboké šedé hmoty (Jacobsen et al., 2020).

Vzhledem k rostoucímu zájmu o téma průceschopnosti jako důležitého aspektu kvality života může mít časná identifikace osob s nejvyšším rizikem omezení zaměstnání v důsledku RS velký význam jak pro pacienty, tak pro lékaře. Pacienti s nejvyšším rizikem nezaměstnanosti mohou pak dále profitovat z časných sociálních a pracovně rehabilitačních intervencí s cílem udržet si zaměstnání či nalézt jiné pracovní uplatnění. Z těchto důvodů je důležité identifikovat nejvýznamnější markery průceschopnosti dostupné při monitoringu pacienta v běžné klinické praxi.

## **1.2 Kognitivní funkce u roztroušené sklerózy**

### ***1.2.1 Prevalence kognitivního deficitu***

Mezi častý příznak RS patří porucha kognitivních funkcí, která je považována za velmi znevýhodňující symptom s velkým dopadem na celkovou kvalitu života pacienta (Kalb et al., 2018; Langdon, 2011). Porucha kognitivních funkcí se u pacientů s RS často projevuje mírně (Chiaravalloti & DeLuca, 2008). Celkově se však, dle studií, s kognitivními obtížemi mohou potýkat až dvě třetiny všech pacientů (Chiaravalloti & DeLuca, 2008; Langdon et al., 2012).

S kognitivní poruchou se setkáváme u všech fenotypů RS, včetně CIS (Hynčicová et al., 2017; Ruano et al., 2017), a dokonce i u RIS, kde se jeví prevalence a tíže obdobná jako u CIS (Labiano-Fontcuberta et al., 2016). Celkově je však pravděpodobnost kognitivního deficitu vyšší u progresivních forem onemocnění (Johnen et al., 2017) a časná porucha kognice zvyšuje pravděpodobnost vyšší tíže kognitivního deficitu (Amato et al., 2010). Stejně tak pravděpodobnost kognitivního deficitu roste s délkou trvání onemocnění. Zde však nesmíme zapomínat na vliv věku na celkovou psychickou výkonnost (Brochet & Ruet, 2019).

Z důvodu mírného projevu kognitivních obtíží, nízké korelace s fyzickou disabilitou a nutnosti psychologického vyšetření pro jeho diagnostiku, zůstával kognitivní deficit v minulosti často nediodagnostikován. Stejně tak škála EDSS přisuzuje kognitivním a afektivním obtížím pouze minimální význam pro celkové skóre (Meyer-Moock et al., 2014). V současné době, i díky recentním doporučením pro monitoring kognice a širší dostupnosti screeningových nástrojů, se kognitivním poruchám dostává vyšší pozornosti i v běžné klinické praxi (Kalb et al., 2018; Rao et al., 2017).

### ***1.2.2 Nejčastěji zasažené kognitivní domény***

Nejčastěji postiženou kognitivní doménou u RS je rychlost zpracování informací (Chiaravalloti & DeLuca, 2008). Bývá považována za primární zasaženou oblast, která je základem kognitivního deficitu a která dále nepříznivě ovlivňuje další kognitivní funkce (Costa et al., 2017; DeLuca et al., 2004). S poruchou rychlosti zpracování informací úzce souvisí porucha pozornosti a pracovní paměti (Chiaravalloti & DeLuca, 2008).

Další velmi často zasaženou kognitivní doménou je paměť, s níž se u RS po deficitu v rychlosti zpracování informací setkáváme jako s druhou nejvíce zasaženou kognitivní

doménou (Benedict et al., 2012; Chiaravalloti & DeLuca, 2008). Paměťový deficit bývá přítomen v oblasti celkové kapacity učení a retence (Benedict et al., 2002).

Oblastí, kde se kognitivní deficit u RS také může projevit, jsou vyšší exekutivní funkce (Benedict et al., 2002). Ve vizuospeciálních funkcích bývá deficit převážně mírný a monitoring této oblasti se doporučuje při komplexním hodnocení kognitivních funkcí, nikoliv při kratším screeningu či v klinických studiích (Sumowski et al., 2018). Řečové funkce bývají u pacientů relativně uchovány, až na rychlou výbavnost slov a verbální fluenci (Benedict et al., 2002), ve které hrají roli jak řečové, tak exekutivní funkce.

Recentní studie také upozorňují na obtíže v sociální kognici a v teorii mysli, a to již v časných stádiích RS (Kalb et al., 2018). Deficit v této oblasti může mít významný dopad na mezilidské vztahy, a tím i celkovou kvalitu života (Chalah & Ayache, 2017).

Studie zabývající se nalezením vzorců zasažení kognitivních domén typických pro jednotlivé fenotypy RS zatím nepřinesly jednotné výsledky, ale zdá se, že deficit v oblasti rychlosti zpracování informací a paměti je přítomný u všech fenotypů průběhu RS (Brochet & Ruet, 2019). Není také dostatečně prozkoumáno, zda deficit v jedné kognitivní doméně přispívá k deficitu v dalších kognitivních oblastech (Sumowski et al., 2018).

### ***1.2.3 Dopady kognitivního deficitu***

Kromě výše diskutovaného vlivu na průběh choroby (*podkapitola 1.1.3*) zasahuje porucha kognitivních funkcí i do dalších oblastí života pacienta.

Vliv kognitivního deficitu na sociální fungování, zvládání problémů a běžné denní aktivity je u RS již dobře popsán (Rao et al., 1991). Stejně tak je dobře známá korelace s celkovou kvalitou života i kvalitou života pečujících blízkých osob (Benedict, DeLuca, Enzinger, et al., 2017; Moore et al., 2013). Korelace kognitivního deficitu jsou také známé ze studií celkové adherence pacienta k léčbě a efektu rehabilitace (Langdon, 2011). Stejně tak v oblasti bezpečnosti má kognitivní deficit negativní vliv na četnost pádů nebo na bezpečnost řízení motorových vozidel (Kalron, 2014; Morrow et al., 2018).

U pacientů s kognitivním deficitem jsou také častěji přítomné depresivní a další neuropsychiatrické symptomy (Rao et al., 1991). Přičemž je známo, že deprese a úzkost dále ovlivňují rychlost zpracování informací i celkovou kognitivní výkonnost (Morrow et al., 2016).

## 1.3 Paraklinické koreláty kognitivního deficitu

### 1.3.1 Magnetická rezonance – strukturální změny

MR je hlavní paraklinickou metodou sledování pacientů s RS, jedná se o senzitivní nástroj pro sledování subklinické aktivity onemocnění (Wattjes et al., 2015). Díky širokému užití MR pro diagnostiku i následnou monitoraci RS máme k dispozici velké množství studií zabývajících se i MR strukturálními koreláty kognitivního deficitu u tohoto onemocnění. Kognitivní deficit bývá spojen nejen s celkovým objemem lézí, ale také s globální a regionální atrofií mozku.

Již několik desetiletí je známá korelace mezi lézemi v bílé hmotě, v T1 i T2 vážených obrazech a výsledky neuropsychologických testů (Rao et al., 1989; Rovaris et al., 1998). Důležitý je jak celkový objem lézí, tak jejich umístění (Kincses et al., 2011; Rossi et al., 2012). Stejně tak je již dobře popsáno, že už v časně fázi RR RS závisí zhoršení kognitivních funkcí na rozvoji celkové atrofie mozku (Zivadinov et al., 2001). Velkou roli pro rozvoj kognitivní poruchy hraje atrofie kortikální (Amato et al., 2007; Benedict et al., 2006) i subkortikální (Benedict et al., 2013; Schoonheim et al., 2012) šedé hmoty, včetně thalamu. Jako senzitivní a v praxi použitelný přístup se jeví také kombinace hodnocení objemu lézí spolu s markery mozkové atrofie (Uher, Vaneckova, Sormani, et al., 2017).

Dostupné jsou také longitudinální studie zkoumající MR prediktory pro rozvoj kognitivního deficitu v průběhu dlouhodobého sledování. Vyšší riziko bývá spojováno s vyšším objemem T2 lézí, mozkovou atrofií a korovými lézemi, stejně jako s kombinací celkového objemu T2 lézí a mozkové atrofie (Calabrese et al., 2012; Deloire et al., 2011; Filippi et al., 2013; Uher, Vaneckova, Sormani, et al., 2017).

Stejně jako ve studiích zabývajících se souvislostí mezi MR a jinými klinickými markery, tak i u kognice se v některých případech můžeme setkat s klinicko-radiologickým paradoxem, kdy tíha nálezu na MR neodpovídá klinickému obrazu pacienta (Sumowski & Leavitt, 2013; Uher et al., 2018). Tento jev je patrný zejména u mladších pacientů či v časných stádiích RS (Hynčicová et al., 2017; Uher et al., 2014, 2018) a nejčastěji se dává do souvislosti s mozkovou a kognitivní rezervou, díky které je pacient schopný si držet kognitivní výkonnost a která brání měřitelnému kognitivnímu poklesu i přes nepříznivý obraz na MR.

### ***1.3.2 Lehké řetězce neurofilament***

V posledních letech se do popředí studií zabývajících se novými markery pro diagnostiku a sledování onemocnění dostávají hladiny lehkých řetězců neurofilament (NfL). Jedná se o slibný biomarker aktivity onemocnění u RS (Comabella & Montalban, 2014; Kuhle, Barro, Disanto, et al., 2016). Řada studií prokázala prediktivní hodnotu časných hladin NfL v mozkomíšním moku (CSF-NfL) nebo séru (sNfL) pro prognózu budoucí klinické či MR aktivity onemocnění (Barro et al., 2018; Disanto et al., 2017; Kuhle, Barro, Disanto, et al., 2016). Obzvláště sNfL a jejich snadná dostupnost díky přítomnosti v séru se jeví jako významný biomarker s možností rozsáhlého využití.

Přestože se jedná o slibný biomarker, studií zkoumajících vztah mezi hladinami NfL a kognicí je zatím pouze několik, většinou se jedná o studie s malým vzorkem a jejich výsledky jsou rozporuplné (Chitnis et al., 2018; Cruz-Gomez et al., 2021; Gaetani et al., 2019; Jakimovski et al., 2019; Kalatha et al., 2019; Modvig et al., 2015; Quintana et al., 2018; Virgilio et al., 2022).

Například v průřezové studii s 28 pacienty byly u pacientů s kognitivní poruchou hladiny CSF-NfL významně vyšší než u pacientů bez deficitu (Gaetani et al., 2019). Oproti tomu jiná průřezová studie se vzorkem 39 pacientů zjistila souvislost mezi hladinami CSF-NfL a kognicí pouze u sedmi pacientů s progresivní RS (Kalatha et al., 2019), zatímco další průřezová studie provedená na 51 pacientech prokázala středně silnou souvislost již v časných stádiích RS (Quintana et al., 2018). Na rozdíl od těchto zjištění recentní krossekční studie s 62 nově diagnostikovanými pacienty neprokázala žádný rozdíl mezi hladinami CSF-NfL mezi pacienty bez kognitivního deficitu a kognitivně zasaženými (Virgilio et al., 2022). Další recentní studie s malým vzorkem nově diagnostikovaných pacientů ( $n = 35$ ) naopak našla korelace mezi koncentrací sNfL s celkovým počtem podprůměrných výsledků v baterii kognitivních testů i s celkovým neuropsychologickým výkonem (Cruz-Gomez et al., 2021). Výsledky z krossekčních studií využití NfL jako markeru kognitivního deficitu tak zatím zůstávají značně rozporuplné.

Výsledky z několika málo provedených longitudinálních studií jsou převážně negativní. Mezi hladinami sNfL a kognitivním výkonem po pěti letech byla zjištěna buď pouze slabá korelace (Jakimovski et al., 2019), či trend k asociaci mezi hladinami CSF-NfL a kognicí po téměř čtrnácti letech (Modvig et al., 2015), nebo nebyla zjištěna žádná asociace mezi hladinami sNfL a poklesem kognitivních funkcí v období devíti let (Chitnis et al., 2018). Klinická využitelnost sNfL a CSF-NfL v souvislosti s predikcí kognitivního deficitu tak zatím zůstává značně nejistá.

Pokud je nám známo, jiná studie longitudinálně zkoumající homogenní vzorek pacientů s RS od počátku onemocnění, která by využívala opakované kognitivní testování hodnotící více kognitivních domén, nebyla v době naší studie provedena. Včasná identifikace pacientů s vyšším rizikem kognitivního poklesu je přitom klinicky významná, jelikož by mohla pomoci identifikovat pacienty, kteří by mohli profitovat z intenzivnějšího kognitivního sledování nebo z časného zahájení vysoce účinné DMT léčby (Comi et al., 2017; Gudesblatt et al., 2018).

#### **1.4 Hodnocení kognitivních funkcí u roztroušené sklerózy**

K hodnocení neuropsychologických symptomů u pacientů s RS se používají objektivní neuropsychologické testy či sebehodnotící dotazníky. Jelikož v běžné klinické praxi nejsou kognitivní funkce u pacientů s RS často objektivně hodnoceny, byl vyvinut sebehodnotící nástroj, dotazník *Multiple Sclerosis Neuropsychological Questionnaire* (MSNQ), jehož cílem bylo krátké screeningové posouzení kognitivních obtíží samotným pacientem či blízkou osobou (Benedict et al., 2003). Z původní validační i z dalších následných studií však vyplývá, že tento nástroj při sebehodnocení samotným pacientem více koreluje se symptomy deprese a úzkosti než s výsledky z objektivního měření kognitivních funkcí (Benedict et al., 2003, 2004; O'Brien et al., 2007). Vyšší korelace s objektivním neuropsychologickým vyšetřením se dosahuje při hodnocení osobou blízkou (Benedict et al., 2003; O'Brien et al., 2007). Z důvodu vyšší korelace s depresivními a úzkostnými symptomy než s objektivním kognitivním deficitem se od použití dotazníku MSNQ ve formě sebehodnocení ustupuje a další podobný nástroj, pokud je nám známo, není specificky pro RS dostupný.

##### ***1.4.1 Objektivní kognitivní testy a testové baterie***

Nejvíce používanou metodou pro hodnocení kognitivních funkcí jsou objektivní neuropsychologické testy a testové baterie. Specificky pro RS bylo navrženo několik baterií kognitivních testů, ale některé nejsou v klinické praxi ani ve výzkumných studiích příliš využívány. Zde uvádíme popis tří baterií, které se v klinické praxi i ve vědeckých studiích používají nejčastěji. Jedná se o baterie obsahující testy pokrývající nejvíce zasažené kognitivní domény při RS.

##### **Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests (BRB-N)**

Jedna z prvních baterií, která byla specificky sestavená pro hodnocení kognitivních funkcí u RS, je *Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests* (BRB-N) (Rao, 1990). Tato

baterie se skládá z pěti testů, jedná se o dva paměťové testy [*Selective Reminding Test (SRT)*, *10/36 Spatial Recall Test (SPART)*], dva testy rychlosti zpracování informací [*Symbol Digit Modalities Test (SDMT)*, *Paced Auditory Serial Addition Test – 3 seconds (PASAT-3)*] a test verbální fluence. Jedná se o senzitivní baterii s dvěma alternativními verzemi pro možnost opakovaného použití. Tyto verze však v některých testech nedosáhly stejného stupně obtížnosti (Boringa et al., 2001).

V mezinárodním srovnání se jedná o méně používanou baterii, jelikož pro screening je baterie náročnější časově a pro komplexní hodnocení neposkytuje pokrytí všech nejvíce zasažených kognitivních domén (Benedict et al., 2002). Baterie BRB-N nebyla v češtině standardizována.

### **Minimal Assessment of Cognitive Function in Multiple Sclerosis (MACFIMS)**

*Minimal Assessment of Cognitive Function in Multiple Sclerosis (MACFIMS)* je mezinárodně doporučovanou baterií minimálního hodnocení kognitivních funkcí u RS (Benedict et al., 2002). Jedná se o baterii sedmi neuropsychologických testů, které pokrývají pět kognitivních domén narušených u RS. Jedná se o dva testy rychlosti zpracování informací a pracovní paměti, dva testy učení a paměti, jeden test exekutivních funkcí, jeden test vizuálně-prostorových funkcí a test verbální fluence (*Tabulka 2*). Tato baterie také obsahuje doporučení pro odhad premorbidních kognitivních schopností a pro hodnocení dalších faktorů, které mohou ovlivňovat kognitivní výkon (např. zrakové postižení, míra disability, depresivní symptomy, únava) (Benedict et al., 2002).

Z důvodu mezinárodního doporučení Konsorcia center pro roztroušenou sklerózu (Consortium of Multiple Sclerosis Centers <https://www.ms-care.org/>) (Benedict et al., 2002) je tato baterie široce užívána, jak ve vědeckých studiích, tak v klinické praxi. Pro použití v českých podmínkách je výhodné, že baterie zde již byla standardizována a validována (Dusankova et al., 2012).

Rychlost zpracování informací je v baterii MACFIMS hodnocena testem SDMT (A. Smith, 1982) a PASAT-3 (Gronwall, 1977) v Raově adaptaci (Rao, 1990).

**PASAT-3** hodnotí rychlost zpracování sluchových informací a pracovní paměť. Test spočívá v nahrávce řady číslic, které jsou prezentovány každé 3 sekundy. Úkolem pacienta je pokaždé sečíst dvě po sobě jdoucí číslice. Celkové skóre je hodnoceno jako počet správně sečtených výsledků (maximum 60 bodů). Stimuly úkolu jsou prezentovány na CD nahrávce pro zajištění stejné administrace (Fischer et al., 2001).

Test **SDMT** hodnotí rychlost zpracování informací, pracovní a okamžitou vizuální paměť (Benedict et al., 2012; A. Smith, 1982). Jedná se o test přiřazování čísel a symbolů dle daného klíče. Při použití u pacientů s RS se používá orální verze testu, kdy má testovaná osoba za úkol vyslovit co možná nejrychleji číslo, které je spojeno s prezentovaným symbolem. Skóre testu je vypočítáno jako počet správných odpovědí za 90 sekund (Benedict et al., 2012; A. Smith, 1982).

Paměť a schopnost učení je v baterii MACFIMS hodnocena za pomoci *Kalifornského testu verbálního učení – druhé vydání (CVLT-II)*, který hodnotí verbální učení a paměť (Delis et al., 2000) a *Krátkého testu zrakově-prostorové paměti – 1. revize (BVMT-R)* hodnotícího paměť zrakově-prostorovou (Benedict, 1997).

Test **CVLT-II** spočívá v učení se seznamu šestnácti slov (celkem pět pokusů), přičemž je sledována celková kapacita učení, výkon po interferenci, oddálené vybavení, rekognice a rekognice s nucenou volbou. Sledovanou proměnnou je také kategoriální vybavení (Delis et al., 2000).

Test **BVMT-R** je založen na učení se šesti symbolů, kdy je stimulus prezentován deset sekund a úkolem pacienta je pak symboly z paměti nakreslit. Celkově se jedná o tři učící pokusy. Sledováno je volné a oddálené vybavení, rekognice a rekognice s nucenou volbou (Benedict, 1997).

Pro hodnocení exekutivních funkcí je v baterii MACFIMS použit **Třídící test** z Delis-Kaplanové systému pro hodnocení exekutivních funkcí (**D-KEFS**) (Delis et al., 2001). Sledovanou škálou v testu je jak třídění volné, tak třídění s nápovědou, přičemž volné třídění lze použít i samostatně (Delis et al., 2001).

Dále je v baterii MACFIMS obsažen test hodnotící verbální produkci *Controlled Oral Word Association Test (COWAT)* (Benton, 1969). Jedná se o test fonemické verbální fluence, kdy má pacient vždy minutu na vyjmenování co nejvyššího počtu slov začínající na dané písmeno (celkem tři písmena). Skóre testu je vypočítáno jako celkový počet odpovědí.

Vizuospaciální schopnosti jsou hodnoceny **Testem orientace čar (JLO)** (Benton et al., 1994). Test **JLO** spočívá v určování velikosti úhlu mezi dvěma přímkami za pomoci vizuálních ukázek možného úhlu. Skóre testu je vypočítáno jako celkový počet správných odpovědí (Benton et al., 1994).



*Tabulka 2 Hodnocené kognitivní domény jednotlivými testy v baterii MACFIMS a BICAMS*

Kognitivní doména	Test	BICAMS
Rychlost zpracování informací + pracovní paměť	PASAT-3 SDMT	ano
Paměť + učení	CVLT-II	ano <sup>1</sup>
	BVMT-R	ano <sup>1</sup>
Exekutivní funkce	Třídící test z D-KEFS	
Vizuospaciální funkce	JLO	
Verbální produkce	COWAT	

Legenda: MACFIMS: Minimal Assessment of Cognitive Function in Multiple Sclerosis, BICAMS: Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis, PASAT-3: Paced Auditory Serial Addition Test – 3 seconds, SDMT: Symbol Digit Modalities Test, CVLT-II: Kalifornský test verbálního učení – druhé vydání, BVMT-R: Krátký test zrakově-prostorové paměti – 1. revize, JLO: Test orientace čar, DKEFS: Delis-Kaplanové systém pro hodnocení exekutivních funkcí, COWAT: test verbální fluence (Controlled Oral Word Association Test)

<sup>1</sup> pouze úvodní volné vybavení

### **Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS)**

Krátká mezinárodní baterie kognitivních testů u RS, *Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS)*, je založena na baterii MACFIMS a obsahuje pouze tři testy (Langdon et al., 2012). Jedná se o jeden test rychlosti zpracování informací/pracovní paměti – SDMT a dva testy paměti a učení – CVLT-II (Delis et al., 2000) a **BVMT-R** (Benedict, 1997). U CVLT-II i BVMT-R se v rámci baterie BICAMS administrují pouze úvodní pokusy učení, bez administrace oddáleného vybavení a rekognice (Benedict et al., 2012; Dusankova et al., 2012) (*Tabulka 3*).

Účelem pro sestavení této baterie bylo vytvoření rychlého (do 15 minut) a snadno administrovatelného nástroje, který bude zároveň dostatečně senzitivní pro identifikaci kognitivního oslabení u pacientů s RS (Langdon et al., 2012). Pro administraci baterie BICAMS stačí proškolený pracovník, psycholog je vyžadován až pro následné vyhodnocení a interpretaci výsledků (Langdon et al., 2012).

Baterie BICAMS je v současné době velmi používaným nástrojem hodnocení kognitivních funkcí u pacientů s RS jak v klinické praxi, tak i ve výzkumných a klinických studiích, k dispozici jsou i standardy pro validaci pro další jazykové mutace (Benedict et al., 2012). Baterie je v češtině standardizována a validována (Dusankova et al., 2012).

Výsledky z baterie BICAMS lze interpretovat pro každý test zvlášť, ale také se využívá souhrnné hodnocení, kdy je za podprůměrný výsledek považován v alespoň jednom

testu výkon nižší než 1,5 směrodatné odchylky od populačně vázaných norem (Langdon et al., 2012).

Z jednotlivých testů dosahuje v četných studiích nejvyšší senzitivitu pro záchyt podprůměrného výsledku test SDMT (Dusankova et al., 2012; Langdon et al., 2012; Uher, Vaneckova, Sormani, et al., 2017). Z tohoto důvodu se recentně začíná používat jako samostatný screeningový nástroj v klinické praxi a v klinických i vědeckých studiích.

### **Administrace na chytrých (smart) zařízeních**

Díky rozvoji moderních technologií a telemedicíny se při hodnocení kognitivních funkcí recentně začínají využívat také programy administrující kognitivní testy za pomoci počítače či chytrých (smart) zařízení. U RS se nejčastěji jedná o testy rychlosti zpracování informací založené na úloze nahrazování symbolů a číslic, principu, který je u RS dobře zakotvený ve formě testu SDMT (Midaglia et al., 2019; Rao et al., 2017).

Výsledky studií zatím přinášejí data o snadné aplikovatelnosti těchto programů v praxi a vysokých korelací s výsledky tradičních kognitivních testů (Midaglia et al., 2019; Rao et al., 2017). Výhodou těchto nástrojů je snadná administrace, možnost sebetestování samotným pacientem a potenciál pro budoucí snadnou integraci do jiných digitalizovaných systémů, např. zdravotnické dokumentace (Rao et al., 2017). Pro využitelnost těchto nástrojů v běžné klinické praxi je vždy zapotřebí lokální standardizace, validace a normalizace dat na populaci, pro kterou je daný program určen.

#### ***1.4.2 Doporučení pro hodnocení kognitivních funkcí***

Projevy kognitivního deficitu u pacientů s RS mohou být často mírné a z tohoto důvodu zůstávala porucha kognitivních funkcí v minulosti často nediodagnostikována. Díky novým poznatkům a rostoucímu zájmu o sledování neuropsychologických příznaků se recentně zájem o diagnostiku kognitivních funkcí, jejich průběžný monitoring a následná opatření stále zvyšuje. K dispozici je tak od roku 2018 mezinárodní doporučení pro kognitivní screening a následný monitoring u pacientů s RS, který iniciovala *National Multiple Sclerosis Society* (<https://www.nationalmssociety.org/>) (Kalb et al., 2018). Pro dospělé pacienty s RS je jako minimum doporučováno každoroční hodnocení rychlosti zpracování informací testem SDMT či obdobným screeningovým nástrojem, stejně jako každoroční hodnocení depresivních symptomů. Pokud je indikováno, mělo by se ke screeningovému hodnocení přistoupit i častěji (*Tabulka 3*).

Při vyšetření kognitivních funkcí je dále doporučováno zvážit kromě běžně zvažovaných proměnných (vzdělání, věk apod.) také odhadovanou kognitivní rezervu pacienta, premorbidní psychickou výkonnost a další faktory, které mohou mít vliv na kognitivní výkon, jak ze strany disability pacienta z důvodu RS, tak případných dalších neuropsychologických a neuropsychiatrických symptomů (Benedict et al., 2002).

Díky časnému a pravidelnému monitoringu kognitivních funkcí tak můžeme pomoci zlepšit rozpoznání aktivity onemocnění specificky spojené s kognitivním deficitem, který významně ovlivňuje kvalitu života pacienta a je jednou z nejčastějších příčin předčasného omezení práce schopnosti z důvodu RS. Neuropsychologický monitoring tak může vést k časně kognitivní rehabilitaci, psychologickému poradenství či hledání optimálních kompenzačních strategií.

*Tabulka 3 Doporučení pro hodnocení kognitivních funkcí u dospělých s RS  
(upraveno podle Kalb et al., 2018)*

---

**SDMT\* + BDI \* (symptomy deprese) jako minimum**

---

- Začátek onemocnění
  - 1x ročně retestování
  - Subjektivní stížnosti na kognitivní funkce, pracovní výkonnost apod.
  - Referované stížnosti blízké osoby
- 

**Komplexní vyšetření**

---

- Pozitivní screening
  - Signifikantní pokles mezi jednotlivými screeningovými vyšetřeními
  - Subjektivní stížnosti na kognitivní funkce, pracovní výkonnost apod.
  - Žádosti o invalidní důchod z důvodu kognice
  - Pro zhodnocení možností kognitivního tréninku a kompenzačních opatření
- 

\* nebo obdobné standardizované nástroje

SDMT: Symbol Digit Modalities Test, BDI-II: Beckova sebeuposuzovací škála depresivity pro dospělé

## **2. Cíle a hypotézy**

Cíle práce a hypotézy jsou rozděleny do tří oblastí zkoumajících neuropsychologické markery v souvislosti s dalšími projevy či důsledky RS:

Studie I – Řečové markery

Studie II – Lehké řetězce neurofilament v séru

Studie III – Práceschopnost

**Cíle studie I: Určit vztah mezi řečovými charakteristikami a rychlostí zpracování informací u pacientů s RS. Zjistit, zda objektivní analýza řeči může odhalit abnormální výkonnost v oblasti rychlosti zpracování informací u pacientů s RS.**

Hypotézy studie I:

1. Rychlost artikulace pacientů s RS koreluje s rychlostí zpracování informací.
2. Objektivní kvantitativní analýza řeči dokáže identifikovat pacienty s abnormálním kognitivním výkonem.

**Cíle studie II: Určit korelaci mezi koncentrací sNfL u nově diagnostikovaných pacientů s RS a rozvojem kognitivního poklesu během dlouhodobého sledování. Určit prediktivní hodnotu hladin sNfL u nově diagnostikovaných pacientů s RS pro rozvoj kognitivního poklesu během dlouhodobého sledování.**

Hypotézy studie II:

1. Časné hladiny sNfL negativně korelují s kognitivním výkonem pacientů na počátku onemocnění a v průběhu dlouhodobého sledování
2. Časné hladiny sNfL jsou prediktorem kognitivního poklesu během devíti let od počátku onemocnění.

**Cíl studie III: Určit, zda hodnocení kognice a dalších klinických markerů pomůže zpřesnit identifikaci pacientů s nejvyšším rizikem nezaměstnanosti oproti klinicky rozšířenému hodnocení pouze pomocí škály EDSS. Dalším cílem bylo identifikovat klinické a MR markery omezení práceschopnosti.**

Hypotézy studie III:

1. Nižší výsledek v kognitivní doméně rychlosti zpracování informací je u pacientů spojen s vyšší mírou nezaměstnanosti.
2. Identifikace nezaměstnaných pacientů se zpřesní, pokud se ke klinicky běžnému hodnocení EDSS přidají další klinické markery včetně hodnocení kognitivního výkonu měřeného testem rychlosti zpracování informací.
3. Časná kvantitativní MR mozku spolu s klinickými markery a jejich změnami během prvního roku po zahájení DMT identifikují pacienty s nejvyšším rizikem předčasného omezení průčeschnosti.

### **3. Metodika**

Všechny uvedené studie byly schváleny Etickou komisí Všeobecné fakultní nemocnice v Praze. Od každého účastníka byl získán písemný informovaný souhlas.

#### **3.1 Studie I – Řečové markery**

##### ***3.1.1 Výzkumný soubor***

Náběr pacientů do řečové studie probíhal mezi lety 2016–2017. Studie se účastnilo celkem 141 pacientů s RS dle McDonaldových kritérií 2010 (Polman et al., 2011), z čehož 122 pacientů (3 CIS, 96 RR RS, 15 SP RS a 8 PP RS) absolvovalo kompletní řečové a kognitivní vyšetření. Řečové vyšetření absolvovala také kontrolní skupina 60 osob odpovídajícího věku a pohlaví bez neurologických nebo komunikačních poruch v anamnéze.

Všichni pacienti podstoupili klinické vyšetření dle škály EDSS a MSFC, řečové a neuropsychologické vyšetření. Průměrná doba mezi jednotlivými vyšetřeními byla  $6 \pm 13$  dnů (průměr  $\pm$  standardní odchylka). Všichni pacienti byli bez relapsu po dobu alespoň 30 dnů před testováním.

Dysartrie u vzorku pacientů byla převážně mírná a sestávala většinou z kombinace spastické a ataxické složky. Dle subjektivního hodnocení klinického logopeda byla mírná dysartrie přítomna u 27 pacientů a středně těžká dysartrie u 4 pacientů. Jednalo se o 27 případů spasticko-ataxické, 3 spastické a 1 ataxickou dysartrii. Dysartrie se nejčastěji projevovala nepravidelným načasováním, pomalou frekvencí, nepřesnou artikulací, napjatým hlasem a nepřírozeným přízvukem řeči.

##### ***3.1.2 Akustická analýza artikulační rychlosti***

Účastníci absolvovali tři řečové úlohy během jednoho sezení s klinickým logopedem. Jednalo se o: 1) úlohu orální diadochokineze (rychlé opakování trojice slabik /pa/-/ta/-/ka/), 2) přečtení krátkého standardizovaného textu o 80 slovech, 3) volný projev v délce 90 sekund na zadané téma (např. volný čas). Na základě těchto tří úloh bylo provedeno kvantitativní akustické hodnocení diadochokinetických a artikulačních frekvenčních charakteristik řeči. Detailní popis jednotlivých řečových dimenzí je popsán v příloženém článku (Rusz et al., 2018).

Diadochokinetická rychlost (DDK rychlost) byla vypočtena jako počet vyslovených slabik za sekundu (Novotný et al., 2014), rychlost artikulace čtení a rychlost artikulace monologu byla vypočtena jako počet slov za sekundu po odstranění period ticha přesahujících 60 ms (Rusz et al., 2016). Kratší úlohy (orální diadochokineze a čtení textu)

byly opakovány dvakrát a jejich retest-retest reliabilita byla hodnocena jako vysoká (DDK úloha:  $r = 0,85, p < 0,001$ ; čtení textu:  $r = 0,93, p < 0,001$ ) a pro analýzu byl použit průměr obou pokusů.

### ***3.1.3 Neuropsychologické vyšetření***

Pacienti absolvovali dva testy rychlosti zpracování informací. Jednalo se o test PASAT-3 (Gronwall, 1977; Rao, 1990) a SDMT (Benedict et al., 2012; A. Smith, 1982). Pro hodnocení symptomů deprese byl použit dotazník Beck Depression Inventory (BDI) (Beck et al., 1996).

Testy byly administrovány vyškolenou a licencovanou zdravotní sestrou. Zhoršení u jednoho testu bylo hodnoceno na úrovni 1,5 směrodatné odchylky pod průměrem dle věkově a vzdělanostně vázaných norem (Dusankova et al., 2012).

### ***3.1.4 Statistická analýza***

Všechny statistické analýzy byly provedeny pomocí softwaru IBM SPSS Statistics (IBM Corp. Armonk, NY).

Vztah mezi kognitivními a řečovými charakteristikami byl hodnocen Spearmanovou korelací a lineární regresní analýzou zohledňující věk, pohlaví a typ léčby. Léčba byla rozdělena do tří kategorií: 1) bez terapie modifikující onemocnění (DMT), 2) DMT první linie, 3) DMT druhé linie.

Prediktivní přesnost artikulačních charakteristik řeči pro detekci podprůměrné rychlosti zpracování informací (měřeno testem PASAT-3 a SDMT) byla hodnocena sestavením ROC křivky a výpočtu plochy pod ní (AUC) včetně 95% intervalu spolehlivosti (CI). Senzitivita, specifita, pozitivní prediktivní hodnota (PPV) a negativní prediktivní hodnota (NPV) byly odhadnuty pro různé cut-off hodnoty artikulačních charakteristik řeči (rychlost artikulace při čtení a rychlost DDK).

## **3.2 Studie II – Lehké řetězce neurofilament v séru**

### ***3.2.1 Výzkumný soubor***

Studie SET (Study of Early Interferon beta-1a Treatment) byla observační, investigátorem iniciovaná, multicentrická klinická studie v České republice, do které byli zařazeni pacienti mezi lety 2005–2009 (Kalincik, Vaneckova, et al., 2012; Uher et al., 2014). Kritéria pro zařazení zahrnovala: věk mezi 18 a 55 lety, zařazení do 4 měsíců od první demyelinizační příhody, skóre EDSS na začátku studie 3,5 nebo méně, alespoň dvě T2-hyperintenzivní léze na diagnostických MR snímcích (před léčbou kortikosteroidy) a alespoň 2 oligoklonální

pruhy (OCB) v mozkomíšním moku. Pacientům byl původně diagnostikován klinicky izolovaný syndrom (CIS) dle McDonaldových kritérií 2005 (Polman et al., 2005), později byla diagnóza pacientů překlasifikována na RR MS na základě McDonaldových kritérií 2017 (Thompson et al., 2018). Screeningová kontrola se uskutečnila časně po počátku onemocnění ještě před léčbou kortikosteroidy (všichni pacienti byli léčeni 3–5 g methylprednisolonu). MR mozku k začátku studie byla provedena alespoň 30 dní po léčbě steroidy a před zahájením DMT terapie (intramuskulárně IFN $\beta$ -1a jednou týdně – 30 mg; Biogen-Idec, Cambridge, MA, USA) (Kalincik, Vaneckova, et al., 2012; Uher et al., 2015; Zivadinov et al., 2013). Klinické návštěvy probíhaly od zahájení DMT terapie každé 3 měsíce po dobu 24 měsíců, dále následovalo dlouhodobé sledování v běžné klinické praxi. Klinická hodnocení byla prováděna pomocí EDSS.

Z celkového počtu 220 pacientů zařazených do studie SET probíhala analýza na skupině 58 pacientů, kteří absolvovali kognitivní vyšetření ve všech požadovaných časových bodech [začátek studie (M0), měsíc po zahájení DMT (M1), 9 let od zahájení DMT] a měli k dispozici analýzu hladin sNfL po 1 roce od zahájení DMT (M12).

### **3.2.2 Měření hladin lehkých řetězců neurofilament**

Vzorky NfL v séru a likvoru byly odebrány při screeningu a skladovány při  $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Postupy odběru vzorků byly provedeny podle standardního protokolu (Teunissen et al., 2009). Koncentrace NfL v likvoru byla měřena metodou ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) za pomoci NF-light ELISA kitu (UmanDiagnostics AB, Umea, Švédsko) ve Všeobecné fakultní nemocnici v Praze. Kity poskytovaly detekční rozsah 100–10 000 pg/ml s detekčním limitem 32 pg/ml. Postup byl proveden podle pokynů výrobce. Všechna měření byla provedena analyzátozem Tecan Sunrise ELISA se softwarem Magellan (Tecan Group Ltd., Švýcarsko). Kalibrační křivky byly vytvořeny v softwaru Magellan, čtyřparametrová Marquardtova transformace byla provedena dle pokynů výrobce. Vzorky byly analyzovány duplicitně. Variační koeficient inter/intra-assay nepřesáhl 10 %. Všechny screeningové vzorky mozkomíšního moku byly analyzovány akreditovanou laboratoří.

Koncentrace sNfL byla měřena platformou Simoa (Quanterix) v univerzitní nemocnici v Basileji (University Hospital Basel), jak bylo popsáno dříve (Barro et al., 2018; Disanto et al., 2016; Kuhle, Barro, Andreasson, et al., 2016). Vzorky byly analyzovány duplicitně. Variační koeficient inter/intra-assay pro 3 vzorky nepřesáhl 10 % (př. 7,8 %, 8,8 % a 5,5 % pro 7,0, 18,8 a 81,3 pg/ml), průměrná hodnota intra-assay variačního koeficientu



byla 6,4 %. Analýza koncentrace sNfL byla provedena ze vzorků získaných při screeningu, v M12 a v 24 měsících (M24) od zahájení DMT terapie.

Měření sNfL a CSF-NfL byla provedena na kódovaných vzorcích. Žádný z laboratorních pracovníků neměl přístup ke klinickým údajům a zůstal zaslepený ohledně léčby a diagnózy.

Pacienti byli rozděleni do dvou skupin na základě jejich hladin sNfL při screeningu a také po roce od zahájení DMT na základě věkově vázané patologické hladiny koncentrace, která byla definována pomocí 90. percentilu (Disanto et al., 2016).

### ***3.2.3 Neuropsychologické vyšetření***

Pacienti absolvovali baterii testů BICAMS a test PASAT-3 v Raově adaptaci (Gronwall, 1977; Rao, 1990). Pro hodnocení symptomů deprese byl použit dotazník BDI (Beck et al., 1996). Neuropsychologické vyšetření proběhlo během klinické kontroly v M0, dále pak po 1 (průměr [ $\mu$ ] = 1,01; 95% CI 0,99–1,02), 2 ( $\mu$  = 2,00; 95% CI 1,99–2,01) a 9 ( $\mu$  = 8,87; 95% CI 8,72–9,02) letech. Všichni pacienti byli bez relapsu alespoň 30 dní před testováním. Ve statistických modelech byly použity hrubé skóry kognitivních testů. Sledovanou proměnnou bylo zhoršení kognitivní výkonnosti během 9 let, které bylo definováno jako přítomnost poklesu (kategoriální proměnná) hrubého skóre mezi počátkem onemocnění a následnými retesty neuropsychologického vyšetření.

### ***3.2.4 MR vyšetření***

MR byla provedena ve standardizovaném protokolu na stejném 1,5-T skeneru na Neurologické klinice 1. LF UK a VFN v Praze (Gyrosan; Philips Medical Systems, Best, Nizozemsko). Protokol se skládal ze sekvence FLAIR a T1-WI/FFE 3D, a v M0 také o sekvenci T1-SE před a pět minut po aplikaci kontrastní látky 0,1 mmol/kg gadopentetate dimeglumine. Semi-automatická obrazová analýza objemu lézí T2 (T2LV) a BPF byla provedena pomocí softwaru ScanView, jak bylo popsáno dříve (Uher et al., 2017).

### ***3.2.5 Statistická analýza***

Všechny statistické analýzy byly provedeny pomocí softwaru IBM SPSS Statistics (IBM Corp. Armonk, NY).

Demografické, klinické, neuropsychologické a biochemické charakteristiky pacientů byly porovnány pomocí Mann–Whitney rank-sum testu a chí-kvadrát testu. Asociace mezi hladinami sNfL v jednotlivých časových bodech a kognitivním měřením byly hodnoceny

pomocí Spearmanova korelačního testu. Pacienti byli rozděleni do dvou skupin na základě hodnoty věkově podmíněného 90. percentilu koncentrace sNfL (Disanto et al., 2016) při screeningu a také po roce od zahájení DMT. Další analýza byla provedena u souboru rozděleného do dvou skupin na základě přítomnosti kognitivního poklesu v průběhu doby studie. Pokles kognitivních funkcí byl definován jako kategoriální proměnná v závislosti na přítomnosti či nepřítomnosti poklesu hrubého skóre jednotlivých neuropsychologických testů mezi M0 a následnými retesty.

Logistická regresní analýza byla použita k testování vztahů mezi kognitivním poklesem a patologickými hladinami NfL definovanými pomocí 90. percentilu. Logistická regrese byla použita také ke zkoumání vztahu mezi časnými MR měřeními a kognitivními výsledky po devíti letech sledování. Všechny regresní modely byly upraveny na věk, pohlaví, kognitivní výkon v M0 (nebo v M12 – dle konkrétní analýzy) a užívanou léčbu během následného sledování. Léčba byla rozdělená do dvou kategorií: 1) DMT s nízkou účinností (glatiramer-acetát, dimethylfumarát, interferony a teriflunomid), 2) DMT s vysokou nebo středně vysokou účinností (fingolimod, natalizumab a rituximab). Vzhledem k multikolinearitě mezi věkem a trváním onemocnění byly modely upraveny pouze pro věk. Ke kontrole poměrného množství falešně pozitivních výsledků byla použita Benjamini-Hochberg (BH) korekce (hladina testu  $\alpha = 0,05$ ). P-hodnoty jsou uváděny nekorigované a vztahy, které po BH korekci ztratily signifikanci nebo dosáhly  $p < 0,1$ , jsou popsány jako „trendy“.

### 3.3 Studie III – Práceschopnost

#### 3.3.1 Výzkumný soubor

**Krossekční analýza** byla provedena na souboru pacientů ze studie Grant Quantitative (GQ). Původní GQ studie (Uher, Vaneckova, Sobisek, et al., 2017) zahrnovala 1253 pacientů s RR RS na základě McDonaldových kritérií 2017 (Thompson et al., 2018) a pacienty s progresivní RS. Jednalo se o tříletou prospektivní observační studii, nábor probíhal v letech 2012–2013. Kritéria pro zařazení do studie byla následující: první demyelinizační příhoda naznačující RS nebo klinicky definitivně potvrzená RS pomocí MR a vyšetření mozkomíšního moku, český rodilý mluvčí starší 18 let a účast na MR mozku s volumetrickým měřením. Pacienti absolvovali v rámci standardního monitorování klinické vyšetření (včetně EDSS) každé tři měsíce, jedenkrát ročně klinické hodnocení baterií BICAMS a MSFC, a MR jednou ročně (Uher et al., 2017).

Z původního souboru 1253 pacientů byla do krossekční studie průceschopnosti použita data od 1226 pacientů, u kterých byla k dispozici kompletní data ohledně zaměstnání.

**Pro longitudinální analýzu** byl použit klinický soubor Avonex-Steroidy-Azathioprine (ASA). Studie ASA byla zpočátku dvouletá, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná klinická studie se 181 pacienty s časnou RR RS léčenými intramuskulárním interferonem beta-1a samostatně či v kombinaci s nízkou dávkou azathioprinu/azathioprinu a prednisonu (Havrdova et al., 2009). Nábor pacientů probíhal od roku 1999 a kritéria zařazení do studie byla následující: věk 18–55 let, klinicky definitivní RS potvrzená MR a vyšetřením mozkomíšního moku ( $\geq 2$  OCB), RR průběh s aktivním onemocněním ( $\geq 2$  relapsy v posledních 12 měsících nebo  $\geq 3$  relapsy za posledních 24 měsíců) a skóre EDSS  $\leq 3,5$  (Havrdova et al., 2009; Kalincik, Horakova, et al., 2012; Uher, Vaneckova, Sobisek, et al., 2017). Počátek studie byl definován jako čas zahájení léčby interferonem beta-1a. Na konci dvouleté studie následovalo tříleté prodloužení: dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie, kde pacienti přešli na jinou léčbu či jim byla přidána další léčba k interferonu beta-1a (Havrdova et al., 2009; Kalincik, Horakova, et al., 2012). Dále následovala observační studie v rámci standardního monitorování s klinickým vyšetřením (včetně EDSS) každé 3 měsíce a MR jednou ročně (Uher, Vaneckova, Sormani, et al., 2017).

Ze 181 pacientů zařazených do původní studie ASA byla v této longitudinální studii použita data od 145 pacientů s kompletními dvanáctiletými klinickými, demografickými (včetně zaměstnanosti) a MR daty. Analýza pak byla provedena na dvou skupinách pacientů v závislosti na jejich průceschopnosti v průběhu studie: 1) pacienti pracující na plný či částečný úvazek bez omezení z důvodu RS v průběhu celé doby sledování ( $n = 60$ ), nebo 2) pacienti pracující na plný či částečný úvazek bez omezení z důvodu RS na počátku studie s nabytím omezení pracovního úvazku z důvodu RS v průběhu studie ( $n = 38$ ).

### ***3.3.2 Neuropsychologické vyšetření***

V rámci krossekční studie pacienti absolvovali baterii testů BICAMS a test PASAT-3 v Raově adaptaci (Gronwall, 1977; Rao, 1990). Pro hodnocení symptomů deprese byl použit BDI (Beck et al., 1996).

### ***3.3.3 Další klinická vyšetření***

V rámci krossekční studie pacienti absolvovali také další klinické testy z baterie MSFC (Fischer et al., 2001). Jednalo se o test chůze [Timed 25-Foot Walk (25FWT)] a test funkce ruky [Nine-Hole Peg Test (9HPT)] (Fischer et al., 2001). Dále pacienti absolvovali test zrakové ostrosti (2,5% Sloan) (Balcer et al., 2003).

### ***3.3.4 MR vyšetření***

Všechna vyšetření MR byla provedena na stejném skeneru (1,5T Gyroscan; Philips Medical Systems, Best, Nizozemsko) na Radiodiagnostickém oddělení VFN v Praze ve stejném protokolu, který se skládal ze dvou sekvencí: FLAIR a T1-WI/TFE 3D. Řezy měly následující parametry: sekvence FLAIR: TE = 140 ms, TR = 11000 ms, TI = 2600 ms, velikost matice 256x181, FA 90°, THK 1,5/0 mm (bez mezer), FOV = 256 mm; T1-WI/TFE 3D: TE/TR: 5/25 ms, FA = 30°, velikost matice 256x256, THK 1,0/0 mm, FOV = 256 mm. Poloautomatické volumetrické hodnocení bylo provedeno na Klinice radiodiagnostiky 1. LF UK a VFN v Praze.

Pro měření objemu T1 a T2 lézí, corpus callosum (CC) a BPF byl použit software ScanView, jak bylo popsáno dříve (Uher et al., 2017). Objemy talamu byly měřeny na 3D T1-WI/TFE a segmentovány pomocí programu FreeSurfer (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>). Objem šedé hmoty byl měřen pomocí softwaru SIENAX ([www.fmrib.ox.ac.uk/analysis/research/siena/](http://www.fmrib.ox.ac.uk/analysis/research/siena/)). Absolutní globální a regionální objemy mozku byly normalizovány na intrakraniální objem.

### ***3.3.5 Hodnocení stavu zaměstnanosti***

V souladu s The Work Foundation a European Multiple Sclerosis Platform považujeme práceschopnost za klinický outcome (Dudley & Steadman, 2016; Taskila et al., 2013).

**V rámci krossekční studie** bylo hodnoceno, zda pacienti pracují na plný úvazek (40 hodin/týden), na částečný úvazek (< 40 hodin/týden), či zda jsou nezaměstnaní a zda pobírají některý ze stupňů invalidního důchodu. Do následné analýzy byli vybráni pacienti pracující na plný úvazek a pacienti nezaměstnaní z důvodu RS. Z analýzy byli vyloučeni pacienti pracující na částečný úvazek.

V rámci **longitudinální analýzy** byla práceschopnost a počet odpracovaných hodin sledována během pravidelných (každé 3 měsíce) klinických vyšetření po dobu 12 let. Pacienti hodnotili svůj stav zaměstnání v jedné z následujících osmi kategorií:

1. Pracující na plný úvazek
2. Pracující na částečný úvazek z důvodu RS
3. Pracující na částečný úvazek z důvodu jiného onemocnění
4. Pracující na částečný úvazek z jiného důvodu (např. pečující osoba nebo nedostupnost práce na plný úvazek)
5. Nezaměstnaní z důvodu RS
6. Nezaměstnaní z důvodu jiného onemocnění
7. Nezaměstnaní z jiného důvodu (např. pečující osoba)
8. Studenti

Pro účely naší analýzy byly tyto kategorie rozděleny do čtyř skupin v závislosti na omezení zaměstnání z důvodu RS:

- I. Žádné omezení zaměstnání z důvodu RS** (*kategorie: 1. Pracující na plný úvazek; 4. Pracující na částečný úvazek z jiného důvodu – např. pečující osoba; 8. Student*)
- II. Omezení zaměstnání z důvodu RS** (*kategorie: 2. Pracující na částečný úvazek z důvodu RS; 5. Nezaměstnaný z důvodu RS*)
- III. Omezení zaměstnání z jiného důvodu** (*kategorie: 7. Nezaměstnaný z jiného důvodu – např. pečující osoba*)
- IV. Omezení zaměstnání z důvodu komorbidního onemocnění** (*kategorie: 3. Práce na částečný úvazek z důvodu jiného onemocnění; 6. Nezaměstnaný z důvodu jiného onemocnění*)

Sledovanou závislou proměnnou této studie bylo zhoršení stavu zaměstnání v průběhu 12 let sledování, které bylo definováno jako přechod z I. skupiny – žádné omezení zaměstnání z důvodu RS do II. skupiny – omezení zaměstnání z důvodu RS. Z další analýzy bylo vyloučeno 47 pacientů ze skupiny III. a IV.

Jak uvádí několik souhrnných review zabývajících se práceschopností u pacientů s RS, mezi nejčastější důvody omezení zaměstnání patří kromě obtíže s mobilitou (Schiavolin et al., 2013) také kognitivní vlivy (Clemens & Langdon, 2018; Schiavolin et al., 2013) a symptomy únavy (Clemens & Langdon, 2018). Hodnocení poruch kognice a symptomů únavy však nebývá součástí běžné klinické praxe vyšetření pacientů a jejich vliv na omezení zaměstnání může zůstat při běžné klinické kontrole skrytý. Pro ověření a

zpřesnění údajů ohledně práceschopnosti tak byl s každým pacientem ze sledované kohorty proveden retrospektivní polostrukturovaný rozhovor vedený psychologem, který měl za cíl identifikovat i tyto důvody omezení práceschopnosti.

### **3.3.6 Statistická analýza**

Všechny analýzy dat byly provedeny pomocí statistického systému R (<http://www.R-project.org>) (Ho et al., 2011). Pro korekci statistické chyby typu I byl použit postup Benjamini-Hochberg s  $p < 0,05$ .

**V krossekční analýze** byl soubor rozdělen do dvou skupin s přibližně stejným rozložením věku, pohlaví a vzdělání (+ skóre EDSS ve validační analýze) poloautomatickým postupem pomocí knihovny MatchIt (verze 2.4-21) (Ho et al., 2011) metodou párování založeného na vyvažování. K porovnání takto párovaných skupin byl u jednotlivých proměnných použit t-test, neparametrický Mannův-Whitney U-test a Pearson chí-kvadrát test. Velikost účinku byla kvantifikována pomocí Cohena  $d$  či Cramerova koeficientu  $V$ . K identifikaci nejlepších nezávislých markerů zaměstnanosti byla použita logistická regresní analýza. Vhodnost modelů byla porovnána pomocí Nagelkerke  $R^2$  ( $R^2$ ) a Akaikeho informačního kritéria (AIC). Odhadli jsme také poměr šancí (OR) a 95% CI.

**V longitudinální analýze** byly asociace mezi prediktory v M0 či v M12 a zhoršením práceschopnosti během 12 let sledování hodnoceny pomocí Coxova modelu proporcionálních rizik. Nejprve byly použity univariátní neadjustované Coxovy modely proporcionálních rizik k posouzení vztahu mezi časnými klinickými a MR prediktory a zhoršením stavu zaměstnanosti během 12 let sledování. Poté byly provedeny multivariační Coxovy modely k identifikaci nejlepší kombinace jednotlivých prediktorů zhoršení práceschopnosti v průběhu 12 let sledování. Tyto modely byly následně upraveny podle klinických a demografických proměnných. Jednalo se o pohlaví, věk, dosažené vzdělání a stav disability hodnocený pomocí EDSS. Odhadli jsme poměr rizik (HR) a 95% CI. Vhodnost modelů byla porovnána pomocí  $R^2$ . Doba od počátku do vzniku události (omezení pracovní činnosti v důsledku RS) byla odhadnuta pro všechny pacienty i pro každé pohlaví zvlášť pomocí Kaplan-Meier odhadů funkcí přežití. Pro porovnání funkcí přežití mužů a žen byl proveden log-rank test.

## 4. Výsledky

### 4.1 Studie I – Řečové markery

#### 4.1.1 Charakteristiky vzorku

Demografické, klinické, neuropsychologické a artikulační charakteristiky souboru (n = 122) jsou uvedeny v *Tabulce 1a*. Podprůměrné skóre (< 1,5 SD) bylo zjištěno u 54 (44 %) pacientů v SDMT a u 32 (26 %) pacientů v PASAT-3. V obou testech mělo podprůměrný výsledek 22 (18 %) pacientů.

*Tabulka 1a Demografické, klinické, neuropsychologické a artikulační charakteristiky souboru.*

Charakteristika	Celkem (n = 122)
Pohlaví, ženy (%)	91 (74,59 %)
Věk (roky)	43,77 ± 10,83
Vzdělání (roky)‡	14,00 (5,00)
Délka trvání onemocnění (roky)	14,48 ± 7,59
EDSS‡	4,00 (2,00)
Neuropsychologické markery	
SDMT	52,59 ± 13,15
PASAT-3	44,56 ± 16,14
SDMT, podprůměrný výsledek (%)*	54 (44,26 %)
PASAT-3, podprůměrný výsledek (%)*	32 (26,22 %)
Rychlost zpracování informací, podprůměrný výsledek (%)**	22 (18,03 %)
BDI-II	8,43 ± 8,14
Řečové markery	
DDK rychlost (slabiky/s)	6,59 ± 0,76
Artikulační rychlost čtení (slova/s)	3,04 ± 0,47
Artikulační rychlost monologu (slova/s)	2,60 ± 0,43

Legenda: Pokud není uvedeno jinak: průměr ± směrodatná odchylka, ‡ medián (mezikvartilové rozpětí). EDSS: Expanded Disability Status Scale, SDMT: Symbol Digit Modalities Test, PASAT-3: Paced Auditory Serial Addition Test – 3 seconds, BDI: Beckova sebeuposuzovací škála depresivity II, DDK rychlost: diadochokinetická rychlost.

\* 1,5 směrodatné odchylky pod průměrem dle věkově a vzdělanostně vázaných norem.

\*\* 1,5 směrodatné odchylky pod průměrem dle věkově a vzdělanostně vázaných norem v SDMT i v PASAT-3.

V řečových charakteristikách byla průměrná rychlost DDK  $6,59 \pm 0,76$  slabik/s, průměrná rychlost čtení byla  $3,04 \pm 0,47$  slova/s a průměrná rychlost monologu byla  $2,60 \pm 0,43$  slova/s. Ve srovnání se zdravými kontrolami párovanými na pohlaví a věk byla rychlost DDK i artikulační rychlost čtení u pacientů pomalejší, zatímco u rychlosti monologu nebyl statistický rozdíl. Demografické a artikulační charakteristiky pacientů a zdravých kontrol jsou porovnány v *Tabulce 2a*.

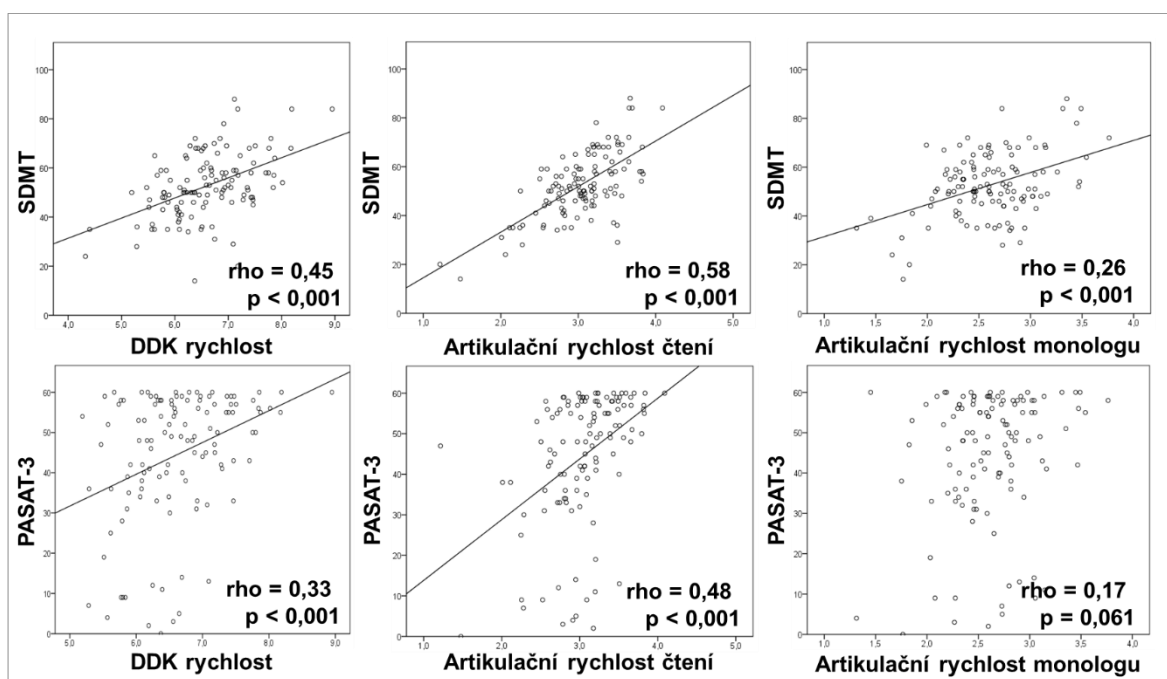
**Tabulka 2a** Srovnání řečových charakteristik pacientů s RS a zdravých kontrol.

Charakteristika	RS (n = 122)	HC (n = 60)	p
DDK rychlost (slabiky/s)	6,59 ± 0,76	6,87 ± 0,66	0,015
Artikulační rychlost čtení (slova/s)	3,04 ± 0,47	3,36 ± 0,37	< 0,001
Artikulační rychlost monologu (slova/s)	2,60 ± 0,43	2,72 ± 0,47	0,287

Legenda: Pokud není uvedeno jinak: průměr ± směrodatná odchylka. Rozdíly mezi skupinami byly testovány za pomoci Mann–Whitney testu. HC: zdravé kontroly, DDK rychlost: diachokinetická rychlost. Skupinu HC tvořilo 60 osob párovaných na pohlaví a věk (45 žen; 75 %), průměrného věku 44 ± 11 let, bez anamnézy neurologických nebo komunikačních poruch.

#### 4.1.2 Asociace mezi řečovými a neuropsychologickými charakteristikami

U rychlosti čtení jsme pozorovali silný vztah se SDMT ( $\rho = 0,58$ ,  $p < 0,001$ ) a PASAT-3 ( $\rho = 0,48$ ,  $p < 0,001$ ) (Obrázek 1a). Pomalejší DDK rychlost byla spojena s nižším skóre SDMT ( $\rho = 0,45$ ,  $p < 0,001$ ) a PASAT-3 ( $\rho = 0,33$ ,  $p < 0,001$ ). Mezi rychlostí monologu a SDMT byla pozorována slabší asociace ( $\rho = 0,26$ ,  $p < 0,001$ ). Oproti tomu nebyl pozorován žádný vztah mezi rychlostí monologu a testem PASAT-3 ( $\rho = 0,17$ ;  $p = 0,061$ ).



**Obrázek 1a** Asociace mezi řečovými charakteristikami a rychlostí zpracování informací (upraveno podle Friedova et al., 2019).

Popis: SDMT: Symbol Digit Modalities Test, PASAT-3: Paced Auditory Serial Addition Test – 3 seconds, DDK rychlost: diachokinetická rychlost. Prezentovány jsou Spearmanovy korelační koeficienty ( $\rho$ ) a  $p$ -hodnoty. Křivka je regresní sklon představující nejlépe odpovídající průběh přímky metodou nejmenších čtverců.

Ze všech sledovaných artikulačních charakteristik vysvětlila rychlost čtení nejvyšší procento rozptylu SDMT (44 %,  $R^2 = 0,44$ ; Tabulka 3a). V modelu upraveném na pohlaví,



věk a typ DMT pak model vysvětlil 51 % ( $R^2 = 0,51$ ) variability v SDMT. Nárůst rychlosti čtení o jedno slovo za sekundu byl spojen se zvýšením skóre SDMT o 18,66 bodů (95% CI 14,89–22,45) a skóre PASAT-3 o 14,66 (95% CI 8,92–20,39) bodů.

Další artikulační charakteristiky v modelu lineární regrese upraveného na věk, pohlaví a typ DMT vysvětlily až 30 % ( $R^2 = 0,30$ ) rozptylu v SDMT a 8–13 % ( $R^2 = 0,08–0,13$ ) variability PASAT-3 (*Tabulka 3a*).

**Tabulka 3a** Lineární regresní analýza (univariátní modely) zkoumající souvislost mezi řečovými charakteristikami a rychlostí zpracování informací měřenou testem SDMT a PASAT-3.

Proměnná	SDMT							
	Neadjustovaný model				Model upravený na věk, pohlaví a typ léčby			
	B	95% CI	p	R <sup>2</sup>	B	95% CI	p	R <sup>2</sup>
DDK rychlost	8,20	5,46–10,94	< 0,001	0,22	7,13	4,29–9,97	< 0,001	0,30
Artikulační rychlost čtení	18,66	14,89–22,45	< 0,001	0,44	17,38	13,61–21,15	< 0,001	0,51
Artikulační rychlost monologu	13,15	8,13–18,17	< 0,001	0,18	11,73	7,01–16,45	< 0,001	0,30

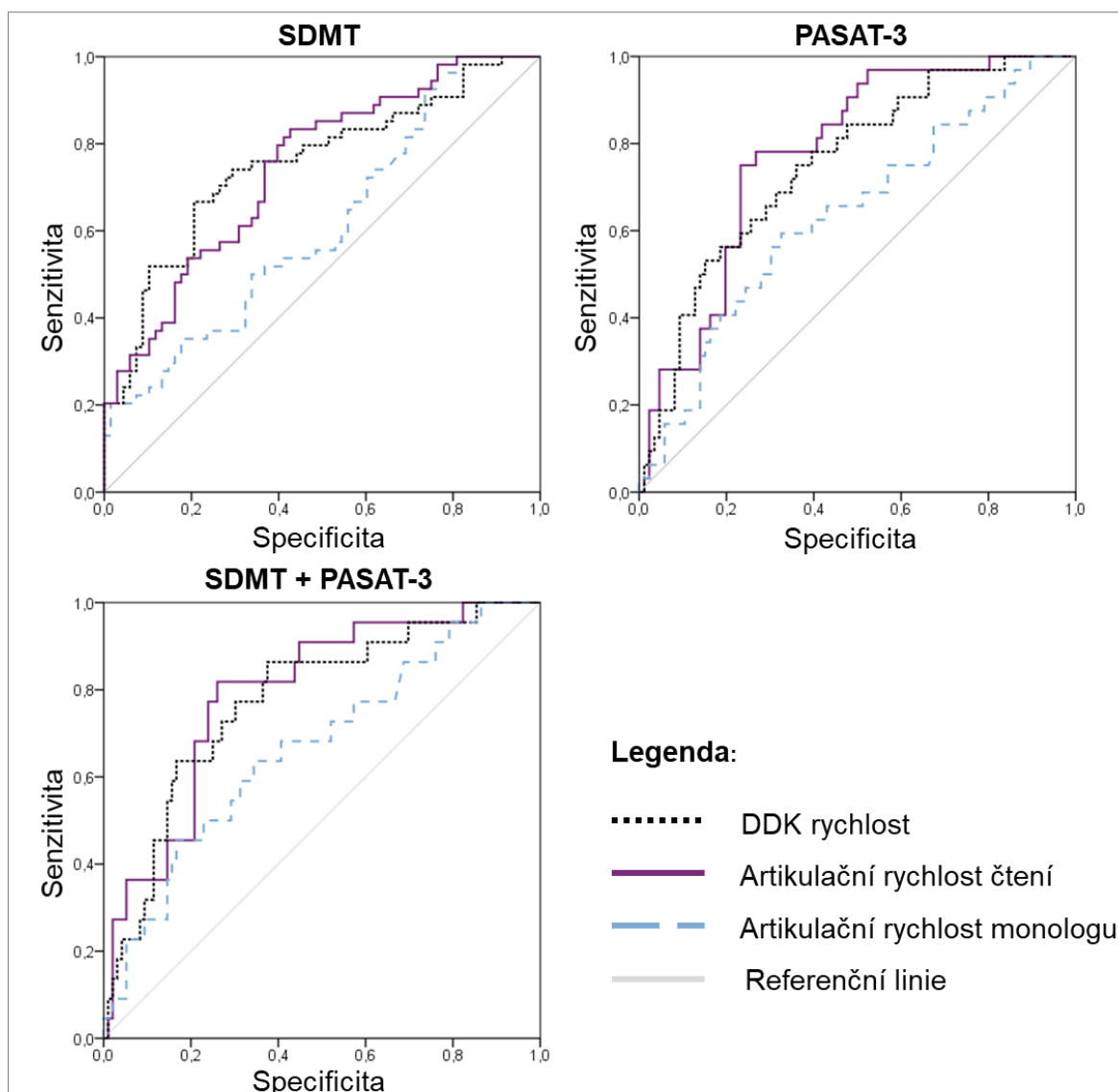
  

Proměnná	PASAT-3							
	Neadjustovaný model				Model upravený na věk, pohlaví a typ léčby			
	B	95% CI	p	R <sup>2</sup>	B	95% CI	p	R <sup>2</sup>
DDK rychlost	7,42	3,77–11,07	< 0,001	0,12	6,52	2,56–10,49	0,001	0,13
Artikulační rychlost čtení	14,66	8,92–20,39	< 0,001	0,17	15,27	9,39–21,16	< 0,001	0,23
Artikulační rychlost monologu	7,73	0,94–14,52	0,026	0,03	6,75	–0,11–13,52	0,050	0,08

Legenda: B: nestandardizovaný regresní koeficient, 95% CI: 95% interval spolehlivosti B, R<sup>2</sup>: upravený koeficient determinace, DDK rychlost: diachokinetická rychlost, SDMT: Symbol Digit Modalities Test, PASAT-3: Paced Auditory Serial Addition Test – 3 seconds.

#### 4.1.3 Prediktivní přesnost řečových charakteristik pro záchyt podprůměrného kognitivního výkonu

Schopnost řečových charakteristik rozlišit mezi pacienty s kognitivní poruchou a bez kognitivní poruchy je znázorněna na *Obrázku 2a*.



**Obrázek 2a** ROC křivky řečových charakteristik pro detekci podprůměrného výkonu v testech rychlosti zpracování informací (upraveno dle Friedova et al., 2019).

Popis: ROC křivka: Receiver Operating Characteristic křivka, SDMT: Symbol Digit Modalities Test, PASAT-3: Paced Auditory Serial Addition Test – 3 seconds, DDK rychlost: diadochokinetická rychlost.

Hodnoty AUC pro jednotlivé artikulační charakteristiky se pohybovaly mezi 0,61 a 0,79 (Tabulka 4a). Nejvyšší hodnoty AUC bylo dosaženo u rychlosti čtení 0,79 (95% CI 0,69–0,89) a DDK rychlosti 0,77 (95% CI 0,67–0,88) pro detekci abnormálního výkonu v obou kognitivních testech (SDMT a PASAT-3). Cut-off hodnota 3,10 slova/s u rychlosti čtení dosáhla 91% senzitivity a 54% specifity pro detekci podprůměrného výsledku v SDMT a PASAT-3 (Tabulka 5a).

**Tabulka 4a** Prediktivní přesnost řečových charakteristik pro záchyt podprůměrného kognitivního výkonu.

	SDMT		PASAT-3		SDMT+PASAT-3	
	AUC	95% CI	AUC	95% CI	AUC	95% CI
DDK rychlost	0,753	0,664–0,841	0,750	0,655–0,846	0,774	0,668–0,881
Artikulační rychlost čtení	0,745	0,659–0,831	0,778	0,692–0,865	0,792	0,694–0,891
Artikulační rychlost monologu	0,612	0,512–0,712	0,635	0,523–0,748	0,667	0,540–0,793

Legenda: AUC: plocha pod křivkou, ROC: křivka Receiver Operating Characteristic, 95% CI: 95% interval spolehlivosti, DDK rychlost: diadochokinetická rychlost, SDMT: Symbol Digit Modalities Test, PASAT-3: Paced Auditory Serial Addition Test – 3 seconds.

**Tabulka 5a** Senzitivita a specifická jednotlivých cut-off hodnot řečových charakteristik pro detekci poruchy rychlosti zpracování informací.

A. DDK rychlost					
Slabiky/s	Počet pacientů (%)	Senzitivita % (95% CI)	Specifická % (95% CI)	PPV % (95% CI)	NPV % (95% CI)
< 6,70	72 (59 %)	86,36 (65,09–97,09)	47,92 (37,61–58,36)	27,54 (22,77–32,88)	93,88 (84,00–97,82)
< 6,80	78 (64 %)	86,36 (65,09–97,09)	42,71 (32,66–53,22)	25,68 (21,37–30,51)	93,18 (82,32–97,57)
< 6,90	81 (66 %)	90,91 (70,84–98,88)	39,58 (29,75–50,08)	25,64 (21,86–29,82)	95,00 (83,20–98,65)
B. Artikulační rychlost čtení					
Slova/s	Počet pacientů (%)	Senzitivita % (95% CI)	Specifická % (95% CI)	PPV % (95% CI)	NPV % (95% CI)
< 3,00	50 (41 %)	81,82 (59,72–94,81)	68,75 (58,48–77,82)	37,50 (29,59–46,14)	94,29 (87,06–97,59)
< 3,10	66 (54 %)	90,91 (70,84–98,88)	54,17 (43,69–64,38)	31,25 (26,06–36,96)	96,30 (87,26–99,00)
< 3,20	78 (64 %)	95,45 (77,16–99,88)	41,67 (31,68–51,18)	27,27 (23,63–31,24)	97,56 (85,31–99,64)

Legenda: PPV: pozitivní prediktivní hodnota, NPV: negativní prediktivní hodnota, 95% CI: 95% interval spolehlivosti, DDK rychlost: diadochokinetická rychlost. Porucha rychlosti zpracování informací byla hodnocena jako výkon  $\leq 1,5$  směrodatné odchylky pod průměrem dle věkově a vzdělanostně vázaných norem v SDMT i v PASAT-3.

## 4.2 Studie II – Lehké řetězce neurofilament v séru

### 4.2.1 Charakteristiky vzorku během longitudinálního sledování

*Tabulka 1b* prezentuje demografické, klinické, neuropsychologické a biochemické charakteristiky souboru ( $n = 58$ ) v M0, M12 a po 9 letech. Soubor je rozdělen dle patologických hladin sNfL v M12 pomocí 90. percentilu cut-off.

Sledované MR parametry T2LV ( $1,4 \pm 2,3$  ml vs.  $1,9 \pm 3,1$  ml;  $p = 0,23$ ) a BPF ( $86,8 \pm 1,5$  vs.  $86,9 \pm 1,7$ ;  $p = 0,92$ ) se u 58 pacientů zahrnutých do studie nelišily od ostatních 162 pacientů ze studie SET, kteří nebyli zařazeni z důvodu nekompletnosti požadovaných dat.

Při screeningu ( $n = 49$ ) byla hladina sNfL nad 90. percentilem u 28 (57 %) pacientů. Celková prevalence poklesu kognitivních funkcí během 9 let nebyla u pacientů s vyššími hladinami sNfL při screeningu vyšší než u pacientů s nižšími hladinami sNfL.

V roce 1 ( $n = 58$ ) dosáhlo hladiny sNfL vyšší než 90. percentil 24 (41 %) pacientů. Mezi klinickými a demografickými proměnnými nebyly mezi pacienty s vysokou a nízkou hladinou sNfL v roce 1 signifikantní rozdíly, s výjimkou průměrného vyššího věku u pacientů s nízkými hladinami sNfL ( $p = 0,013$ ). Pokles hrubého skóre v kognitivních testech mezi rokem 1 a 9 byl přítomen u 16 (28 %) pacientů v SDMT, 12 (21 %) pacientů v CVLT-II, 12 (21 %) pacientů v BVMT-R a 27 (47 %) pacientů v PASAT-3 (*Obrázek 1b*).

Vysoká hladina sNfL v roce 1 nebyla spojena s častějším výskytem kognitivního poklesu oproti skupině s nízkou hladinou koncentrace sNfL (*Tabulka 2b*).

**Tabulka 1b** Demografické, klinické, neuropsychologické a sNfL charakteristiky souboru.

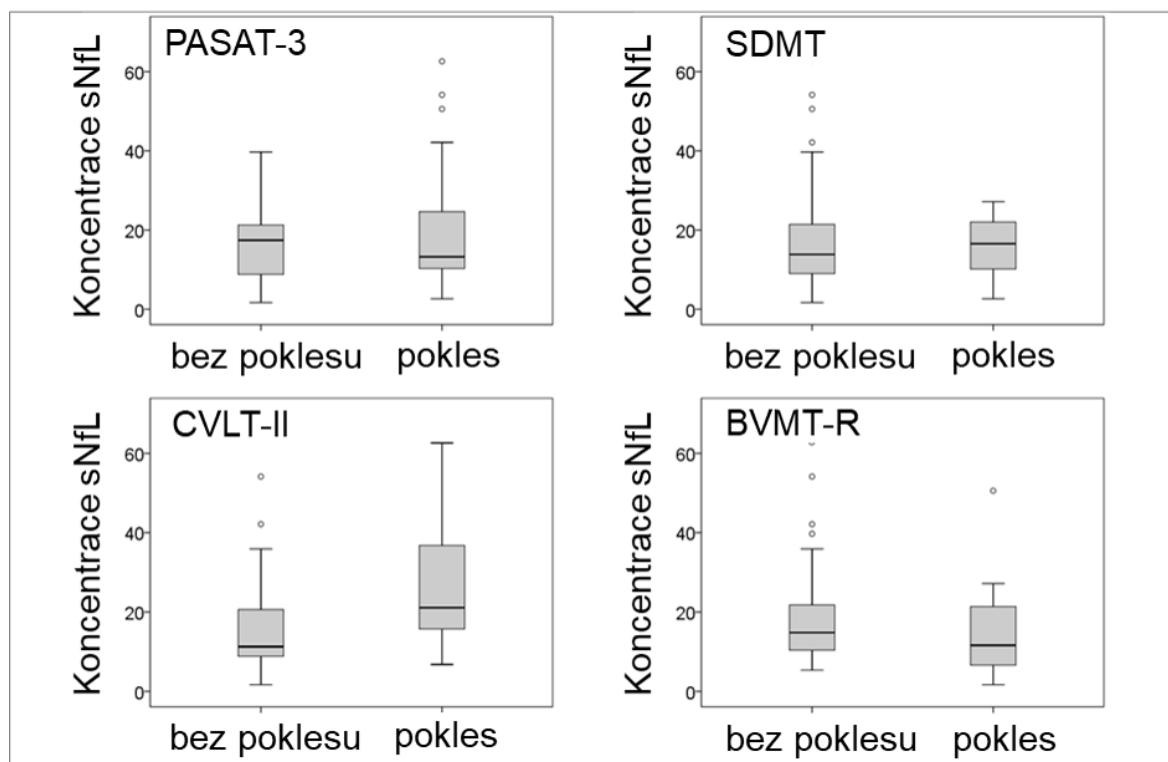
Charakteristika	Celkem (n = 58)	sNfL koncentrace v M12		
		sNfL > 90. percentil (n = 24)	sNfL < 90. percentil (n = 34)	p
<b>Začátek studie</b>				
Pohlaví, ženy (%)	40 (68,97 %)	16 (66,67 %)	24 (70,59 %)	0,751*
Vzdělání (roky)‡	13,00 (3,00)	13,00 (4,00)	13,50 (3,00)	0,598
Věk na začátku onemocnění (roky)	27,78 ± 8,85	24,46 ± 7,34	30,12 ± 9,17	0,013
Doba do začátku studie (dny)	81,53 ± 19,32	83,42 ± 19,72	80,21 ± 19,22	0,487
EDSS‡	1,50 (0,50)	1,50 (0,50)	1,50 (0,60)	0,650
Podíl DMT s nízkou účinností**	58 (100 %)	24 (100 %)	34 (100 %)	
<b>Měsíc 12</b>				
Věk (roky)	29,318 ± 8,80	26,07 ± 7,38	31,618 ± 9,11	0,015
Podíl DMT s nízkou účinností**	58 (100 %)	24 (100 %)	34 (100 %)	
SDMT	63,29 ± 8,63	64,21 ± 8,29	62,65 ± 8,92	0,687
CVLT-II TL	56,66 ± 7,80	57,00 ± 7,87	56,41 ± 7,85	0,647
BVMT-R TL	27,69 ± 4,95	27,38 ± 4,73	27,91 ± 5,17	0,516
PASAT-3	53,84 ± 8,57	54,96 ± 8,03	53,09 ± 8,96	0,594
BDI	5,49 ± 6,00	5,25 ± 6,28	5,64 ± 5,92	0,985
Koncentrace sNfL (pg/ml)	17,72 ± 12,60	28,38 ± 12,73	10,20 ± 4,53	< 0,001
<b>Rok 9</b>				
Věk (roky)	37,24 ± 8,70	34,07 ± 7,43	39,48 ± 8,93	0,016
EDSS‡	2,00 (1,3)	1,5 (0,90)	2,5 (1,5)	0,020
Podíl DMT s nízkou účinností**	44 (75,86 %)	18 (75,00 %)	26 (76,47 %)	0,568*
SDMT	64,79 ± 8,26	64,33 ± 8,60	65,12 ± 8,13	0,658
CVLT-II <sup>1</sup>	62,38 ± 9,01	61,75 ± 9,77	62,82 ± 8,55	0,906
BVMT-R <sup>1</sup>	30,69 ± 3,20	30,63 ± 3,12	30,74 ± 3,30	0,806
PASAT-3	53,95 ± 6,88	55,04 ± 6,55	53,21 ± 7,09	0,338
BDI	7,21 ± 8,18	8,20 ± 8,50	6,61 ± 8,06	0,247
<b>Absolutní změny mezi rokem 1 a rokem 9</b>				
SDMT	1,50 ± 5,13	0,13 ± 5,94	2,47 ± 4,31	0,156
CVLT-II TL	5,72 ± 7,27	4,75 ± 8,17	6,41 ± 6,61	0,434
BVMT-R TL	3,00 ± 4,65	3,25 ± 5,04	2,82 ± 4,41	0,516
PASAT-3	0,11 ± 5,14	0,09 ± 5,31	0,12 ± 5,10	0,250
BDI	1,72 ± 5,64	2,95 ± 3,98	0,97 ± 6,38	0,160

Legenda: Pokud není uvedeno jinak: průměr ± směrodatná odchylka, ‡ medián (mezikvartilové rozpětí). Rozdíly mezi skupinami byly testovány za pomoci chí-kvadrát testu\* a Mann–Whitney testu (ostatní).

sNfL: sérové lehké řetězce neurofilament, EDSS: Expanded Disability Status Scale, SDMT: Symbol Digit Modalities Test, DMT: léky modifikující průběh onemocnění, CVLT-II: Kalifornský test verbálního učení – druhé vydání, BVMT-R: Krátký test zrakově-prostorové paměti – 1. revize, PASAT-3: Paced Auditory Serial Addition Test – 3 seconds, BDI: Beckova sebeposuzovací škála depresivity.

<sup>1</sup> celkové vybavení

\*\* Proporce DMT s nízkou účinností (glatiramer-acetát, dimethyl fumarát, interferony a teriflunomid) k vysoce či středně účinné DMT (fingolimod, natalizumab a rituximab).



**Obrázek 1b** Hladiny koncentrace sNfL (pg/ml) v roce 1 stratifikované podle absolutního poklesu v kognitivních testech v průběhu 9 let sledování (upraveno dle Friedova et al., 2020).

Popis: PASAT-3: Paced Auditory Serial Addition Test – 3 seconds, SDMT: Symbol Digit Modalities Test, CVLT-II: Kalifornský test verbálního učení – 2. vydání, BVMT-R: Krátký test zrakově-prostorové paměti – 1. revize, sNfL: lehké řetězce neurofilament v séru.

**Tabulka 2b** Prevalence zhoršení kognitivních funkcí v průběhu 9 let v závislosti na zvýšené hladině sNfL (> 90. percentil) při screeningu (A) a v roce 1 (B).

A)	sNfL koncentrace > 90. percentil při screeningu (n = 28)		sNfL koncentrace < 90. percentil při screeningu (n = 21)	
	Kognitivní pokles	Bez kognitivního poklesu	Kognitivní pokles	Bez kognitivního poklesu
SDMT	3 (11 %)	25 (89 %)	2 (10 %)	19 (90 %)
CVLT-II TL	10 (36 %)	18 (64 %)	9 (43 %)	12 (57 %)
BVMT-R TL	7 (25 %)	21 (75 %)	4 (19 %)	17 (81 %)
PASAT-3*	3 (11 %)	25 (89 %)	6 (30 %)	14 (70 %)

B)	sNfL koncentrace > 90. percentil v roce 1 (n = 24)		sNfL koncentrace < 90. percentil v roce 1 (n = 34)	
	Kognitivní pokles	Bez kognitivního poklesu	Kognitivní pokles	Bez kognitivního poklesu
SDMT	8 (33 %)	16 (67 %)	8 (24 %)	26 (76 %)
CVLT-II TL	9 (37 %)	15 (63 %)	3 (9 %)	31 (91 %)
BVMT-R TL	5 (21 %)	19 (79 %)	7 (21 %)	27 (79 %)
PASAT-3*	9 (39 %)	14 (61 %)	18 (53 %)	16 (47 %)

Legenda: uváděny jsou absolutní počty a procenta (%).

sNfL: sérové lehké řetězce neurofilament, SDMT: Symbol Digit Modalities Test, CVLT-II: Kalifornský test verbálního učení – druhé vydání, BVMT-R: Krátký test zrakově-prostorové paměti – 1. revize, TL: celkové učení, PASAT-3: Paced Auditory Serial Addition Test – 3 seconds.

\* 1 pacient nemá dostupná data z PASAT-3.

#### 4.2.2 Korelace mezi neuropsychologickým výkonem a hladinami sNfL

Mezi časnými hladinami sNfL (při screeningu a v roce 1) a průřezovými nebo longitudinálními kognitivními proměnnými (v roce 1, 2 a 9) nebyly pozorovány žádné asociace, vyjma asociace mezi vyšší hladinou sNfL při screeningu ( $n = 49$ ) a nižším skóre CVLT-II v roce 1 ( $\rho = -0,31$ ,  $p = 0,028$ ).

#### 4.2.3 Riziko kognitivního poklesu během 9 let na základě koncentrace sNfL v časně fázi onemocnění

Hladina sNfL nad 90. percentilem v roce 1 byla ve srovnání s pacienty s nižší hladinou sNfL spojena s vyšším rizikem poklesu CVLT-II během 9 let sledování [OR 15,8; 95% CI 1,7–147,0;  $p = 0,015$ ]. Jiný vztah mezi hladinou sNfL v roce 1 a vyšším rizikem poklesu v dalších kognitivních testech nebyl pozorován (*Tabulka 3b*). Stejně tak nebyla pozorována souvislost mezi vyšší hladinou sNfL v roce 1 a vyšším rizikem celkového poklesu paměti (pokles CVLT-II nebo BVMT-R), rychlosti zpracování informací (pokles SDMT nebo PASAT-3) nebo abnormálním výsledkem baterie BICAMS (pokles alespoň v jednom dílčím testu oproti SDMT, BVMT-R nebo CVLT-II) (*Tabulka 4b*).

Při screeningu byla nízká hladina sNfL neočekávaně spojena s trendem vyššího rizika zhoršení v testu PASAT-3 skóre, ke kterému však došlo pouze u 6 pacientů (OR 0,1; 95% CI 0,0–0,8;  $p = 0,030$ ). Další asociace mezi hladinou sNfL a skórem v neuropsychologických testech nebyly pozorovány.

Vysoká hladina sNfL v roce 2 byla spojena s tendencí k poklesu skóre v SDMT v roce 9 (OR 4,5; 95 % 0,8–25,5;  $p = 0,086$ ). Další asociace s hladinou sNfL ve 2 letech a kognitivními proměnnými nebyly pozorovány.

**Tabulka 3b** Riziko kognitivního poklesu mezi rokem 1 a 9 v závislosti na vyšší hladině sNfL (> 90. percentil) v roce 1.

Neuropsychologický test	OR <sup>1</sup> (95% CI)	<i>p</i>	<i>q</i> <sup>2</sup>
SDMT	1,88 (0,49–7,21)	0,360	0,480
CVLT-II*	15,80 (1,70–147,01)	0,015	0,060
BVMT-R*	1,46 (0,27–8,01)	0,661	0,661
PASAT-3	0,40 (0,11–1,43)	0,158	0,316

Legenda: OR: Poměr šancí (Odds Ratio), 95% CI: 95% interval spolehlivosti, SDMT: Symbol Digit Modalities Test, CVLT-II: Kalifornský test verbálního učení – druhé vydání, BVMT-R: Krátký test zrakově-prostorové paměti – 1. revize, PASAT-3: Paced Auditory Serial Addition Test – 3 seconds.

\* celkové vybavení <sup>1</sup> OR bylo odhadnuto pomocí logistického regresního modelu upraveného podle věku, pohlaví, typu léčby v průběhu sledování a kognitivního výkonu v roce 1. <sup>2</sup> upravená *p* hodnota po Benjamini-Hochberg korekci (použitá hladina  $q = 0,05$ )

**Tabulka 4b** Riziko poklesu v jednotlivých kognitivních doménách mezi rokem 1 a 9 v závislosti na vyšší hladině sNfL (> 90. percentil) v roce 1.

Neuropsychologický test	OR1 (95% CI)	p	q <sup>2</sup>
BICAMS*	2,25 (0,73–7,00)	0,160	0,480
Paměť**	1,70 (0,53–5,47)	0,374	0,561
Rychlost zpracování informací***	1,01 (0,32–3,19)	0,998	0,998

Legenda: BICAMS Krátká mezinárodní baterie kognitivních testů u roztroušené sklerózy, OR: Poměr šancí (Odds Ratio), 95% CI: 95% interval spolehlivosti.

\* pokles alespoň v jednom testu BICAMS

\*\* pokles v CVLT-II a/nebo v BVMT-R

\*\*\* pokles v SDMT a/nebo PASAT-3

1 OR bylo odhadnuto pomocí logistického regresního modelu upraveného podle věku, pohlaví, typu léčby v průběhu sledování a kognitivního výkonu v roce 1.

<sup>2</sup> upravená p hodnota po Benjamini-Hochberg korekci (použitá hladina q = 0,05)

#### 4.2.4 Vztah mezi neuropsychologickým výkonem a hladinou NfL v mozkomíšním moku

U pacientů, kteří měli dostupné také screeningové hladiny CSF-NfL (n = 36), jsme mezi hladinami CSF-NfL při screeningu pozorovali slabou negativní korelaci mezi CVLT-II v M12 ( $\rho = -0,34$ ;  $p = 0,042$ ) a trend k negativní asociaci se SDMT v M0 a M12 ( $\rho = -0,30$  až  $-0,32$ ;  $p = 0,060-0,074$ ).

Vztah mezi hladinou NfL v mozkomíšním moku při screeningu a vyšším rizikem kognitivního poklesu v neuropsychologických testech během 9 let nebyl pozorován.

#### 4.2.5 Vztah mezi neuropsychologickým výkonem a MR charakteristikami

Asociace mezi T2LV na počátku onemocnění (M0, M12, M24) a neuropsychologickým výkonem v roce 9 nebyla pozorována. Stejně tak jsme nepozorovali souvislost mezi časnými hodnotami T2LV a vyšším rizikem kognitivního poklesu v neuropsychologických testech v průběhu 9 let sledování.

Asociace mezi BPF v M0, M12 a M24 s neuropsychologickým výkonem v roce 9 nebyla pozorována. V M0 byla průřezově pozorována pouze slabá pozitivní asociace mezi BPF a BVMT-R ( $\rho = 0,25$ ;  $p = 0,044$ ). Pozorovali jsme také tendenci k asociaci mezi nižším BPF v M0 s rizikem poklesu skóre BVMT-R v roce 9 (OR 2,03; 95 % 0,9–4,6;  $p = 0,089$ ). Další souvislost mezi časnými MR charakteristikami a rizikem kognitivního poklesu během 9 let nebyla nalezena.



## 4.3 Studie III – Práceschopnost

### 4.3.1 Stav práceschopnosti na začátku studie a v průběhu sledování

#### Krossekční analýza

Z původního souboru 1253 pacientů z GQ studie vstoupilo do krossekční studie 1226 pacientů, u kterých byla k dispozici kompletní data ohledně zaměstnání. Do následné analýzy pak byli zahrnuti pacienti pracující na plný úvazek ( $n = 787$ ) a pacienti nezaměstnaní zároveň pobírající invalidní důchod ( $n = 210$ ). Pro minimalizaci ovlivnění dalšími faktory byly skupiny párované na věk, pohlaví a vzdělání. Tímto krokem do analýzy následně vstoupilo 460 pacientů v poměru 2:1 [97,2 % RR RS, 2,8 % progresivní RS, zaměstnaní ( $n = 307$ ): nezaměstnaní ( $n = 153$ ); 375 (81,5 %) žen, průměrný věk 41,6 let]. Všechny sledované proměnné se mezi soubory významně lišily ( $p < 0,001$ ) (*Tabulka 1c*).

Pro validační analýzu byl soubor následně párován i dle skóre EDSS. Tímto krokem do další analýzy vstoupilo 186 pacientů [(zaměstnaní ( $n = 95$ ): nezaměstnaní ( $n = 91$ ); 153 (82,3 %) žen, průměrný věk 41,9 let]. Zaměstnaní pacienti dosáhli signifikantně ( $p \leq 0,005$ ) lepších výsledků v klinických testech SDMT, 25FWT a 9HPT, z MR parametrů měli také signifikantně nižší BPF a vyšší T2LV. Další demografické, klinické a MR charakteristiky souboru jsou uvedeny v *Tabulce 2c*.

**Tabulka 1c** Krossekční analýza průceschopnosti – Demografické, klinické a MR charakteristiky skupiny zaměstnaných a nezaměstnaných pacientů párovaných dle věku, pohlaví a vzdělání.

Charakteristika	Zaměstnaní na PÚ (n = 307)	Nezaměstnaní s ID (n = 153)	p
Věk (roky) *	41,22 ± 7,29; 40,76	42,21 ± 8,00; 41,36	0,185
Vzdělání (roky) *	13,87 ± 2,46; 13,00	13,45 ± 2,73; 13,00	0,100
Délka trvání nemoci (roky)	9,64 ± 6,64; 7,78	14,36 ± 7,52; 14,51	0,000
EDSS	2,20 ± 1,03; 2,00	4,12 ± 1,13; 4,00	0,000
Anualizovaný počet relapsů <sup>1</sup>	0,35 ± 0,46; 0,20	0,55 ± 0,46; 0,60	0,000
PASAT-3	47,74 ± 11,29; 50,00	40,07 ± 14,83; 42,00	0,000
SDMT*	56,24 ± 5,81; 56,00	46,58 ± 12,52; 47,00	0,000
CVLT-II <sup>2</sup>	59,51 ± 11,38; 61,00	54,12 ± 12,67; 55,00	0,000
BVMT-R <sup>2</sup>	27,90 ± 5,65; 29,00	23,93 ± 7,70; 25,00	0,000
BDI	6,52 ± 5,81; 5,00	12,27 ± 9,17; 10,00	0,000
MSNQ	14,71 ± 9,27; 13,00	21,55 ± 10,86; 21,00	0,000
T25FWT	4,76 ± 1,12; 4,50	9,94 ± 26,84; 6,00	0,000
9HPT	20,70 ± 4,23; 19,83	26,62 ± 7,76; 24,85	0,000
2,5% SLOAN	34,24 ± 9,16; 35,00	25,37 ± 12,82; 28,00	0,000
BPF	85,02 ± 1,98; 85,20	83,65 ± 2,40; 83,89	0,000
Objem T1 lézí (ml)	1,33 ± 1,41; 0,87	2,55 ± 2,48; 1,86	0,000
Objem T2 lézí (ml)	3,92 ± 5,89; 1,62	10,20 ± 12,35; 5,73	0,000
CC frakce*	0,31 ± 0,05; 0,31	0,28 ± 0,06; 0,27	0,000

Legenda: průměr ± směrodatná odchylka. Rozdíly mezi skupinami byly testovány za pomoci t-testu\* či Mann–Whitney U-testu (ostatní).

EDSS: Expanded Disability Status Scale, PASAT-3: Paced Auditory Serial Addition Test – 3 seconds, SDMT: Symbol Digit Modalities Test, CVLT-II: Kalifornský test verbálního učení – druhé vydání, BVMT-R: Krátký test zrakově-prostorové paměti – první revize, BDI: Beckova sebesuzovací škála depresivity pro dospělé (Beck Depression Inventory), MSNQ: Multiple Sclerosis Neuropsychological Screening Questionnaire, T25FW: Timed 25-Foot Walk Test, 9HPT: Nine-Hole Peg Test, BPF: mozková parenchymální frakce, CC: Corpus callosum

<sup>1</sup> v posledních 5 letech před M0

<sup>2</sup> celkové vybavení

**Tabulka 2c** Krossekční analýza průceschopnosti – Demografické, klinické a MR charakteristiky skupiny zaměstnaných a nezaměstnaných pacientů párovaných dle věku, pohlaví a vzdělání a EDSS.

Charakteristika	Zaměstnaní na PÚ (n = 95)	Nezaměstnaní s ID (n = 91)	p
Věk (roky) *	41,69 ± 8,09; 40,76	42,11 ± 8,21; 41,14	0,909
Vzdělání (roky) *	13,87 ± 2,54; 13,00	13,42 ± 2,73; 12,00	0,246
Délka trvání nemoci (roky)	12,29 ± 6,93; 12,13	13,64 ± 7,44; 13,99	0,282
EDSS	3,29 ± 0,65; 3,50	3,47 ± 0,66; 4,00	0,306
Anualizovaný počet relapsů <sup>1</sup>	0,48 ± 0,45; 0,40	0,53 ± 0,48; 0,56	0,381
PASAT-3	46,12 ± 10,07; 46,00	40,70 ± 15,04; 43,00	0,030
<b>SDMT*</b>	<b>53,16 ± 9,53; 53,00</b>	<b>47,96 ± 12,01; 47,00</b>	<b>0,001</b>
CVLT-II <sup>2</sup>	58,47 ± 11,57; 58,00	55,60 ± 10,98; 55,00	0,095
BVMT-R <sup>2</sup>	26,87 ± 6,06; 28,00	24,31 ± 7,74; 27,00	0,037
Podprůměrný BICAMS <sup>3**</sup>	0,35 ± 0,48; 0,00	0,51 ± 0,50; 0,50	0,042
BDI	8,45 ± 7,39; 6,00	11,97 ± 9,65; 9,00	0,014
MSNQ	16,84 ± 9,61; 16,00	20,31 ± 10,85; 20,00	0,014
<b>T25FWT</b>	<b>5,14 ± 1,16; 4,85</b>	<b>5,70 ± 1,30; 5,55</b>	<b>0,001</b>
<b>9HPT</b>	<b>22,75 ± 4,63; 21,70</b>	<b>24,96 ± 6,84; 23,83</b>	<b>0,005</b>
2,5% SLOAN	85,02 ± 1,98; 85,20	26,43 ± 12,19; 28,00	0,056
BPF	84,51 ± 2,04; 84,27	83,82 ± 2,55; 83,98	0,044
Objem T1 lézí (ml)	1,62 ± 1,56; 1,14	2,37 ± 2,31; 2,31	0,025
<b>Objem T2 lézí (ml)</b>	<b>5,28 ± 5,98; 3,16</b>	<b>9,96 ± 13,09; 5,73</b>	<b>0,005</b>
<b>CC frakce*</b>	<b>0,30 ± 0,05; 0,30</b>	<b>0,28 ± 0,06; 0,28</b>	<b>0,004</b>

Legenda: průměr ± směrodatná odchylka. Rozdíly mezi skupinami byly testovány za pomoci t-testu\*, Pearsonova chí-kvadrát testu\*\* či Mann–Whitney U-testu (ostatní). Tučně jsou vyznačeny signifikantní výsledky na hladině  $p < 0,005$ . EDSS: Expanded Disability Status Scale, PASAT-3: Paced Auditory Serial Addition Test – 3 seconds, SDMT: Symbol Digit Modalities Test, CVLT-II: Kalifornský test verbálního učení – druhé vydání, BVMT-R: Krátký test zrakově-prostorové paměti – první revize, BDI: Beckova sebeposuzovací škála depresivity pro dospělé (Beck Depression Inventory), MSNQ: Multiple Sclerosis Neuropsychological Screening Questionnaire, T25FW: Timed 25-Foot Walk Test, 9HPT: Nine-Hole Peg Test, BPF: mozková parenchymální frakce, CC: Corpus callosum

<sup>1</sup> v posledních 5 letech před M0

<sup>2</sup> celkové vybavení

<sup>3</sup> podprůměrný ( $\leq 1,5$  směrodatné odchylky od věkově a vzdělanostně vázaných norem) výsledek alespoň v 1 subtestu.

### Longitudinální analýza

Demografické, klinické a MR charakteristiky souboru longitudinální studie v M0 a v M12 jsou uvedeny v *Tabulce 3c*. V M0 116 (80 %) pacientů pracovalo na plný úvazek či studovalo bez omezení z důvodu RS a 29 (20 %) pacientů bylo z důvodu RS nezaměstnaných nebo pracovalo na částečný úvazek. V M12 pracovalo na plný úvazek nebo studovalo bez

omezení z důvodu RS 107 (74 %) pacientů, zatímco 38 (26 %) pacientů bylo z důvodu RS nezaměstnaných nebo pracovalo na částečný úvazek.

Po 12 letech pracovalo na plný úvazek nebo studovalo bez omezení z důvodu RS 60 (41 %) a celkem 71 (49 %) pacientů bylo z důvodu RS nezaměstnaných nebo pracovalo na částečný úvazek. 14 pacientů (10 %) bylo nezaměstnaných nebo pracovalo na částečný úvazek z jiného důvodu. V průběhu 12 let sledování si stejnou průceschopnost jako na počátku studie udrželo pouze 60 pacientů. 38 pacientů změnilo svůj pracovní status na nezaměstnané nebo pracující na částečný úvazek z důvodu RS.

**Tabulka 3c** Longitudinální analýza průceschopnosti – Demografické, klinické a MR charakteristiky souboru.

Charakteristika	Změna průceschopnosti během 12 let		Celkem* (n = 145)
	Bez zhoršení z důvodu RS (n = 60)	Zhoršení z důvodu RS (n = 38)	
<b>M0</b>			
Pohlaví, ženy (%)	40 (66,67 %)	32 (84,21 %)	115 (79,31 %)
Vzdělání (roky) ‡	16,50 (5,00)	15,00 (5,00)	14,50 (4,50)
Věk při začátku onemocnění (roky)	29,74 ± 7,26	29,39 ± 6,65	31,00 ± 7,87
Délka trvání nemoci (roky) ‡	3,41 (4,55)	5,54 (6,67)	4,03 (5,42)
Anualizovaný počet relapsů <sup>1</sup> ‡	0,93 (1,00)	0,94 (1,89)	0,93 (1,00)
EDSS ‡	1,50 (1,00)	2,00 (1,00)	2,00 (1,00)
BPF (%)	86,70 ± 1,61	85,91 ± 1,79	86,14 ± 1,87
Normalizovaný objem šedé hmoty (ml)	830,39 ± 55,96	822,33 ± 63,37	822,85 ± 57,77
Normalizovaný objem thalamu (ml)	19,61 ± 1,86	18,79 ± 2,24	19,05 ± 2,30
Normalizovaný objem CC (ml)	5,61 ± 0,76	5,33 ± 0,89	5,41 ± 0,90
Objem T1 lézí ‡ (ml)	0,62 (0,64)	0,86 (0,95)	0,76 (0,94)
Objem T2 lézí ‡ (ml)	1,36 (1,64)	2,20 (5,20)	1,55 (4,23)
<b>M12</b>			
Změna objemu šedé hmoty <sup>1</sup>	-2,95 ± 3,33	-1,97 ± 2,88	-2,67 ± 3,12
Změna objemu CC <sup>1</sup>	-1,06 ± 2,92	-2,44 ± 4,60	-1,70 ± 3,45
Změna objemu thalamu <sup>1</sup>	-1,05 ± 3,96	-3,32 ± 5,40	-1,78 ± 4,65
Absolutní změna objemu T1 lézí <sup>1</sup> ‡ (ml)	0,07 (0,29)	0,06 (0,37)	0,09 (0,39)
Absolutní změna objemu T2 lézí <sup>1</sup> ‡ (ml)	0,07 (0,49)	0,20 (0,67)	0,13 (0,55)

Legenda: Pokud není uvedeno jinak: průměr ± směrodatná odchylka, ‡ medián (mezikvartilové rozpětí).

\* celkový vzorek tvoří 4 skupiny pacientů: bez zhoršení průceschopnosti z důvodu RS (n = 60), zhoršení průceschopnosti z důvodu RS (n = 38); zhoršení průceschopnosti z jiného důvodu (n = 14) a pracující s omezením v důsledku RS od počátku studie (n = 33),

EDSS: Expanded Disability Status Scale, BPF: mozková parenchymální frakce, CC: corpus callosum

<sup>1</sup> během prvních 12 měsíců.

U žen bylo riziko zhoršení práce schopnosti vyšší než u mužů ( $p = 0,046$ ). Průměrná doba do omezení práce schopnosti z důvodu RS byla  $6,41 \pm 3,53$ ; 6,32 let (průměr  $\pm$  směrodatná odchylka; medián).

#### **4.3.2 Nejlepší krossekční markery práce schopnosti**

V porovnávání plně zaměstnaných a nezaměstnaných z důvodu RS párovaných na pohlaví, věk a vzdělání rozlišovaly klinické markery lépe než MR markery, které v modelech logistické regrese nedosáhly statistické významnosti. Nejlépe skupiny dokázalo rozlišit EDSS (AIC = 364,31;  $R^2 = 0,54$ ), následně SDMT zohledňující depresivní symptomatiku dle škály BDI (AIC = 474,48;  $R^2 = 0,31$ ) a T25FWT (AIC = 471,59;  $R^2 = 0,30$ ) a 9HPT (AIC = 489,84;  $R^2 = 0,27$ ). Multivariátní modely zohledňující více markerů byly schopné oproti samotnému EDSS (54 %) vysvětlit pouze 58 % variability práce schopnosti [př. EDSS + SDMT + BDI + 25FWT + 9HPT (AIC = 346,85;  $R^2 = 0,58$ )].

Po přidání EDSS k předchozím párovaným proměnným (pohlaví, věk a vzdělání) zůstala rozlišovací hodnota SDMT upraveného na BDI (AIC = 245,29;  $R^2 = 0,13$ ) a T25FWT (AIC = 251,96;  $R^2 = 0,07$ ). Diskriminační schopnost MR proměnných se zlepšila, následující nabyly statistické signifikance: objem T2 lézí: AIC = 249,96;  $R^2 = 0,06$  a frakce CC: AIC = 253,46;  $R^2 = 0,06$ ) (*Tabulka 4c, Obrázek 1c*). Nejlepší multivariátní modely zohledňující více markerů byly schopné vysvětlit 16 % variability práce schopnosti [př. SDMT + BDI + 25FWT (AIC = 242,43;  $R^2 = 0,16$ ), SDMT + BDI + objem T2 lézí (AIC = 241,82;  $R^2 = 0,16$ )].

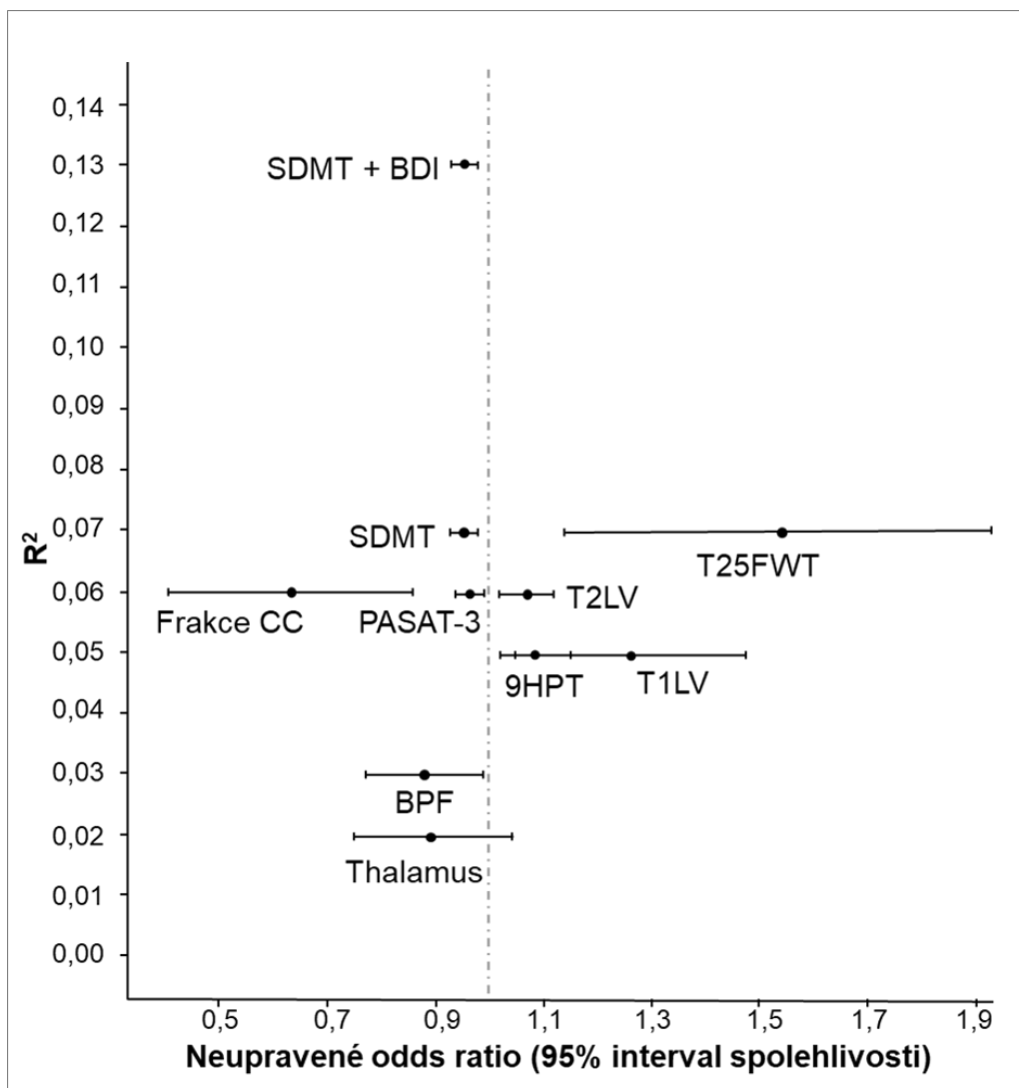
*Tabulka 4c Krosekční analýza průceschopnosti – Riziko nezaměstnanosti v závislosti na jednotlivých klinických a MR proměnných.*

Proměnná	AIC	R <sup>2</sup>	OR (95% CI)
SDMT	251,19	0,07	0,96 (0,93–0,98)
BDI	254,00	0,05	1,05 (1,01–1,09)
<b>SDMT + BDI</b>	<b>245,29</b>	<b>0,13</b>	<b>0,96 (0,93–0,98);</b> <b>1,06 (1,02–1,09)</b>
PASAT-3	253,44	0,06	0,97 (0,94–0,99)
<b>T25FWT</b>	<b>251,96</b>	<b>0,07</b>	<b>1,54 (1,15–1,93)</b>
9HPT	254,66	0,05	1,09 (1,02–1,15)
BPF	257,63	0,03	0,88 (0,77–0,99)
Objem T1 lézí	254,88	0,05	1,26 (1,05–1,47)
<b>Objem T2 lézí</b>	<b>249,96</b>	<b>0,06</b>	<b>1,07 (1,02–1,12)</b>
<b>CC frakce</b>	<b>253,46</b>	<b>0,06</b>	<b>0,00042 (0,000002–0,08600)</b>

Legenda: Logistická regrese, skupiny párované na věk, pohlaví a vzdělání a EDSS (Expanded Disability Status Scale).

Tučně jsou vyznačeny signifikantní výsledky po Benjamini-Hochberg korekci s 5% hladinou alfa).

AIC: Akaikeho informační kritérium, R<sup>2</sup>: Nagelkerke R<sup>2</sup>, OR: poměr šancí (Odds Ratio), CI: interval spolehlivosti, SDMT: Symbol Digit Modalities Test, PASAT-3: Paced Auditory Serial Addition Test – 3 seconds, CVLT-II: Kalifornský test verbálního učení – druhé vydání, BVMT-R: Krátký test zrakově-prostorové paměti – první revize, BDI: Beckova sebeuposuzovací škála depresivity pro dospělé (Beck Depression Inventory), T25FW: Timed 25-Foot Walk Test, 9HPT: Nine-Hole Peg Test, BPF: mozková parenchymální frakce, CC: Corpus callosum



**Obrázek 1c** Diskriminační potenciál jednotlivých klinických a MR markerů pro rozlišení skupiny pracujících a nezaměstnaných (upraveno dle Srpova et al., 2021).

Popis: skupina pracujících a nezaměstnaných párována podle věku, pohlaví, vzdělání a EDSS. T25FWT: Timed 25-Foot Walk Test, 9HPT: Devíti-kolíkový test, BDI: Beckova sebeposuzovací škála depresivity pro dospělé, SDMT: Symbol Digit Modalities Test, PASAT-3: Paced Auditory Serial Addition – 3 seconds, BPF: mozková parenchymální frakce; CC: corpus callosum, T1LV: objem T1 lézí; T2LV: objem T2 lézí,  $R^2$ : Nagelkerke  $R^2$ , OR: poměr šancí (Odds Ratio); CI: interval spolehlivosti.

#### 4.3.3 Nejlepší prediktory práceschopnosti během 12 let sledování

Výsledky univariátní analýzy přežití zkoumající souvislost mezi klinickými a MR prediktory s omezením práceschopnosti v průběhu 12 let jsou uvedeny v *Tabulce 5c*. V M0 byla délka trvání onemocnění jediným významným klinickým prediktorem zhoršení práceschopnosti v průběhu 12 let (HR = 1,10, 95% CI 1,03–1,18;  $R^2$  = 0,06;  $p$  = 0,040). Skóre EDSS (HR = 1,58, 95% CI 1,03–2,43;  $R^2$  = 0,05;  $p$  = 0,088) a analýzovaná míra relapsů během prvního roku (HR = 1,31, 95% CI 0,92–1,87;  $R^2$  = 0,02;  $p$  = 0,227) nebyly signifikantními prediktory zhoršení stavu zaměstnání.

Vyšší T1LV (HR = 1,53, 95% CI 1,16–2,02; R<sup>2</sup> = 0,07; p = 0,018), vyšší T2LV (HR = 1,09, 95% CI 1,02–1,17; R<sup>2</sup> = 0,05; p = 0,034) a nižší BPF (HR = 0,78, 95% CI 0,65–0,95; R<sup>2</sup> = 0,06; p = 0,034) v M0 byly významnými individuálními prediktory zhoršení průběhu 12 let. Jeden mililitr T1 léze navíc byl spojen s vyšším rizikem zhoršení průběhu 12 let. Snížení BPF o 1 % vedlo ke zvýšení rizika zhoršení průběhu 12 let o 22 %. Změny MR markerů během prvního roku sledování nebyly významnými prediktory zhoršení průběhu 12 let sledování (p = 0,142–0,228). Podrobnosti o nejsilnějších klinických a MR prediktorech zhoršení průběhu 12 let jsou uvedeny na *Obrázku 2c*.

**Tabulka 5c** Longitudinální analýza průběhu 12 let – Jednotlivé MR a klinické prediktory zhoršení průběhu 12 let.

Nezávisle proměnná	HR (95% CI)	p*	R <sup>2</sup>
<b>Demografické proměnné</b>			
Pohlaví, muži	0,42 (0,18–1,01)	0,053	0,05
Vzdělání (roky)	0,99 (0,89–1,11)	0,872	0,00
Věk na začátku onemocnění (roky)	1,00 (0,96–1,05)	0,992	0,00
<b>Délka trvání onemocnění (roky)</b>	<b>1,10 (1,03–1,18)</b>	<b>0,040</b>	<b>0,06</b>
<b>Klinické proměnné</b>			
Aualizovaný počet relapsů <sup>1</sup>	1,31 (0,92–1,87)	0,227	0,02
EDSS	1,58 (1,03–2,43)	0,088	0,05
<b>MR proměnné</b>			
M0			
<b>BPF (%)</b>	<b>0,78 (0,65–0,95)</b>	<b>0,034</b>	<b>0,06</b>
Normalizovaný objem šedé hmoty (ml)	1,00 (1,00–1,00)	0,382	0,01
Normalizovaný objem thalamu (ml)	0,84 (0,72–0,99)	0,063	0,06
Normalizovaný objem CC (ml)	0,70 (0,47–1,05)	0,102	0,03
<b>Objem T1 lézí (ml)</b>	<b>1,53 (1,16–2,02)</b>	<b>0,018</b>	<b>0,07</b>
<b>Objem T2 lézí (ml)</b>	<b>1,09 (1,02–1,17)</b>	<b>0,034</b>	<b>0,05</b>
M12			
Změna objemu šedé hmoty <sup>1</sup>	1,08 (0,97–1,21)	0,216	0,02
Změna objemu CC <sup>1</sup>	0,92 (0,85–1,01)	0,142	0,03
Změna objemu thalamu <sup>1</sup>	0,93 (0,87–0,99)	0,142	0,04
Absolutní změna objemu T1 lézí <sup>1</sup> (ml)	1,77 (0,70–4,48)	0,228	0,02
Absolutní změna objemu T2 lézí <sup>1</sup> (ml)	1,29 (0,97–1,72)	0,142	0,03

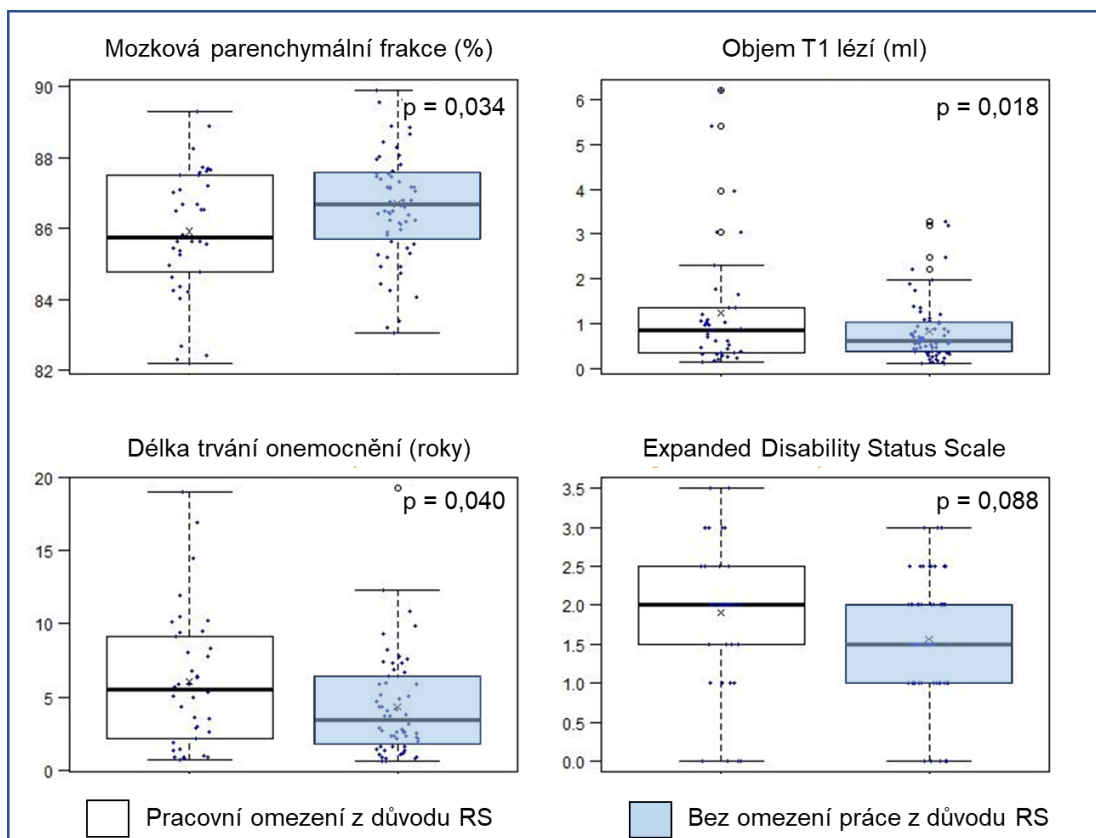
Legenda: asociace mezi prediktory a stavem průběhu 12 let byly analyzovány neupravenými univariátními Coxovými modely proporcionálních rizik. EDSS: Expanded Disability Status Scale, BPF: mozková parenchymální frakce

\* p hodnoty jsou uvedeny po Benjamini-Hochberg korekci na hladině p < 0,05.

Tučně jsou uvedeny signifikantní prediktory (p < 0,05 po Benjamini-Hochberg korekci).

<sup>1</sup> během prvních 12 měsíců





**Obrázek 2c** Nejlepší individuální prediktory průčeschnosti na počátku longitudinální studie (upraveno dle Kadrnozkova et al., 2018).

### Multivariální modely pro predikci stavu zaměstnání v průběhu 12 let

Nejlepší individuální prediktory a jejich podíl na vysvětlení omezení průčeschnosti během 12 let sledování byly dále analyzovány v multivariálních Coxových modelech. Nejlepší prediktory vysvětlovaly jednotlivě 5–7 % ( $R^2 = 0,05–0,07$ ) variability zhoršení průčeschnosti, zatímco kombinace T1LV a BPF v M0 vysvětlovala 9 % ( $R^2 = 0,09$ ) variability. Stejný multivariální model zohledňující navíc pohlaví, věk, dosažené vzdělání a EDSS vysvětlil 20 % ( $R^2 = 0,20$ ) variability zhoršení průčeschnosti.

## 5. Diskuse

### 5.1 Studie I – Řečové markery

Poruchy řeči a kognitivních funkcí jsou u RS velmi časté. Přestože je projev těchto symptomů často relativně mírný, mají významný vliv na kvalitu života, sociální fungování a práceschopnost (Piacentini et al., 2014; Srpova et al., 2021; Yorkston et al., 2014). Poruchy řeči a kognitivních funkcí se mohou vyskytovat souběžně, ale jejich vztah nebyl u RS zatím příliš objasněn.

Výsledky naší studie se vzorkem 122 pacientů s RS ukazují, že existuje souvislost mezi rychlostí artikulace a rychlostí zpracování informací u pacientů s RS. Toto zjištění je v souladu se dvěma předchozími studiemi, které naznačovaly, že orální kognitivní výkon je ovlivněn poruchou řeči (Arnett et al., 2008; Rodgers et al., 2013). V naší studii jsme pozorovali asociaci mezi všemi sledovanými artikulačními charakteristikami a rychlostí zpracování informací, která byla měřena dvěma rozdílnými testy (SDMT a PASAT-3). Nejsilnější vztah byl pozorován mezi rychlostí artikulace při čtení a skórem testu SDMT i PASAT-3. Rychlejší rychlost čtení o jedno slovo za sekundu byla spojena s o 19 bodů vyšším hrubým skórem v SDMT a přibližně o 15 bodů vyšším hrubým skórem v PASAT-3. Výkon pacientů v úloze orální diadochokineze byl také mírně asociován s rychlostí zpracování informací. Tato souvislost není překvapivá, vezmeme-li v úvahu, že DDK rychlost specificky měří motorické schopnosti artikulace řeči a může odhalit pohybová omezení, zatímco rychlost artikulace během čtení odráží kombinaci řečově-motorické exekuce a kognitivně-lingvistického zpracování. Ve shodě s předchozími studiemi (Rodgers et al., 2013) však rychlost artikulace u spontánního monologu vysvětlila pouze malou část variability kognitivního výkonu ve srovnání s rychlostí artikulace během čtení. Jedním z možných vysvětlení je, že volný výběr tématu vyžadoval u pacientů větší přispění paměti, zatímco čtení neznámého textu vyžaduje spíše procesy zpracování informací (Rodgers et al., 2013).

Artikulační charakteristiky, zejména rychlost čtení a orální diadochokineze, dokázaly identifikovat pacienty s podprůměrnou rychlostí zpracování informací s relativně vysokou přesností. Stanovené cut-off hodnoty artikulační rychlosti pro detekci podprůměrného kognitivního výkonu měly relativně vysokou senzitivitu (80–95 %), ačkoli jejich specifická byla relativně nízká (40–69 %).

Naše studie má několik omezení. Kognitivní hodnocení zahrnovalo pouze rychlost zpracování vizuálních a sluchových informací. Pro výzkum vztahu mezi řečovým výkonem

a dalšími kognitivními doménami, které mohou být u pacientů s RS také postiženy, jako je např. paměť nebo vyšší exekutivní funkce (Chiaravalloti & DeLuca, 2008; Uher, Vaneckova, Sormani, et al., 2017), jsou zapotřebí další studie. Dále není jasné, zda je vztah mezi řečí a kognitivním výkonem kauzální, nebo se jedná o epifenomén. Navíc je pravděpodobné, že samotný vztah mezi kognitivním a řečovým výkonem je způsoben různými patologickými faktory.

Měření rychlosti artikulace by mohlo detekovat kognitivní pokles s relativně vysokou senzitivitou, ale nízkou specificitou. Předpokládáme, že další zlepšování automatizované řečové analýzy a komplexnější hodnocení kognitivní výkonnosti může zlepšit přesnost a užitečnost měření řeči k detekci kognitivního poklesu. Pokud budou naše zjištění potvrzena v budoucích studiích, automatizované hodnocení řeči pomocí mobilních aplikací by mohlo představovat rychlou (2 minuty), přesnou a snadno administrovatelnou metodu (např. samotestování v domácím prostředí) (Hlavnička et al., 2017; Novotný et al., 2014) k identifikaci pacientů vyžadujících další standardní kognitivní hodnocení. Vzhledem k nedostupnosti pravidelného kognitivního monitorování ve většině RS center má rychlá identifikace pacientů, kteří mohou profitovat z dalšího kognitivního hodnocení, velkou hodnotu a potenciál budoucího uplatnění.

## **5.2 Studie II – Lehké řetězce neurofilament v séru**

V další studii jsme zkoumali prediktivní hodnotu hladin sNfL na počátku onemocnění pro identifikaci RS pacientů s kognitivním poklesem během devítiletého sledování.

Naše longitudinální studie na malém vzorku pacientů zjistila pouze slabou asociaci mezi hladinami sNfL v roce 1 a poklesem verbální paměti během 9 let. Tato souvislost však nebyla pozorována pro hladiny sNfL měřené v dalších časných fázích onemocnění (při screeningu a v druhém roce studie). Trend k asociaci mezi poklesem rychlosti zpracování informací (měřeno SMDT) během 9 let a hladinou sNfL byl ze všech sledovaných bodů (M0, M12, M24) zjištěn pouze v M24. Oproti tomu hladiny sNfL pod 90. percentilem při screeningu byly spojeny s mírně zvýšeným rizikem zhoršení v PASAT-3, tedy dalším testu rychlosti zpracování informací. Tento jev však byl pozorován pouze u 6 pacientů, a musíme ho tak interpretovat velmi obezřetně. Celkově jsou naše zjištění v souladu s předchozí longitudinální studií sNfL, která také neprokázala jasnou souvislost mezi hladinami sNfL a kognitivním poklesem v průběhu času (Chitnis et al., 2018).

Přítomnost vysokých hladin sNfL v časných stádiích onemocnění bez následného kognitivního poklesu může být vysvětlena několika faktory. Za prvé, tento paradox absence

vztahu mezi kognitivními a paraklinickými markery je dobře znám z MR studií (Sumowski & Leavitt, 2013; Uher et al., 2018). Tento jev je patrný zejména v časných stádiích RS a lze jej přičíst mozkové a kognitivní rezervě, která brání měřitelnému kognitivnímu poklesu u většiny pacientů během časných stádií onemocnění. Navíc pacienti ve studii měli velmi nízkou úroveň disability i po 9 letech sledování (medián EDSS=2,0). Domníváme se, že stejně jako v MR studiích (Uher et al., 2018) může být spojení mezi paraklinickými markery, jako je sNfL, a aktivitou onemocnění včetně kognitivního poklesu podstatně silnější v pokročilejších fázích onemocnění. Navíc může hrát roli účinek DMT v prevenci progresu onemocnění u pacientů s vysokými hladinami sNfL před zahájením léčby. Naše studie byla také provedena na malém vzorku, což spolu s nízkým podílem pacientů s měřitelným kognitivním zhoršením během sledování vedlo k nedostatečné síle prokázání statisticky významné souvislosti mezi sNfL a longitudinálním kognitivním měřením. Tento argument je podporován také absencí asociace mezi časnými MR měřeními a kognitivním poklesem po 9 letech. Další studie zkoumající prediktivní roli hladin sNfL u časných fází RS by proto měly zahrnovat podstatně větší velikost vzorku.

Jako další limitaci studie je třeba zmínit, že kognitivní hodnocení zahrnovalo pouze rychlost zpracování informací a vyšetření paměti, a nikoliv další kognitivní domény. Je však známo, že rychlost zpracování informací a paměť jsou nejčastěji narušenými kognitivními doménami u RS, a proto by implementace komplexnějších neuropsychologických baterií (např. MACFIMS) pravděpodobně vedla k velmi podobným výsledkům. Přesto by dalším studiím prospělo komplexnější hodnocení kognitivních funkcí.

Závěrem lze říct, že ačkoli jsme našli určité trendy pro asociaci mezi vysokými hladinami sNfL na počátku onemocnění a kognitivním poklesem během následného dlouhodobého sledování, naše výsledky neposkytují přesvědčivé důkazy pro tuto souvislost. Zda se trendy asociace mezi vysokými hladinami sNfL a poklesem verbální paměti projeví i v dalších studiích, nebo se jedná spíše o náhodný nále, je třeba objasnit v dalším výzkumu.

### **5.3 Studie III – Práceschopnost**

**V naší krossekční studii** s velkým vzorkem pacientů se nám podařilo identifikovat několik klinických a MR ukazatelů práceschopnosti. Jako nejpresnější marker jsme identifikovali skóre EDSS, které dokázalo vysvětlit až 54 % variability stavu zaměstnání, následovaný testem SDMT v kombinaci se škálou deprese BDI (31 %). Jelikož je skóre EDSS standardem v běžné klinické praxi vyšetření pacientů, zahrnuli jsme ho v následné validační analýze mezi faktory, podle kterých byly skupiny pracujících a nezaměstnaných pacientů

párovány pro co nejpřesnější srovnání a minimalizaci vlivu dalších proměnných. Díky tomu se nám podařilo identifikovat i další klinické testy, které dokázaly vysvětlit podíl variability práceschopnosti. Nejvíce variability (13 %) dokázal vysvětlit kognitivní test SDMT v kombinaci s BDI. Až poté následoval test chůze, který dokázal vysvětlit 7 % variability. Ostatní kognitivní testy ztratily po korekci na chybu prvního typu statistickou významnost, což je v souladu s přechozími zjištěními, že test SDMT je nejsenzitivnějším neuropsychologickým testem u RS (Benedict, DeLuca, Phillips, et al., 2017; Dusankova et al., 2012; Uher, Vaneckova, Sormani, et al., 2017). Z důvodu ovlivnění kognitivní výkonnosti symptomy deprese (Feinstein, 2006; Siegert & Abernethy, 2005) jsme do analýzy zahrnuli také škálu deprese, na kterou byl následně adjustován výsledek kognitivních testů.

Naše výsledky jsou v souladu také s předchozími studiemi, které zkoumaly podíl kognice na omezení práceschopnosti (Benedict et al., 2005; Cadden & Arnett, 2015; Covey et al., 2012). Oproti předchozí studii hodnocení práceschopnosti a užitečnosti baterie MSFC (Honarmand et al., 2011) naše studie poukazuje na významnější vliv EDSS než testů z baterie MSFC, kdy v naší studii test PASAT-3 nedosáhl statistické signifikance a test 9HPT a T25FWT vysvětlily méně variability (27–30 %) než EDSS (54 %).

Limitací naší krossekční studie je, že analýza proběhla na skupině pacientů pracujících na plný úvazek (40 hodin/týden) a plně nezaměstnaných pobírajících z důvodu RS invalidní důchod (0 odpracovaných hodin/týden + jakýkoli typ invalidního důchodu). K tomuto kroku jsme přistoupili z důvodu minimalizace dalších vlivů ovlivňujících stav zaměstnání, jelikož u pacientů pracujících na částečný úvazek jsme neměli k dispozici data týkající se výše úvazku či důvodu zkrácení úvazku. Další limitací naší studie je celkově nižší míra disability (medián EDSS 2,00) kohorty a převaha pacientů s RR RS (97 %) dle McDonaldových kritérií z roku 2017 (Thompson et al., 2018). Tyto charakteristiky kohorty jsou způsobené tím, že se jednalo o soubor pacientů z reálné klinické praxe RS centra. Pro budoucí výzkum by bylo prospěšné zahrnout i pacienty s vyšší mírou disability a pacienty s progresivní formou onemocnění. Pro zpřesnění výsledků by bylo také do dalších studií vhodné zahrnout i hodnocení únavy, která je s omezením práceschopnosti u pacientů s RS často spojována (Julian et al., 2008; Krause et al., 2013; Moore et al., 2013).

Naše krossekční studie potvrdila význam kognice pro zachování práceschopnosti. Zařazení hodnocení kognitivních funkcí do běžné klinické praxe tak může pomoci zlepšit rozpoznání aktivity onemocnění specificky spojené se ztrátou zaměstnání. Tento monitoring

by tak mohl vést k včasné pracovní rehabilitaci či intervencím a specializovanému poradenství.

**V naší longitudinální studii** průběhu práce schopnosti jsme identifikovali několik časných klinických a MR markerů zhoršení práce schopnosti u pacientů s RR RS v průběhu dlouhodobého sledování. Nejsilnějšími časnými MR prediktory byly objemy T1 a T2 lézí a celková atrofie mozku hodnocená pomocí frakce mozkového parenchymu. Jeden mililitr T1 léze navíc byl spojen s o 53 % vyšším rizikem zhoršení práce schopnosti. Oproti tomu snížení mozkové parenchymové frakce o 1 % vedlo ke zvýšení rizika zhoršení práce schopnosti o 22 %. Zvýšení nálože T2 lézí o 1 mililitr bylo spojeno se zvýšením rizika zhoršení práce schopnosti o 9 %. Nejsilnějším a jediným nezávislým klinickým prediktorem byla délka trvání RS na počátku studie, kdy každý další rok zvyšoval riziko zhoršení stavu zaměstnání o 10 %. U této kohorty však bohužel nebyly k dispozici data z objektivních kognitivních testů.

Pokud je nám známo, tato studie byla první longitudinální studií hodnotící vztah mezi časnými MR markery a vývojem práce schopnosti pacientů s RS během dlouhodobého sledování. Dle studie kvality života pacientů s RS není v České republice z důvodu RS zaměstnáno 34 % pacientů a v dalších evropských zemích se podíl pacientů nepracujících z důvodu RS pohybuje mezi 20 a 64 % (Kobelt et al., 2017). Další studie pak navíc uvádí, že 43 % nezaměstnaných pacientů s RS opustilo své zaměstnání během prvních tří let po stanovení diagnózy (Jones et al., 2016). V souladu s těmito zjištěními i naše výsledky ukazují, že během 12 let sledování si 49 % pacientů s RS snížilo úvazek či se stalo nezaměstnanými.

Souvislost mezi fyzickým a kognitivním postižením a zhoršením práce schopnosti je dobře známá (Benedict et al., 2005; Cadden & Arnett, 2015; Covey et al., 2012; Julian et al., 2008; Srpova et al., 2021). Stejně tak je i dobře prozkoumán vztah mezi atrofií mozku a objemem lézí s disabilitou (Popescu et al., 2013; Uher, Vaneckova, Sobisek, et al., 2017). Jen málo studií však zkoumalo souvislost mezi ukazateli MR mozku a pracovním omezením (Papathanasiou et al., 2015; Tauhid et al., 2015). Výsledky naší studie naznačují, že existuje souvislost mezi časnými klinickými a MR prediktory se zhoršením pracovního statusu v průběhu 12 let. Přesněji řečeno, nezávislým prediktorem zhoršení práce schopnosti byla, jak atrofie mozku hodnocená dle frakce mozkového parenchymu, tak objem T1 a T2 lézí v M0. Naše zjištění je ve shodě s několika dalšími studiemi, které prokázaly nezávislý příspěvek atrofie mozku a objemu lézí k predikci invalidity (Sormani et al., 2014; Uher et al., 2017). Tyto výsledky jsou v souladu s nedávnou průřezovou studií pacientů s RR RS, která

prokázala vztah zaměstnanosti s vyšším normalizovaným objemem mozkového parenchymu a nižším objemem T1 lézí (Tauhid et al., 2015). Ačkoli normalizovaný objem thalamu a procentuální změna objemu thalamu během prvního roku byly rovněž významnými prediktory zhoršení stavu zaměstnání, po korekci vícenásobného testování si nezachovaly signifikanci. Vztah mezi objemem corpus callosum, jeho časnou změnou a stavem zaměstnanosti nebyl oproti předchozí studii zabývající se zaměstnaností pozorován (Papathanasiou et al., 2015).

Důležitým zjištěním naší studie bylo, že jediným nezávislým signifikantním klinickým prediktorem zhoršení stavu zaměstnání během sledovaného období byla délka trvání onemocnění. EDSS skóre jako prediktor ztratilo po korekci vícenásobného testování signifikanci. Toto zjištění naznačuje, že včasné sledování klinických a MR markerů by mohlo zpřesnit identifikaci pacientů se zvýšeným rizikem zhoršení stavu zaměstnání v průběhu dlouhodobého sledování.

Naše studie má také několik omezení. Jako nejvýznamnější limitaci hodnotíme, že u sledované kohorty nemáme k dispozici objektivní kognitivní data. Během ověřování pracovního statusu u jednotlivých pacientů zahrnutých do studie byl proveden i rozhovor a dotazníkové šetření zahrnující škály subjektivních kognitivních stížností či únavy; rádi bychom tato data využili pro budoucí analýzu vlivu dalších proměnných na omezení průběhu onemocnění. Další limitací studie je, že ASA studie byla provedena na pacientech s časnou RR RS s relativně vysokou aktivitou onemocnění předcházející vstupní fázi studie. Navíc byli všichni pacienti léčeni intramuskulárním interferonem beta-1a nebo jeho kombinací s nízkou dávkou azathioprinu či azathioprinu a prednisonu (Havrdova et al., 2009; Kalincik, Horakova, et al., 2012; Uher, Vaneckova, Sormani, et al., 2017). Z těchto důvodů je zobecnění našich zjištění na celou populaci RR RS problematické. K ověření výsledků je zapotřebí dalšího výzkumu v jiných kohortách RS. Další limitace spočívá v tom, že analýzy byly provedeny pouze na dvou skupinách pacientů rozdělených dle zaměstnání na: 1) pracující bez omezení z důvodu RS od počátku sledování a 2) pacienti, u kterých se během 12 let sledování objevilo pracovní omezení z důvodu RS. Pro další studie navrhuje, aby byl pracovní status hodnocen podrobněji, např. s přihlédnutím k počtu odpracovaných hodin.

Průběh onemocnění je ovlivněna řadou biologických, psychologických a socioekonomických faktorů (Messmer Uccelli et al., 2009; Wickstrom et al., 2016). Přesnost predikčního modelu by proto mohla být zvýšena zohledněním dalších důležitých prediktorů

zaměstnaneckého statusu, jako je kognitivní výkonnost, poruchy nálady, osobnostní charakteristiky nebo místní míra nezaměstnanosti.



## 6. Závěry a zhodnocení cílů a hypotéz

### 6.1 Studie I – Řečové markery

#### Závěry:

- Naše studie prokázala silnou asociaci mezi zpomalenou rychlostí artikulace a podprůměrným výkonem v rychlosti zpracování informací.
- Akustická kvantitativní analýza řeči byla schopna identifikovat pacienty s podprůměrným kognitivním výkonem.

#### Zhodnocení cílů a hypotéz:

Cíl určit vztah mezi řečovými charakteristikami a rychlostí zpracování informací u pacientů s RS byl splněn. Cíl zjistit, zda objektivní analýza řeči může odhalit abnormální výkonnost v oblasti rychlosti zpracování informací u pacientů s RS, byl splněn.

1. Hypotéza, že rychlost artikulace pacientů s RS koreluje s rychlostí zpracování informací, se potvrdila.
2. Hypotéza, že objektivní kvantitativní analýza řeči dokáže identifikovat pacienty s abnormálním kognitivním výkonem, se potvrdila.

### 6.2 Studie II – Lehké řetězce neurofilament v séru

#### Závěry:

- Mezi vysokou hladinou sNfL na počátku onemocnění a zhoršením kognitivních funkcí v průběhu dlouhodobého sledování jsme odhalili pouze mírný trend k asociaci v doméně verbální paměti.
- K přesvědčivému potvrzení asociace mezi vysokou hladinou sNfL na počátku onemocnění a poklesem v doméně verbální paměti je zapotřebí další výzkum s větším vzorkem pacientů v pokročilejším stádiu onemocnění.

#### Zhodnocení cílů a hypotéz:

Cíl určit korelaci mezi koncentrací sNfL u nově diagnostikovaných pacientů s RS a rozvojem kognitivního poklesu během dlouhodobého sledování se splnil. Cíl určit prediktivní hodnotu hladin sNfL u nově diagnostikovaných pacientů s RS pro rozvoj kognitivního poklesu během dlouhodobého sledování se podařilo splnit, i když výsledky analýzy byly negativní. Pro potvrzení asociace doporučujeme další výzkum s větším vzorkem pacientů v pokročilejším stádiu onemocnění.

1. Hypotéza, že časné hladiny sNfL negativně korelují s kognitivním výkonem pacientů na počátku onemocnění a v průběhu dlouhodobého sledování, se potvrdila pouze izolovaně v doméně verbální paměti v prvním roce sledování, v ostatních kognitivních doménách a časových bodech se nepotvrdila.
2. Hypotéza, že časné hladiny sNfL jsou prediktorem kognitivního poklesu během devíti let od počátku onemocnění, se potvrdila pouze izolovaně v doméně verbální paměti, v ostatních kognitivních doménách se nepotvrdila.

Hypotézu 1 a 2 je vhodné ověřit i v dalších studiích s větším vzorkem pacientů v pokročilejší fázi onemocnění.

### 6.3 Studie III – Práceschopnost

#### **Závěry:**

- Podařilo se identifikovat několik nezávislých klinických a MR markerů omezení práceschopnosti.
- Test rychlosti zpracování informací SDMT patřil k nejsilnějším klinickým markerům nezaměstnanosti.
- Z MR markerů byly významnými prediktory zhoršující se práceschopnosti celková atrofie mozku a objem lézí.
- Použití kombinace klinických a MR markerů může zlepšit včasnou predikci změny práceschopnosti v průběhu dlouhodobého sledování.

#### **Zhodnocení cílů a hypotéz:**

Cíl určit, zda hodnocení kognice a dalších klinických markerů pomůže zpřesnit identifikaci nezaměstnaných pacientů oproti klinicky rozšířenému hodnocení pouze pomocí škály EDSS, byl splněn. Cíl identifikovat klinické a MR markery omezení práceschopnosti byl splněn.

1. Hypotéza, že nižší výsledek v kognitivní doméně rychlosti zpracování informací je u pacientů spojen s vyšší mírou nezaměstnanosti, se potvrdila.
2. Hypotéza, že identifikace nezaměstnaných pacientů se zpřesní, pokud se ke klinicky běžnému hodnocení EDSS přidají další klinické markery včetně testu rychlosti zpracování informací, se potvrdila.

3. Hypotéza, že časná kvantitativní MR mozku spolu s klinickými markery a jejich změnami během prvního roku po zahájení DMT identifikují pacienty s nejvyšším rizikem předčasného omezení průčeschnosti, se potvrdila.

## 7. Souhrn

Roztroušená skleróza (RS) se projevuje širokou škálou klinických příznaků, mezi které patří porucha kognice, jež je jedním z nejdůležitějších prediktorů omezení průčeschnosti. Teoretická část práce přináší souhrn aktuálních poznatků z oblasti kognitivních funkcí u RS a empirická část práce prezentuje výsledky ze tří oblastí zkoumajících neuropsychologické markery v souvislosti s dalšími projevy či důsledky RS.

Poruchy řeči a kognice se mohou vyskytovat souběžně, ale jejich vztah nebyl u RS zatím zcela objasněn. Výsledky naší studie prokazují, že u pacientů s RS existuje souvislost mezi rychlostí artikulace a rychlostí zpracování informací. Asociace byla pozorována mezi všemi sledovanými artikulačními charakteristikami a rychlostí zpracování informací. Nejsilnější vztah byl pozorován mezi rychlostí artikulace při čtení a skórem testu Symbol Digit Modalities Test (SDMT) i Paced Auditory Serial Addition Test – 3 seconds. Artikulační charakteristiky dokázaly identifikovat pacienty s podprůměrnou rychlostí zpracování informací. Pokud budou naše zjištění potvrzena v dalších studiích, automatizované hodnocení řeči by mohlo představovat rychlou, přesnou a snadno administrovatelnou metodu pro záchyt možných kognitivních obtíží.

Další sledovanou oblastí byla prediktivní hodnota hladin lehkých řetězců neurofilament v séru na počátku onemocnění pro identifikaci RS pacientů s kognitivním poklesem během 9 let sledování. Naše longitudinální studie odhalila pouze slabou asociaci mezi koncentrací lehkých řetězců neurofilament v séru na počátku onemocnění a poklesem verbální paměti během 9 let. Zda se trendy asociace mezi vysokými hladinami lehkých řetězců neurofilament v séru a poklesem verbální paměti projeví i v dalších studiích, nebo se jedná spíše o náhodný nález, je třeba objasnit v dalším výzkumu.

Poslední oblastí byla průčeschnost. Cílem bylo zjistit, zda hodnocení kognice a dalších klinických markerů pomůže zpřesnit identifikaci pacientů s nejvyšším rizikem nezaměstnanosti. Dalším cílem bylo identifikovat klinické a magnetickorezonanční markery omezení průčeschnosti v průběhu 12 let sledování. Test SDMT patřil k nejsilnějším klinickým markerům nezaměstnanosti. Naše longitudinální studie průčeschnosti neznačila, že kombinace klinických a zobrazovacích markerů, jako je celková atrofie mozku

a objem lézí, může usnadnit identifikaci pacientů s vyšším rizikem zhoršení stavu zaměstnání během dlouhodobého sledování.

Hodnocení kognitivních funkcí má své nezastupitelné místo v péči o pacienta s RS. Díky kognitivním markerům jsme již nyní schopni lépe identifikovat pacienty s vyšším rizikem nezaměstnanosti. Díky novým metodám pro diagnostiku a monitorování RS (řečové markery, sérové lehké řetězce neurofilament) budeme možná v budoucnu schopni lépe identifikovat pacienty s rizikem rozvoje kognitivních obtíží. Tento monitoring by tak mohl vést k včasné pracovní rehabilitaci či intervencím a pomoci udržet kvalitu života pacienta.

## 8. Summary

Multiple sclerosis (MS) manifests in a wide range of clinical symptoms including cognitive impairment, one of the primary predictors of reduced ability to work. The theoretical part of the doctoral thesis outlines the current insights from the field of cognitive functions with MS and the empirical part presents results from three areas of research into neuropsychological markers in connection to other manifestations or effects of MS.

Speech and cognition disorders may appear simultaneously, but their connection so far has not been clarified to a satisfactory extent. Our research proves that there is a causal link between the speed of articulation and the information processing speed among MS patients. An association was observed among all the observed articulation characteristics and the information processing speed. The strongest link was observed between the speed of articulation while reading and score in the Symbol Digit Modalities Test (SDMT) and Paced Auditory Serial Addition – 3 seconds. Articulation characteristics proved instrumental to identifying patients with below-average information processing speed. If our findings are confirmed by further studies, automatized speech evaluation might become a fast, easily administered method for detecting possible cognitive impairment.

Another area of research focused on the predictive value of the serum neurofilament light chain levels at the disease onset for the identification of MS patients with deterioration of cognitive capacities during the 9 years of observation. Our longitudinal study proved only a loose connection between the serum neurofilament light chain levels at the disease onset and deterioration of verbal memory over the span of 9 years. Whether associative trends between the serum neurofilament light chain levels at the disease onset and the verbal memory deficit are confirmed in further studies or it proves to be incidental remains to be examined in further research.

The last area was the ability to work. Our goal was to determine whether evaluating cognition and other clinical markers could provide a more accurate method of identifying patients with higher risk of unemployment. A further goal was to identify clinical and magnetic-resonance markers of limited ability to work over the observation period of 12 months. Our longitudinal study of the ability to work has indicated that combining clinical and MR markers, e.g., whole-brain atrophy and lesion volume, might help us identify patients with a higher risk of deterioration of the ability to work within long-term observation.

Evaluating cognitive functions plays a crucial role in treating MS patients. With the aid of cognitive markers, we are now able to better identify patients with higher risk of unemployment. By means of new methods of diagnosing and monitoring MS (speech markers, neurofilament light chain levels), we might eventually be able to better identify patients with high risk of developing cognitive impairment. Such monitoring could lead to timely rehabilitation or interventions and help maintain a high quality of life for the patient.

## 9. Literatura

- Amato, M. P., Portaccio, E., Goretti, B., Zipoli, V., Battaglini, M., Bartolozzi, M. L., Stromillo, M. L., Guidi, L., Siracusa, G., Sorbi, S., Federico, A., & De Stefano, N. (2007). Association of neocortical volume changes with cognitive deterioration in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Archives of Neurology*, *64*(8), 1157–1161. <https://doi.org/10.1001/archneur.64.8.1157>
- Amato, M. P., Portaccio, E., Goretti, B., Zipoli, V., Iudice, A., Della Pina, D., Malentacchi, G., Sabatini, S., Annunziata, P., Falcini, M., Mazzoni, M., Mortilla, M., Fonda, C., & De Stefano, N. (2010). Relevance of cognitive deterioration in early relapsing-remitting MS: a 3-year follow-up study. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, *16*(12), 1474–1482. <https://doi.org/10.1177/1352458510380089>
- Arnett, P. A., Smith, M. M., Barwick, F. H., Benedict, R. H. B., & Ahlstrom, B. P. (2008). Oralmotor slowing in multiple sclerosis: relationship to neuropsychological tasks requiring an oral response. *Journal of the International Neuropsychological Society : JINS*, *14*(3), 454–462. <https://doi.org/10.1017/S1355617708080508>
- Balcer, L. J., Baier, M. L., Cohen, J. A., Kooijmans, M. F., Sandrock, A. W., Nano-Schiavi, M. L., Pfohl, D. C., Mills, M., Bowen, J., Ford, C., Heidenreich, F. R., Jacobs, D. A., Markowitz, C. E., Stuart, W. H., Ying, G.-S., Galetta, S. L., Maguire, M. G., & Cutter, G. R. (2003). Contrast letter acuity as a visual component for the Multiple Sclerosis Functional Composite. *Neurology*, *61*(10), 1367–1373. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000094315.19931.90>
- Barro, C., Benkert, P., Disanto, G., Tsagkas, C., Amann, M., Naegelin, Y., Leppert, D., Gobbi, C., Granziera, C., Yaldizli, O., Michalak, Z., Wuerfel, J., Kappos, L., Parmar, K., & Kuhle, J. (2018). Serum neurofilament as a predictor of disease worsening and brain and spinal cord atrophy in multiple sclerosis. *Brain : A Journal of Neurology*, *141*(8), 2382–2391. <https://doi.org/10.1093/brain/awy154>
- Beatty, W. W., Blanco, C. R., Wilbanks, S. L., Paul, R. H., & Hames, K. A. (1995). Demographic, clinical, and cognitive characteristics of multiple sclerosis patients who continue to work. In *Journal of Neurologic Rehabilitation* (Vol. 9, Issue 3, pp. 167–173). Sage Publications. <https://doi.org/10.1177/154596839500900306>
- Beck, A. T., Steer, R. A., Ball, R., & Ranieri, W. (1996). Comparison of Beck Depression Inventories -IA and -II in psychiatric outpatients. *Journal of Personality Assessment*, *67*(3), 588–597. [https://doi.org/10.1207/s15327752jpa6703\\_13](https://doi.org/10.1207/s15327752jpa6703_13)
- Beer, S., Khan, F., & Kesselring, J. (2012). Rehabilitation interventions in multiple sclerosis:



- an overview. *Journal of Neurology*, 259(9), 1994–2008.
- Benedict, R. H. B. (1997). *Brief Visuospatial Memory Test - Revised: Professional Manual*. Psychological Assessment Resources, Inc.
- Benedict, R. H. B., Amato, M. P., Boringa, J., Brochet, B., Foley, F., Fredrikson, S., Hamalainen, P., Hartung, H., Krupp, L., Penner, I., Reder, A. T., & Langdon, D. (2012). Brief International Cognitive Assessment for MS (BICAMS): international standards for validation. *BMC Neurology*, 12(1), 1. <https://doi.org/10.1186/1471-2377-12-55>
- Benedict, R. H. B., Bruce, J. M., Dwyer, M. G., Abdelrahman, N., Hussein, S., Weinstock-Guttman, B., Garg, N., & Munschauer, F. (2006). Neocortical atrophy, third ventricular width, and cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Archives of Neurology*, 63(9), 1301–1306. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1001/archneur.63.9.1301>
- Benedict, R. H. B., Cox, D., Thompson, L. L., Foley, F., Weinstock-Guttman, B., & Munschauer, F. (2004). Reliable screening for neuropsychological impairment in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, 10(6), 675–678. <https://doi.org/10.1191/1352458504ms1098oa>
- Benedict, R. H. B., DeLuca, J., Enzinger, C., Geurts, J. J. G., Krupp, L. B., & Rao, S. M. (2017). Neuropsychology of multiple sclerosis: Looking back and moving forward. In *Journal of the International Neuropsychological Society*. <https://doi.org/10.1017/S1355617717000959>
- Benedict, R. H. B., DeLuca, J., Phillips, G., LaRocca, N., Hudson, L. D., Rudick, R., & Consortium, M. S. O. A. (2017). Validity of the Symbol Digit Modalities Test as a cognition performance outcome measure for multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 23(5), 721–733. <https://doi.org/10.1177/1352458517690821>
- Benedict, R. H. B., Drake, A. S., Irwin, L. N., Frndak, S. E., Kunker, K. A., Khan, A. L., Kordovski, V. M., Motl, R. W., & Weinstock-Guttman, B. (2016). Benchmarks of meaningful impairment on the MSFC and BICAMS. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 22(14), 1874–1882. <https://doi.org/10.1177/1352458516633517>
- Benedict, R. H. B., Fischer, J. S., Archibald, C. J., Arnett, P. A., Beatty, W. W., Bobholz, J., Chelune, G. J., Fisk, J. D., Langdon, D. W., Caruso, L., Foley, F., LaRocca, N. G., Vowels, L., Weinstein, A., DeLuca, J., Rao, S. M., & Munschauer, F. (2002). Minimal neuropsychological assessment of MS patients: a consensus approach. *The Clinical Neuropsychologist*, 16(3), 381–397. <https://doi.org/10.1076/clin.16.3.381.13859>

- Benedict, R. H. B., Hulst, H. E., Bergsland, N., Schoonheim, M. M., Dwyer, M. G., Weinstock-Guttman, B., Geurts, J. J., & Zivadinov, R. (2013). Clinical significance of atrophy and white matter mean diffusivity within the thalamus of multiple sclerosis patients. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, *19*(11), 1478–1484. <https://doi.org/10.1177/1352458513478675>
- Benedict, R. H. B., 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. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, *9*(1), 95–101. <https://doi.org/10.1191/1352458503ms861oa>
- Benedict, R. H. B., Wahlig, E., Bakshi, R., Fishman, I., Munschauer, F., Zivadinov, R., & Weinstock-Guttman, B. (2005). Predicting quality of life in multiple sclerosis: accounting for physical disability, fatigue, cognition, mood disorder, personality, and behavior change. *J Neurol Sci*, *231*(1–2), 29–34. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2004.12.009>
- Benton, A. L. (1969). Development of a multilingual aphasia battery: Progress and problems. *Journal of the Neurological Sciences*, *9*(1), 39–48. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0022-510X\(69\)90057-4](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0022-510X(69)90057-4)
- Benton, A. L., Sivan, A. B., Hamsher, K. deS, Varney, N. R., & Spreen, O. (1994). *Contributions to neuropsychological assessment: A clinical manual*. Oxford University Press, USA.
- Blahova Dusankova, J., Kalincik, T., Dolezal, T., Kobelt, G., & Havrdova, E. (2012). Cost of multiple sclerosis in the Czech Republic: the COMS study. *Mult Scler*, *18*(5), 662–668. <https://doi.org/10.1177/1352458511424422>
- Boringa, J. B., Lazeron, R. H., Reuling, I. E., Adèr, H. J., Pfenning, L., Lindeboom, J., de Sonneville, L. M., Kalkers, N. F., & Polman, C. H. (2001). The brief repeatable battery of neuropsychological tests: normative values allow application in multiple sclerosis clinical practice. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, *7*(4), 263–267. <https://doi.org/10.1177/135245850100700409>
- Brochet, B., & Ruet, A. (2019). Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis With Regards to Disease Duration and Clinical Phenotypes . In *Frontiers in Neurology* (Vol. 10). <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fneur.2019.00261>
- Cadden, M., & Arnett, P. (2015). Factors Associated with Employment Status in Individuals with Multiple Sclerosis. *Int J MS Care*, *17*(6), 284–291. <https://doi.org/10.7224/1537-2073.2014-057>

- Calabrese, M., Poretto, V., Favaretto, A., Alessio, S., Bernardi, V., Romualdi, C., Rinaldi, F., Perini, P., & Gallo, P. (2012). Cortical lesion load associates with progression of disability in multiple sclerosis. *Brain : A Journal of Neurology*, *135*(Pt 10), 2952–2961. <https://doi.org/10.1093/brain/aws246>
- Chalah, M. A., & Ayache, S. S. (2017). Deficits in Social Cognition: An Unveiled Signature of Multiple Sclerosis. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *23*(3), 266–286. [https://doi.org/DOI: 10.1017/S1355617716001156](https://doi.org/DOI:10.1017/S1355617716001156)
- Chiaravalloti, N. D., & DeLuca, J. (2008). Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Lancet Neurol*, *7*(12), 1139–1151. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(08\)70259-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(08)70259-X)
- Chitnis, T., Gonzalez, C., Healy, B. C., Saxena, S., Rosso, M., Barro, C., Michalak, Z., Paul, A., Kivisakk, P., Diaz-Cruz, C., Sattarnezhad, N., Pierre, I. V., Glanz, B. I., Tomic, D., Kropshofer, H., Häring, D., Leppert, D., Kappos, L., Bakshi, R., ... Kuhle, J. (2018). Neurofilament light chain serum levels correlate with 10-year MRI outcomes in multiple sclerosis. *Annals of Clinical and Translational Neurology*, *5*(12), 1478–1491. <https://doi.org/10.1002/acn3.638>
- Clemens, L., & Langdon, D. (2018). How does cognition relate to employment in multiple sclerosis? A systematic review. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, *26*, 183–191. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.msard.2018.09.018>
- Comabella, M., & Montalban, X. (2014). Body fluid biomarkers in multiple sclerosis. *The Lancet Neurology*, *13*(1), 113–126. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70233-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70233-3)
- Comi, G., Patti, F., Rocca, M. A., Mattioli, F. C., Amato, M. P., Gallo, P., Centonze, D., Pozzilli, C., Saccà, F., Bergh, F. T., Bartezaghi, M., Turrini, R., & Filippi, M. (2017). Efficacy of fingolimod and interferon beta-1b on cognitive, MRI, and clinical outcomes in relapsing–remitting multiple sclerosis: an 18-month, open-label, rater-blinded, randomised, multicentre study (the GOLDEN study). *Journal of Neurology*, *264*(12), 2436–2449. <https://doi.org/10.1007/s00415-017-8642-5>
- Compston, A., & Coles, A. (2002). Multiple sclerosis. *Lancet (London, England)*, *359*(9313), 1221–1231. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)08220-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)08220-X)
- Costa, S. L., Genova, H. M., DeLuca, J., & Chiaravalloti, N. D. (2017). Information processing speed in multiple sclerosis: Past, present, and future. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, *23*(6), 772–789. <https://doi.org/10.1177/1352458516645869>
- Covey, T. J., Shucard, J. L., Shucard, D. W., Stegen, S., & Benedict, R. H. (2012). Comparison of neuropsychological impairment and vocational outcomes in systemic

- lupus erythematosus and multiple sclerosis patients. *J Int Neuropsychol Soc*, 18(3), 530–540. <https://doi.org/10.1017/S1355617712000057>
- Cruz-Gomez, Á. J., Forero, L., Lozano-Soto, E., Cano-Cano, F., Sanmartino, F., Rashid-López, R., Paz-Expósito, J., Gómez Ramirez, J. D., Espinosa-Rosso, R., & González-Rosa, J. J. (2021). Cortical Thickness and Serum NfL Explain Cognitive Dysfunction in Newly Diagnosed Patients With Multiple Sclerosis. *Neurology - Neuroimmunology Neuroinflammation*, 8(6). <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000001074>
- Delis, D. C., Kaplan, E., & Kramer, J. H. (2001). *Delis-Kaplan executive function system* (APA PsycTe). APA PsycTests. <https://doi.org/https://doi.org/10.1037/t15082-000>
- Delis, D. C., Kramer, J. H., Kaplan, E., & Ober, B. A. (2000). *California Verbal Learning Test – second edition. Adult version. Manual*. Psychological Corporation.
- Deloire, M. S. A., Ruet, A., Hamel, D., Bonnet, M., Dousset, V., & Brochet, B. (2011). MRI predictors of cognitive outcome in early multiple sclerosis. *Neurology*, 76(13), 1161–1167. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318212a8be>
- DeLuca, J., Chelune, G. J., Tulskey, D. S., Lengenfelder, J., & Chiaravalloti, N. D. (2004). Is speed of processing or working memory the primary information processing deficit in multiple sclerosis? *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 26(4), 550–562. <https://doi.org/10.1080/13803390490496641>
- Disanto, G., Adiutori, R., Dobson, R., Martinelli, V., Costa, G. D., Runia, T., Evdoshenko, E., Thouvenot, E., Trojano, M., Norgren, N., Teunissen, C., Kappos, L., Giovannoni, G., & Kuhle, J. (2016). Serum neurofilament light chain levels are increased in patients with a clinically isolated syndrome. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 87(2), 126–129. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2014-309690>
- Disanto, G., Barro, C., Benkert, P., Naegelin, Y., Schädelin, S., Giardiello, A., Zecca, C., Blennow, K., Zetterberg, H., Leppert, D., Kappos, L., Gobbi, C., & Kuhle, J. (2017). Serum Neurofilament light: A biomarker of neuronal damage in multiple sclerosis. *Annals of Neurology*, 81(6), 857–870. <https://doi.org/10.1002/ana.24954>
- Dorstyn, D. S., Roberts, R. M., Murphy, G., & Haub, R. (2017). Employment and multiple sclerosis: A meta-analytic review of psychological correlates. *Journal of Health Psychology*, 1359105317691587. <https://doi.org/10.1177/1359105317691587>
- Dudley, C., & Steadman, K. (2016). *A guide for Health Care Professionals to have a Conversation on Work with People with Multiple Sclerosis: Why and how should health care professionals hold conversations with people living with MS regarding work?* (T. W. F. and E. M. S. Platform (ed.)).

- Duffy, J. R. (2013). *Motor speech disorders: substrates, differential diagnosis, and management* (P. (Firm) (ed.); 3rd ed.). Mosby.
- Dusankova, J. B., Kalincik, T., Havrdova, E., & Benedict, R. H. B. (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). *Clinical Neuropsychologist*, 26(7), 1186–1200. <https://doi.org/10.1080/13854046.2012.725101>
- Feenaughty, L., Guo, L.-Y., Weinstock-Guttman, B., Ray, M., Benedict, R. H. B., & Tjaden, K. (2021). Impact of Cognitive Impairment and Dysarthria on Spoken Language in Multiple Sclerosis. *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS*, 27(5), 450–460. <https://doi.org/10.1017/S1355617720001113>
- Feenaughty, L., Tjaden, K., Weinstock-Guttman, B., & Benedict, R. H. B. (2018). Separate and Combined Influence of Cognitive Impairment and Dysarthria on Functional Communication in Multiple Sclerosis. *American Journal of Speech-Language Pathology*, 27(3), 1051–1065. [https://doi.org/10.1044/2018\\_AJSLP-17-0174](https://doi.org/10.1044/2018_AJSLP-17-0174)
- Feinstein, A. (2006). Mood disorders in multiple sclerosis and the effects on cognition. *Journal of the Neurological Sciences*, 245(1–2), 63–66.
- Filippi, M., Preziosa, P., Copetti, M., Riccitelli, G., Horsfield, M. A., Martinelli, V., Comi, G., & Rocca, M. A. (2013). Gray matter damage predicts the accumulation of disability 13 years later in MS. *Neurology*, 81(20), 1759–1767. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000435551.90824.d0>
- Fischer, J. S., Jak, A. J., Kniker, J. E., Rudick, R. A., & Cutter, G. (2001). *Multiple Sclerosis Functional Composite Measure (MSFC): Administration and scoring manual (revised)*. National Multiple Sclerosis Society.
- Gaetani, L., Salvadori, N., Lisetti, V., Eusebi, P., Mancini, A., Gentili, L., Borrelli, A., Portaccio, E., Sarchielli, P., Blennow, K., Zetterberg, H., Parnetti, L., Calabresi, P., & Di Filippo, M. (2019). Cerebrospinal fluid neurofilament light chain tracks cognitive impairment in multiple sclerosis. *Journal of Neurology*, 0123456789. <https://doi.org/10.1007/s00415-019-09398-7>
- Gronwall, D. M. (1977). Paced auditory serial-addition task: a measure of recovery from concussion. *Perceptual and Motor Skills*, 44(2), 367–373. <https://doi.org/10.2466/pms.1977.44.2.367>
- Gudesblatt, M., Wissemann, K., Zarif, M., Bumstead, B., Fafard, L., Wilken, J., Blitz, K., Buhse, M., Santra, S., Hotermans, C., & Lee, L. (2018). Improvement in Cognitive

- Function as Measured by NeuroTrax in Patients with Relapsing Multiple Sclerosis Treated with Natalizumab: A 2-Year Retrospective Analysis. *CNS Drugs*, 32(12), 1173–1181. <https://doi.org/10.1007/s40263-018-0553-1>
- Hartelius, L., Runmarker, B., & Andersen, O. (2000). Prevalence and characteristics of dysarthria in a multiple-sclerosis incidence cohort: relation to neurological data. *Folia Phoniatrica et Logopaedica: Official Organ of the International Association of Logopedics and Phoniatrics (IALP)*, 52(4), 160–177. <https://doi.org/10.1159/000021531>
- Havrdová, E. (Ed.). (2013). *Roztroušená skleróza* (Aeskulap). Mladá fronta.
- Havrdova, E., Zivadinov, R., Krasensky, J., Dwyer, M. G., Novakova, I., Dolezal, O., Ticha, V., Dusek, L., Houzvickova, E., Cox, J. ., Bergsland, N., Hussein, S., Svobodnik, A., Seidl, Z., Vaneckova, M., & Horakova, D. (2009). Randomized study of interferon beta-1a, low-dose azathioprine, and low-dose corticosteroids in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, 15(8), 965–976. <https://doi.org/10.1177/1352458509105229>
- Hlavnička, J., Čmejla, R., Tykalová, T., Šonka, K., Růžička, E., & Rusz, J. (2017). Automated analysis of connected speech reveals early biomarkers of Parkinson's disease in patients with rapid eye movement sleep behaviour disorder. *Scientific Reports*, 7(1), 12. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-00047-5>
- Ho, D., Imai, K., King, G., & Stuart, E. A. (2011). MatchIt: Nonparametric Preprocessing for Parametric Causal Inference. *Journal of Statistical Software*, 42(8 SE-Articles), 1–28. <https://doi.org/10.18637/jss.v042.i08>
- Honarmand, K., Akbar, N., Kou, N., & Feinstein, A. (2011). Predicting employment status in multiple sclerosis patients: the utility of the MS functional composite. *J Neurol*, 258(2), 244–249. <https://doi.org/10.1007/s00415-010-5736-8>
- Hynčicová, E., Vyhnálek, M., Kalina, A., Martinkovič, L., Nikolai, T., Lisý, J., Hort, J., Meluzínová, E., & Laczó, J. (2017). Cognitive impairment and structural brain changes in patients with clinically isolated syndrome at high risk for multiple sclerosis. *Journal of Neurology*, 264(3), 482–493. <https://doi.org/10.1007/s00415-016-8368-9>
- Jacobsen, C., Zivadinov, R., Myhr, K.-M., Dalaker, T. O., Dalen, I., Bergsland, N., & Farbu, E. (2020). Brain atrophy and employment in multiple sclerosis patients: a 10-year follow-up study. *Multiple Sclerosis Journal - Experimental, Translational and Clinical*, 6(1), 2055217320902481. <https://doi.org/10.1177/2055217320902481>
- Jakimovski, D., Zivadinov, R., Ramanathan, M., Hagemeyer, J., Weinstock-Guttman, B., Tomic, D., Kropshofer, H., Fuchs, T. A., Barro, C., Leppert, D., Yaldizli, O., Kuhle, J.,

- & Benedict, R. H. (2019). Serum neurofilament light chain level associations with clinical and cognitive performance in multiple sclerosis: A longitudinal retrospective 5-year study. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 1352458519881428. <https://doi.org/10.1177/1352458519881428>
- Johnen, A., Landmeyer, N. C., Bürkner, P. C., Wiendl, H., Meuth, S. G., & Holling, H. (2017). Distinct cognitive impairments in different disease courses of multiple sclerosis—A systematic review and meta-analysis. In *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* (Vol. 83). <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.09.005>
- Jones, N., Napier, C. A., Baneke, P., Bastin, G., Chandraratna, D., Paterson, S., & Federation, M. S. I. (2016). *Global MS Employment Report 2016*.
- Julian, L. J., Vella, L., Vollmer, T., Hadjimichael, O., & Mohr, D. C. (2008). Employment in multiple sclerosis. Exiting and re-entering the work force. *J Neurol*, 255(9), 1354–1360. <https://doi.org/10.1007/s00415-008-0910-y>
- Kalatha, T., Arnaoutoglou, M., Koukoulidis, T., Hatzifilippou, E., Bouras, E., Baloyannis, S., & Koutsouraki, E. (2019). Does cognitive dysfunction correlate with neurofilament light polypeptide levels in the CSF of patients with multiple sclerosis? *Journal of International Medical Research*, 030006051984055. <https://doi.org/10.1177/0300060519840550>
- Kalb, R., Beier, M., Benedict, R. H. B., Charvet, L., Costello, K., Feinstein, A., Gingold, J., Goverover, Y., Halper, J., Harris, C., Kostich, L., Krupp, L., Lathi, E., LaRocca, N., Thrower, B., & DeLuca, J. (2018). Recommendations for cognitive screening and management in multiple sclerosis care. *Multiple Sclerosis Journal*, 24(13), 1665–1680. <https://doi.org/10.1177/1352458518803785>
- Kalincik, T., Horakova, D., Dolezal, O., Krasensky, J., Vaneckova, M., Seidl, Z., & Havrdova, E. (2012). Interferon, azathioprine and corticosteroids in multiple sclerosis: 6-year follow-up of the ASA cohort. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 114(7), 940–946. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2012.02.014>
- Kalincik, T., Vaneckova, M., Tyblova, M., Krasensky, J., Seidl, Z., Havrdova, E., & Horakova, D. (2012). Volumetric MRI markers and predictors of disease activity in early multiple sclerosis: a longitudinal cohort study. *PLoS One*, 7(11), e50101. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0050101>
- Kalron, A. (2014). The Relationship between Specific Cognitive Domains, Fear of Falling, and Falls in People with Multiple Sclerosis. *BioMed Research International*, 2014, 281760. <https://doi.org/10.1155/2014/281760>

- Kincses, Z. T., Ropele, S., Jenkinson, M., Khalil, M., Petrovic, K., Loitfelder, M., Langkammer, C., Aspeck, E., Wallner-Blazek, M., Fuchs, S., Jehna, M., Schmidt, R., Vécsei, L., Fazekas, F., & Enzinger, C. (2011). Lesion probability mapping to explain clinical deficits and cognitive performance in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, *17*(6), 681–689. <https://doi.org/10.1177/1352458510391342>
- Kingwell, E., Marriott, J. J., Jetté, N., Pringsheim, T., Makhani, N., Morrow, S. A., Fisk, J. D., Evans, C., Béland, S. G., Kulaga, S., Dykeman, J., Wolfson, C., Koch, M. W., & Marrie, R. A. (2013). Incidence and prevalence of multiple sclerosis in Europe: a systematic review. *BMC Neurology*, *13*, 128. <https://doi.org/10.1186/1471-2377-13-128>
- Kobelt, G., Berg, J., Lindgren, P., Fredrikson, S., & Jonsson, B. (2006). Costs and quality of life of patients with multiple sclerosis in Europe. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, *77*(8), 918–926. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2006.090365>
- Kobelt, G., Thompson, A., Berg, J., Gannedahl, M., & Eriksson, J. (2017). New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, *23*(8), 1123–1136. <https://doi.org/10.1177/1352458517694432>
- Krause, I., Kern, S., Horntrich, A., & Ziemssen, T. (2013). Employment status in multiple sclerosis: impact of disease-specific and non-disease-specific factors. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, *19*(13), 1792–1799. <https://doi.org/10.1177/1352458513485655>
- Kremenutzky, M., Rice, G. P. A., Baskerville, J., Wingerchuk, D. M., & Ebers, G. C. (2006). The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study 9: Observations on the progressive phase of the disease. *Brain*, *129*(3), 584–594. <https://doi.org/10.1093/brain/awh721>
- Kuhle, J., Barro, C., Andreasson, U., Derfuss, T., Lindberg, R., Sandelius, A., Liman, V., Norgren, N., Blennow, K., & Zetterberg, H. (2016). Comparison of three analytical platforms for quantification of the neurofilament light chain in blood samples: ELISA, electrochemiluminescence immunoassay and Simoa. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, *54*(10), 1655–1661. <https://doi.org/10.1515/cclm-2015-1195>
- Kuhle, J., Barro, C., Disanto, G., Mathias, A., Soneson, C., Bonnier, G., Yaldizli, Ö., Regeniter, A., Derfuss, T., Canales, M., Schlupe, M., Du Pasquier, R., Krueger, G., & Granziera, C. (2016). Serum neurofilament light chain in early relapsing remitting MS is increased and correlates with CSF levels and with MRI measures of disease severity.



- Multiple Sclerosis*, 22(12), 1550–1559. <https://doi.org/10.1177/1352458515623365>
- Kurtzke, J. F. (1983). Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*, 33(11), 1444–1452. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6685237>
- Labiano-Fontcuberta, A., Martínez-Ginés, M. L., Aladro, Y., Ayuso, L., Mitchell, A. J., Puertas-Martín, V., Cerezo, M., Higuera, Y., & Benito-León, J. (2016). A comparison study of cognitive deficits in radiologically and clinically isolated syndromes. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 22(2), 250–253. <https://doi.org/10.1177/1352458515591072>
- Langdon, D. W. (2011). Cognition in multiple sclerosis. *Current Opinion in Neurology*, 24(3), 244–249. <https://doi.org/10.1097/WCO.0b013e328346a43b>
- Langdon, D. W., Amato, M. P., Boringa, J., Brochet, B., Foley, F., Fredrikson, S., Hämäläinen, P., Hartung, H. P., Krupp, L., Penner, I. K., Reder, A. T., & Benedict, R. H. B. (2012). Recommendations for a brief international cognitive assessment for multiple sclerosis (BICAMS). *Multiple Sclerosis Journal*, 18(6), 891–898. <https://doi.org/10.1177/1352458511431076>
- Lublin, F. D., Reingold, S. C., Cohen, J. A., Cutter, G. R., Sørensen, P. S., Thompson, A. J., Wolinsky, J. S., Balcer, L. J., Banwell, B., Barkhof, F., Bebo, B. J., Calabresi, P. A., Clanet, M., Comi, G., Fox, R. J., Freedman, M. S., Goodman, A. D., Inglese, M., Kappos, L., ... Polman, C. H. (2014). Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology*, 83(3), 278–286. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000560>
- Messmer Uccelli, M., Specchia, C., Battaglia, M. A., & Miller, D. M. (2009). Factors that influence the employment status of people with multiple sclerosis: a multi-national study. *J Neurol*, 256(12), 1989–1996. <https://doi.org/10.1007/s00415-009-5225-0>
- Meyer-Moock, S., Feng, Y.-S., Maeurer, M., Dippel, F.-W., & Kohlmann, T. (2014). Systematic literature review and validity evaluation of the Expanded Disability Status Scale (EDSS) and the Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) in patients with multiple sclerosis. *BMC Neurology*, 14, 58. <https://doi.org/10.1186/1471-2377-14-58>
- Midaglia, L., Mulero, P., Montalban, X., Graves, J., Hauser, S. L., Julian, L., Baker, M., Schadrack, J., Gossens, C., Scotland, A., Lipsmeier, F., van Beek, J., Bernasconi, C., Belachew, S., & Lindemann, M. (2019). Adherence and Satisfaction of Smartphone- and Smartwatch-Based Remote Active Testing and Passive Monitoring in People With

- Multiple Sclerosis: Nonrandomized Interventional Feasibility Study. *J Med Internet Res*, 21(8), e14863. <https://doi.org/10.2196/14863>
- Modvig, S., Degn, M., Roed, H., Sørensen, T. L., Larsson, H. B. W., Langkilde, A. R., Frederiksen, J. L., & Sellebjerg, F. (2015). Cerebrospinal fluid levels of chitinase 3-like 1 and neurofilament light chain predict multiple sclerosis development and disability after optic neuritis. *Multiple Sclerosis*, 21(14), 1761–1770. <https://doi.org/10.1177/1352458515574148>
- Moore, P., Harding, K. E., Clarkson, H., Pickersgill, T. P., Wardle, M., & Robertson, N. P. (2013). Demographic and clinical factors associated with changes in employment in multiple sclerosis. *Mult Scler*, 19(12), 1647–1654. <https://doi.org/10.1177/1352458513481396>
- Morrow, S. A., Classen, S., Monahan, M., Danter, T., Taylor, R., Krasniuk, S., Rosehart, H., & He, W. (2018). On-road assessment of fitness-to-drive in persons with MS with cognitive impairment: A prospective study. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 24(11), 1499–1506. <https://doi.org/10.1177/1352458517723991>
- Morrow, S. A., Rosehart, H., & Pantazopoulos, K. (2016). Anxiety and Depressive Symptoms Are Associated With Worse Performance on Objective Cognitive Tests in MS. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 28(2), 118–123. <https://doi.org/10.1176/appi.neuropsych.15070167>
- Noffs, G., Perera, T., Kolbe, S. C., Shanahan, C. J., Boonstra, F. M. C., Evans, A., Butzkueven, H., van der Walt, A., & Vogel, A. P. (2018). What speech can tell us: A systematic review of dysarthria characteristics in Multiple Sclerosis. *Autoimmunity Reviews*, 17(12), 1202–1209. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2018.06.010>
- Novotný, M., Rusz, J., Čmejla, R., & Růžička, E. (2014). Automatic Evaluation of Articulatory Disorders in Parkinson's Disease. *IEEE/ACM Transactions on Audio, Speech, and Language Processing*, 22(9), 1366–1378. <https://doi.org/10.1109/TASLP.2014.2329734>
- O'Brien, A., Gaudino-Goering, E., Shawaryn, M., Komaroff, E., Moore, N. B., & DeLuca, J. (2007). Relationship of the Multiple Sclerosis Neuropsychological Questionnaire (MSNQ) to functional, emotional, and neuropsychological outcomes. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 22(8), 933–948. <https://doi.org/10.1016/j.acn.2007.07.002>
- Papathanasiou, A., Messinis, L., Zampakis, P., Panagiotakis, G., Gourzis, P., Georgiou, V., & Papathanasopoulos, P. (2015). Thalamic atrophy predicts cognitive impairment in

- relapsing remitting multiple sclerosis. Effect on instrumental activities of daily living and employment status. *J Neurol Sci*, 358(1–2), 236–242. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2015.09.001>
- Piacentini, V., Mauri, I., Cattaneo, D., Gilardone, M., Montesano, A., & Schindler, A. (2014). Relationship between quality of life and dysarthria in patients with multiple sclerosis. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 95(11), 2047–2054. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2014.04.023>
- Polman, C. H., Reingold, S. C., Banwell, B., Clanet, M., Cohen, J. A., Filippi, M., Fujihara, K., Havrdova, E., Hutchinson, M., Kappos, L., Lublin, F. D., Montalban, X., O'Connor, P., Sandberg-Wollheim, M., Thompson, A. J., Waubant, E., Weinshenker, B., & Wolinsky, J. S. (2011). Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Annals of Neurology*, 69(2), 292–302. <https://doi.org/10.1002/ana.22366>
- Polman, C. H., Reingold, S. C., Edan, G., Filippi, M., Hartung, H.-P., Kappos, L., Lublin, F. D., Metz, L. M., McFarland, H. F., O'Connor, P. W., Sandberg-Wollheim, M., Thompson, A. J., Weinshenker, B. G., & Wolinsky, J. S. (2005). Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the “McDonald Criteria.” *Annals of Neurology*, 58(6), 840–846. <https://doi.org/10.1002/ana.20703>
- Popescu, V., Agosta, F., Hulst, H. E., Sluimer, I. C., Knol, D. L., Sormani, M. P., Enzinger, C., Ropele, S., Alonso, J., Sastre-Garriga, J., Rovira, A., Montalban, X., Bodini, B., Ciccarelli, O., Khaleeli, Z., Chard, D. T., Matthews, L., Palace, J., Giorgio, A., ... Group, M. S. (2013). Brain atrophy and lesion load predict long term disability in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 84(10), 1082–1091. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2012-304094>
- Quintana, E., Coll, C., Salavedra-Pont, J., Muñoz-San Martín, M., Robles-Cedeño, R., Tomàs-Roig, J., Buxó, M., Matute-Blanch, C., Villar, L. M., Montalban, X., Comabella, M., Perkal, H., Gich, J., & Ramió-Torrentà, L. (2018). Cognitive impairment in early stages of multiple sclerosis is associated with high cerebrospinal fluid levels of chitinase 3-like 1 and neurofilament light chain. *European Journal of Neurology*, 25(9), 1189–1191. <https://doi.org/10.1111/ene.13687>
- Rao, S. M. (1990). *A manual for the Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests in Multiple Sclerosis*. National Multiple Sclerosis Society.
- Rao, S. M., Leo, G. J., Ellington, L., Nauertz, T., Bernardin, L., & Unverzagt, F. (1991). Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. II. Impact on employment and social

- functioning. *Neurology*, 41(5), 692–696. <https://doi.org/10.1212/wnl.41.5.692>
- Rao, S. M., Leo, G. J., Haughton, V. M., St Aubin-Faubert, P., & Bernardin, L. (1989). Correlation of magnetic resonance imaging with neuropsychological testing in multiple sclerosis. *Neurology*, 39(2 Pt 1), 161–166. <https://doi.org/10.1212/wnl.39.2.161>
- Rao, S. M., Losinski, G., Mourany, L., Schindler, D., Mamone, B., Reece, C., Kemeny, D., Narayanan, S., Miller, D. M., Bethoux, F., Bermel, R. A., Rudick, R., & Alberts, J. (2017). Processing speed test: Validation of a self-administered, iPad(®)-based tool for screening cognitive dysfunction in a clinic setting. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 23(14), 1929–1937. <https://doi.org/10.1177/1352458516688955>
- Roberg, B. L., Somogie, M., Thelen, J. M., & Bruce, J. M. (2015). Articulation time does not affect speeded cognitive performance in multiple sclerosis. *Cognitive and Behavioral Neurology: Official Journal of the Society for Behavioral and Cognitive Neurology*, 28(1), 33–38. <https://doi.org/10.1097/WNN.0000000000000051>
- Rodgers, J. D., Tjaden, K., Feenaughty, L., Weinstock-Guttman, B., & Benedict, R. H. B. (2013). Influence of cognitive function on speech and articulation rate in multiple sclerosis. *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS*, 19(2), 173–180. <https://doi.org/10.1017/S1355617712001166>
- Roessler, R. T., Rumrill Jr, P. D., Li, J., & Leslie, M. J. (2015). Predictors of differential employment statuses of adults with multiple sclerosis. *J Vocat Rehabil*, 42, 141–152. <https://doi.org/10.3233/JVR-150731>
- Rossi, F., Giorgio, A., Battaglini, M., Stromillo, M. L., Portaccio, E., Goretti, B., Federico, A., Hakiki, B., Amato, M. P., & De Stefano, N. (2012). Relevance of brain lesion location to cognition in relapsing multiple sclerosis. *PloS One*, 7(11), e44826–e44826. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0044826>
- Rovaris, M., Filippi, M., Falautano, M., Minicucci, L., Rocca, M. A., Martinelli, V., & Comi, G. (1998). Relation between MR abnormalities and patterns of cognitive impairment in multiple sclerosis. *Neurology*, 50(6), 1601–1608. <https://doi.org/10.1212/wnl.50.6.1601>
- Ruano, L., Portaccio, E., Goretti, B., Nicolai, C., Severo, M., Patti, F., Cilia, S., Gallo, P., Grossi, P., Ghezzi, A., Roscio, M., Mattioli, F., Stampatori, C., Trojano, M., Viterbo, R. G., & Amato, M. P. (2017). Age and disability drive cognitive impairment in multiple sclerosis across disease subtypes. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 23(9), 1258–1267. <https://doi.org/10.1177/1352458516674367>

- Ruet, A., Deloire, M., Hamel, D., Ouallet, J. C., Petry, K., & Brochet, B. (2013). Cognitive impairment, health-related quality of life and vocational status at early stages of multiple sclerosis: a 7-year longitudinal study. *J Neurol*, *260*(3), 776–784. <https://doi.org/10.1007/s00415-012-6705-1>
- Rusz, J., Benova, B., Ruzickova, H., Novotny, M., Tykalova, T., Hlavnicka, J., Uher, T., Vaneckova, M., Anelova, M., Novotna, K., Kadrnozka, L., & Horakova, D. (2018). Characteristics of motor speech phenotypes in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, *19*. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2017.11.007>
- Rusz, J., Cmejla, R., Ruzickova, H., & Ruzicka, E. (2011). Quantitative acoustic measurements for characterization of speech and voice disorders in early untreated Parkinson's disease. *The Journal of the Acoustical Society of America*, *129*(1), 350–367. <https://doi.org/10.1121/1.3514381>
- Rusz, J., Hlavnička, J., Tykalová, T., Bušková, J., Ulmanová, O., Růžička, E., & Šonka, K. (2016). Quantitative assessment of motor speech abnormalities in idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder. *Sleep Medicine*, *19*, 141–147. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2015.07.030>
- Schiavolin, S., Leonardi, M., Giovannetti, A. M., Antozzi, C., Brambilla, L., Confalonieri, P., Mantegazza, R., & Raggi, A. (2013). Factors related to difficulties with employment in patients with multiple sclerosis: a review of 2002–2011 literature. *International Journal of Rehabilitation Research*, *36*(2). [https://journals.lww.com/intjrehabilres/Fulltext/2013/06000/Factors\\_related\\_to\\_difficulties\\_with\\_employment\\_in.3.aspx](https://journals.lww.com/intjrehabilres/Fulltext/2013/06000/Factors_related_to_difficulties_with_employment_in.3.aspx)
- Schoonheim, M. M., Popescu, V., Lopes, F. C. R., Wiebenga, O. T., Vrenken, H., Douw, L., Polman, C. H., Geurts, J. J. G., & Barkhof, F. (2012). Subcortical atrophy and cognition: Sex effects in multiple sclerosis. *Neurology*, *79*(17), 1754–1761. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182703f46>
- Siebert, R. J., & Abernethy, D. (2005). Depression in multiple sclerosis: a review. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *76*(4), 469–475.
- Simmons, R. D., Tribe, K. L., & McDonald, E. A. (2010). Living with multiple sclerosis: longitudinal changes in employment and the importance of symptom management. *J Neurol*, *257*(6), 926–936. <https://doi.org/10.1007/s00415-009-5441-7>
- Smith, A. (1982). *Symbol Digit Modalities Test (SDMT): Manual*. Western Psychological Services.
- Smith, M. M., & Arnett, P. A. (2005). Factors related to employment status changes in

- individuals with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 11(5), 602–609. <https://doi.org/10.1191/1352458505ms1204oa>
- Sormani, M. P., Arnold, D. L., & De Stefano, N. (2014). Treatment effect on brain atrophy correlates with treatment effect on disability in multiple sclerosis. *Ann Neurol*, 75(1), 43–49. <https://doi.org/10.1002/ana.24018>
- Srpova, B., Sobisek, L., Novotna, K., Uher, T., Friedova, L., Vaneckova, M., Krasensky, J., Kubala Havrdova, E., & Horakova, D. (2021). The clinical and paraclinical correlates of employment status in multiple sclerosis. *Neurological Sciences : Official Journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*. <https://doi.org/10.1007/s10072-021-05553-z>
- Sumowski, J. F., Benedict, R., Enzinger, C., Filippi, M., Geurts, J. J., Hamalainen, P., Hulst, H., Inglese, M., Leavitt, V. M., Rocca, M. A., Rosti-otajarvi, E. M., & Rao, S. (2018). *State of the field and priorities for the future. 0*. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004977>
- Sumowski, J. F., & Leavitt, V. M. (2013). Cognitive reserve in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, 19(9), 1122–1127. <https://doi.org/10.1177/1352458513498834>
- Taskila, T., Gulliford, J., & Bevan, S. (2013). *Returning to Work -Cancer survivors and the Health and Work Assessment and Advisory Service*. The Work Foundation.
- Tauhid, S., Chu, R., Sasane, R., Glanz, B. I., Neema, M., Miller, J. R., Kim, G., Signorovitch, J. E., Healy, B. C., Chitnis, T., Weiner, H. L., & Bakshi, R. (2015). Brain MRI lesions and atrophy are associated with employment status in patients with multiple sclerosis. *J Neurol*, 262(11), 2425–2432. <https://doi.org/10.1007/s00415-015-7853-x>
- Teunissen, C. E., Petzold, A., Bennett, J. L., Berven, F. S., Brundin, L., Comabella, M., Franciotta, D., Frederiksen, J. L., Fleming, J. O., Furlan, R., Hintzen, R. Q., Hughes, S. G., Johnson, M. H., Krasulova, D. E., Kuhle, J., Magnone, M. C., Rajda, C., Rejdak, K., Schmidt, H. K., ... Deisenhammer, F. (2009). *A consensus protocol for the standardization of cerebrospinal fluid collection and biobanking Supplemental data at www.neurology.org VIEWS & REVIEWS*. [www.neurology.org](http://www.neurology.org)
- Thompson, A. J., Banwell, B. L., Barkhof, F., Carroll, W. M., Coetzee, T., Comi, G., Correale, J., Fazekas, F., Filippi, M., Freedman, M. S., Fujihara, K., Galetta, S. L., Hartung, H. P., Kappos, L., Lublin, F. D., Marrie, R. A., Miller, A. E., Miller, D. H., Montalban, X., ... Cohen, J. A. (2018). Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *The Lancet Neurology*, 17(2), 162–173. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30470-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30470-2)

- Uher, T., Blahova-Dusankova, J., Horakova, D., Bergsland, N., Tyblova, M., Benedict, R. H. B., Kalincik, T., Ramasamy, D. P., Seidl, Z., Hagermeier, J., Vaneckova, M., Krasensky, J., Havrdova, E., & Zivadinov, R. (2014). Longitudinal MRI and neuropsychological assessment of patients with clinically isolated syndrome. *Journal of Neurology*, *261*(9), 1735–1744. <https://doi.org/10.1007/s00415-014-7413-9>
- Uher, T., Horakova, D., Kalincik, T., Bergsland, N., Tyblova, M., Ramasamy, D. P., Seidl, Z., Vaneckova, M., Krasensky, J., Havrdova, E., & Zivadinov, R. (2015). Early magnetic resonance imaging predictors of clinical progression after 48 months in clinically isolated syndrome patients treated with intramuscular interferon  $\beta$ -1a. *European Journal of Neurology*, *22*(7), 1113–1123. <https://doi.org/10.1111/ene.12716>
- Uher, T., Krasensky, J., Sobisek, L., Blahova Dusankova, J., Seidl, Z., Kubala Havrdova, E., Sormani, M. P., Horakova, D., Kalincik, T., & Vaneckova, M. (2018). Cognitive clinico-radiological paradox in early stages of multiple sclerosis. *Annals of Clinical and Translational Neurology*, *5*(1), 81–91. <https://doi.org/10.1002/acn3.512>
- Uher, T., Krasensky, J., Vaneckova, M., Sobisek, L., Seidl, Z., Havrdova, E., Bergsland, N., Dwyer, M. G., Horakova, D., & Zivadinov, R. (2017). A Novel Semiautomated Pipeline to Measure Brain Atrophy and Lesion Burden in Multiple Sclerosis: A Long Term Comparative Study. *J Neuroimaging*. <https://doi.org/10.1111/jon.12445>
- Uher, T., Vaneckova, M., Sobisek, L., Tyblova, M., Seidl, Z., Krasensky, J., Ramasamy, D., Zivadinov, R., Havrdova, E., Kalincik, T., & Horakova, D. (2017). Combining clinical and magnetic resonance imaging markers enhances prediction of 12-year disability in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, *23*(1), 51–61. <https://doi.org/10.1177/1352458516642314>
- Uher, T., Vaneckova, M., Sormani, M. P., Krasensky, J., Sobisek, L., Dusankova, J. B., Seidl, Z., Havrdova, E., Kalincik, T., Benedict, R. H. B., & Horakova, D. (2017). Identification of multiple sclerosis patients at highest risk of cognitive impairment using an integrated brain magnetic resonance imaging assessment approach. *European Journal of Neurology*, *24*(2), 292–301. <https://doi.org/10.1111/ene.13200>
- Virgilio, E., Vecchio, D., Crespi, I., Puricelli, C., Barbero, P., Galli, G., Cantello, R., Dianzani, U., & Comi, C. (2022). Cerebrospinal fluid biomarkers and cognitive functions at multiple sclerosis diagnosis. *Journal of Neurology*. <https://doi.org/10.1007/s00415-021-10945-4>
- Wattjes, M. P., Rovira, À., Miller, D., Yousry, T. A., Sormani, M. P., de Stefano, M. P., Tintoré, M., Auger, C., Tur, C., Filippi, M., Rocca, M. A., Fazekas, F., Kappos, L.,

- Polman, C., Barkhof, F., & Montalban, X. (2015). Evidence-based guidelines: MAGNIMS consensus guidelines on the use of MRI in multiple sclerosis--establishing disease prognosis and monitoring patients. In *Nature reviews. Neurology* (Vol. 11, Issue 10, pp. 597–606). <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2015.157>
- Wickstrom, A., Fagerstrom, M., Wickstrom, L., Granasen, G., Dahle, C., Vrethem, M., & Sundstrom, P. (2016). The impact of adjusted work conditions and disease-modifying drugs on work ability in multiple sclerosis. *Mult Scler.* <https://doi.org/10.1177/1352458516671818>
- Yorkston, K. M., Baylor, C., & Amtmann, D. (2014). Communicative participation restrictions in multiple sclerosis: associated variables and correlation with social functioning. *Journal of Communication Disorders*, 52, 196–206. <https://doi.org/10.1016/j.jcomdis.2014.05.005>
- Zivadinov, R., Havrdová, E., Bergsland, N., Tyblova, M., Hagemeyer, J., Seidl, Z., Dwyer, M. G., Vaneckova, M., Krasensky, J., Carl, E., Kalincik, T., & Horáková, D. (2013). Thalamic Atrophy Is Associated with Development of Clinically. *Radiology*, 268(3), 831–841. <https://doi.org/10.1148/radiol.13122424/-/DC1>
- Zivadinov, R., Sepcic, J., Nasuelli, D., De Masi, R., Bragadin, L. M., Tommasi, M. A., Zambito-Marsala, S., Moretti, R., Bratina, A., Ukmar, M., Pozzi-Mucelli, R. S., Grop, A., Cazzato, G., & Zorzon, M. (2001). A longitudinal study of brain atrophy and cognitive disturbances in the early phase of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 70(6), 773–780. <https://doi.org/10.1136/jnnp.70.6.773>



## 10. Seznam publikací

*Kumulativní IF<sub>2020</sub> = 27,217*

### 10.1 Seznam publikací *in extenso*, které jsou podkladem disertační práce

**Friedova, L.**, Motyl, J., Srpova, B., Oechtering, J., Barro, C., Vodehnalova, K., ... Uher, T. (2020). The weak association between neurofilament levels at multiple sclerosis onset and cognitive performance after 9 years. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 46. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2020.102534>. **IF<sub>2020</sub> = 4,339**

**Friedova, L.**, Ruzs, J., Motyl, J., Srpova, B., Vodehnalova, K., Andelova, M., ... Uher, T. (2019). Slowed articulation rate is associated with information processing speed decline in multiple sclerosis: A pilot study. *Journal of Clinical Neuroscience*. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2019.04.018>. **IF<sub>2020</sub> = 1,961**

**Kadrnozkova, L.**, Vaneckova, M., Sobisek, L., Benova, B., Kucerova, K., Motyl, J., ... Uher, T. (2018). Combining clinical and magnetic resonance imaging markers enhances prediction of 12-year employment status in multiple sclerosis patients. *Journal of the Neurological Sciences*, 388. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2018.02.045>. **IF<sub>2020</sub> = 3,181**

Srpova, B., Sobisek, L., Novotna, K., Uher, T., **Friedova, L.**, Vaneckova, M., ... Horakova, D. (2021). The clinical and paraclinical correlates of employment status in multiple sclerosis. *Neurological Sciences : Official Journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*. <https://doi.org/10.1007/s10072-021-05553-z>. **IF<sub>2020</sub> = 3,307**

## 10.2 Seznam publikací *in extenso*, které nejsou podkladem disertační práce

Andelova, M., Uher, T., Krasensky, J., Sobisek, L., Kusova, E., Srpova, B., Vodehnalova, K., **Friedova, L.**, Motyl, J., Preiningerova, J.L., Havrdova, E.K., Horakova, D., Vaneckova, M., 2019. Additive effect of spinal cord volume, diffuse and focal cord pathology on disability in multiple sclerosis. *Front. Neurol.* <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00820>. **IF<sub>2020</sub> = 4,003**

Motyl, J., **Friedova, L.**, Vaneckova, M., Krasensky, J., Lorincz, B., Blahova Dusankova, J., Andelova, M., Fuchs, T.A., Kubala Havrdova, E., Benedict, R.H.B., Horakova, D., Uher, T., 2021. Isolated Cognitive Decline in Neurologically Stable Patients with *Multiple Sclerosis*. *Diagnostics 11*. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11030464>. **IF<sub>2020</sub> = 3,706**

Rusz, J., Benova, B., Ruzickova, H., Novotny, M., Tykalova, T., Hlavnicka, J., Uher, T., Vaneckova, M., Andelova, M., Novotna, K., **Kadrnozka, L.**, Horakova, D., 2018. Characteristics of motor speech phenotypes in multiple sclerosis. *Mult. Scler. Relat. Disord.* 19. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2017.11.007>. **IF<sub>2020</sub> = 4,339**

Rusz, J., Vaneckova, M., Benova, B., Tykalova, T., Novotny, M., Ruzickova, H., Uher, T., Andelova, M., Novotna, K., **Friedova, L.**, Motyl, J., Kucerova, K., Krasensky, J., Horakova, D., 2019. Brain volumetric correlates of dysarthria in multiple sclerosis. *Brain Lang.* 194, 58–64. <https://doi.org/10.1016/j.bandl.2019.04.009>. **IF<sub>2020</sub> = 2,381**

### 10.3 Seznam publikací v recenzovaných neimpaktovaných periodikách *in extenso*, které nejsou podkladem disertační práce

Kővári, M., Novotná, K., Havlíčková, M., Roubíčková, L., Konvalinková, R.,

**Kadrnožková, L.**, & Suchá, L. (2018). Léčba roztroušené sklerózy z pohledu rehabilitace. *Rehabil. Fyz. Lék.*, 25(1).

Novotná, K., Janatová, M., **Kadrnožková, L.**, Holeňová, M., Motýl, J., Horáková, D., &

Havrdová Kubala, E. (2018). Pilotní studie využitelnosti nového programu pro kognitivní rehabilitaci osob s roztroušenou sklerózou. *Rehabil. Fyz. Lék.*, 25(3), 131–136.

Novotná, K., **Kadrnožková, L.**, & Blahová Dušánková, J. (2020). Kognitivní rehabilitace u roztroušené sklerózy. *Neurologie pro Praxi*, 21(1), 55–59.  
<https://doi.org/10.36290/neu.2020.005>