

Univerzita Karlova
1. lékařská fakulta

Autoreferát disertační práce



UNIVERZITA KARLOVA
1. lékařská fakulta

Roztroušená skleróza – neuropsychologické markery
pro sledování aktivity nemoci

Multiple Sclerosis – Neuropsychological markers
for monitoring disease activity

Lucie Friedová

Praha, 2022

Doktorský studijní program Neurovědy
Univerzita Karlova a Akademie věd České republiky

Program: Neurovědy

Předseda oborové rady: prof. MUDr. Jan Laczó, Ph.D.

Školící pracoviště: Neurologická klinika 1. LF UK a VFN

Kateřinská 30, 128 21 Praha 2

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

Disertační práce bude nejméně pět pracovních dnů před konáním obhajoby zveřejněna k nahlížení veřejnosti v tištěné podobě na Oddělení pro vědeckou činnost a zahraniční styky Děkanátu 1. lékařské fakulty.

OBSAH

ABSTRAKT.....	4
ABSTRACT.....	5
1. ÚVOD	6
2. CÍLE A HYPOTÉZY.....	8
3. METODIKA.....	9
4. VÝSLEDKY.....	13
5. DISKUSE	18
6. ZÁVĚRY A ZHODNOCENÍ CÍLŮ A HYPOTÉZ.....	20
7. LITERATURA	22
8. SEZNAM PUBLIKACÍ.....	26

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

1. Úvod

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 časně zahájení protizánětlivé terapie, která musí být adekvátní tíži základního onemocnění a individuálním potřebám každého pacienta. 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.

Mezi častý symptom RS patří porucha kognitivních funkcí, která je spojovaná s celkovou kvalitou 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). 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). Další velmi často zasaženou kognitivní doménou je paměť (Benedict et al., 2012; Chiaravalloti & DeLuca, 2008). Kognitivní deficit bývá na magnetické rezonanci (MR) spojen nejen s celkovým objemem lézí, ale také s globální a regionální atrofií mozku (Rao et al., 1989; Rovaris et al., 1998). Nejvíce používanou metodou pro hodnocení kognitivních funkcí jsou objektivní neuropsychologické testy a testové baterie. 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.

Díky časnému a pravidelnému monitoringu kognitivních funkcí 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 průběžnosti z důvodu RS. Neuropsychologický monitoring tak může vést k časně kognitivní rehabilitaci, psychologickému poradenství či hledání optimálních kompenzačních strategií.

Mezi další časté příznaky RS patří dysartrie, jejíž prevalence je u RS vyšší než 50 % a pouze zhruba 20 % pacientů je zcela bez poruch řeči (Hartelius et al., 2000; Rusz 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, průčeschnost i celkovou kvalitu života pacienta (Piacentini et al., 2014; Yorkston et al., 2014).

Přestože je prevalence kognitivních funkcí i poruch řeči u RS vysoká, souvislost mezi těmito dvěma symptomy není dobře prozkoumána. Díky lepšímu pochopení základních vztahů mezi řeči a kognitivními funkcemi bychom mohli být schopni lépe identifikovat pacienty s RS, kteří by mohli profitovat z logoterapie nebo kognitivní rehabilitace.

Onemocnění RS často vede k omezení průčeschnosti a následné nutnosti pracovní činnosti omezit či zcela ukončit ještě v produktivním období života (Julian et al., 2008; Kobelt et al., 2006). Uchování průčeschnosti 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).

Snížení psychické výkonnosti je dle četných studií jedním z hlavních důvodů předčasného omezení průčeschnosti z důvodu RS (Beatty et al., 1995; Benedict et al., 2016; Clemens & Langdon, 2018; Honarmand et al., 2011). Vzhledem k rostoucímu zájmu o téma průčeschnosti 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. Z těchto důvodů je důležité identifikovat nejvýznamnější markery průčeschnosti dostupné při monitoringu pacienta v běžné klinické praxi.

V posledních letech se do popředí studií zabývajících se novými markery pro diagnostiku a sledování onemocnění dostávají sérové hladiny lehkých řetězců neurofilament (sNfL). Jedná se o slibný biomarker aktivity onemocnění u RS (Comabella & Montalban, 2014; Kuhle et al., 2016).

Studii 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).

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).

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. Časně hladiny sNfL negativně korelují s kognitivním výkonem pacientů na počátku onemocnění a v průběhu dlouhodobého sledování
2. Časně 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

3.1 Studie I – Řečové markery

3.1.1 Výzkumný soubor

Studie se účastnilo celkem 141 pacientů s RS dle McDonaldových kritérií 2010 (Polman et al., 2011), z čehož 122 pacientů absolvovalo kompletní řečové a kognitivní vyšetření. Řečové vyšetření absolvovala také kontrolní skupina 60 osob odpovídajícího věku a pohlaví.

3.1.2 Akustická analýza artikulační rychlosti

Účastníci absolvovali tři řečové úlohy: 1) 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.

3.1.3 Neuropsychologické vyšetření

Pacienti absolvovali dva testy rychlosti zpracování informací: PASAT-3 (Gronwall, 1977; Rao, 1990) a SDMT (Benedict et al., 2012; Smith, 1982). Pro hodnocení symptomů deprese byl použit dotazník Beck Depression Inventory (BDI) (Beck et al., 1996). Zhoršení u jednoho testu bylo hodnoceno na úrovni 1,5 směrodatné odchylky pod průměrem dle věkové 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. Prediktivní přesnost artikulačních charakteristik řeči pro detekci podprůměrné rychlosti zpracování informací 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.

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 (Kalincik et al., 2012; Uher et al., 2014). Pacientům byl původně diagnostikován klinicky izolovaný syndrom (Polman et al., 2005), později byla diagnóza pacientů překlasifikována na RR RS (Thompson et al., 2018). Z celkového počtu 220 pacientů zařazených do studie probíhala analýza na skupině 58 pacientů, kteří absolvovali kognitivní vyšetření ve všech požadovaných časových bodech 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. Postupy odběru vzorků byly provedeny podle standardního protokolu (Teunissen et al., 2009). Koncentrace NfL v likvoru byla měřena metodou ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay). Postup byl proveden podle pokynů výrobce. Koncentrace sNfL byla měřena platformou Simoa (Quanterix) v univerzitní nemocnici v Basileji (University Hospital Basel). Analýza koncentrace sNfL byla provedena ze vzorků získaných při screeningu, v M12 a M24 od zahájení DMT terapie. 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 (Benedict et al., 2012; Gronwall, 1977; Rao, 1990). Pro hodnocení symptomů deprese byl použit dotazník BDI (Beck et al., 1996). Neuropsychologické vyšetření proběhlo v M0, dále pak po 1, 2 a 9 letech. Sledovanou proměnnou bylo zhoršení kognitivní výkonnosti během 9 let, definováno jako přítomnost poklesu hrubého skóre mezi počátkem onemocnění a následnými retesty.

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). 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. Logistická regresní analýza byla použita k testování vztahů mezi kognitivním poklesem a patologickými hladinami NfL definovanými pomocí 90. percentilu a ke zkoumání vztahu mezi časnými MR měřeními a kognitivními výsledky po 9 letech sledování. Všechny regresní modely byly upraveny na věk, pohlaví, kognitivní výkon na počátku studie a užívanou léčbu během následného sledování. Ke kontrole poměrného množství falešně pozitivních výsledků byla použita Benjamini-Hochberg (BH) korekce.

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. Z původního souboru 1253 pacientů byla do krossekční studie práceschopnosti 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 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). Ze 181 pacientů zařazených do původní studie ASA byla v této longitudinální studii použita data od 145 pacientů s kompletními daty. Analýza byla provedena na dvou skupinách pacientů v závislosti na jejich práceschopnosti v průběhu studie.

3.3.2 Neuropsychologické a další klinická vyšetření

V rámci krossekční studie pacienti absolvovali baterii testů BICAMS a test PASAT-3 (Benedict et al., 2012; Gronwall, 1977; Rao, 1990). Pro hodnocení symptomů deprese byl použit dotazník BDI (Beck et al., 1996). V rámci krossekční studie pacienti absolvovali také

testy z baterie MSFC (Fischer et al., 2001) a test zrakové ostrosti (2,5% Sloan) (Balcer et al., 2003).

3.3.3 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. 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/). Absolutní globální a regionální objemy mozku byly normalizovány na intrakraniální objem.

3.3.4. Hodnocení stavu zaměstnanosti

V rámci krossekční studie bylo hodnoceno, zda pacienti pracují na plný úvazek, na částečný úvazek, 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 průběžnost a počet odpracovaných hodin sledována během pravidelných klinických vyšetření po dobu 12 let. Sledovanou závislou bylo zhoršení stavu zaměstnání v průběhu 12 let sledování (přechod ze skupiny „žádné omezení zaměstnání z důvodu RS“ do skupiny „omezení zaměstnání z důvodu RS“). Pro ověření a zpřesnění údajů ohledně průběžnosti byl s každým pacientem proveden retrospektivní polostrukturovaný rozhovor vedený psychologem, který měl za cíl identifikovat důvody omezení průběžnosti.

3.3.5 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 metodou párování. K porovnání skupin byl použit t-test, neparametrický Mannův-Whitney U-test a Pearson chí-kvadrát test. Velikost účinku byla kvantifikována pomocí Cohenova 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 průběhu schopnosti během 12 let hodnoceny pomocí Coxových modelů proporcionálních rizik (adjustované, neadjustované, univariátní, multivariátní). Vhodnost modelů byla porovnána pomocí R^2 . Doba od počátku do vzniku události (omezení pracovní činnosti v důsledku RS) byla odhadnuta pomocí Kaplan-Meier odhadů funkcí přežití.

4. Výsledky

4.1 Studie I – Řečové markery

4.1.1 Charakteristiky vzorku

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. Ve srovnání se zdravými kontrolami párovanými na pohlaví a věk byla rychlost diadochokineze i artikulační rychlost čtení u pacientů pomalejší, zatímco u rychlosti monologu nebyl statistický rozdíl.

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 ($\rho = 0,48$, $p < 0,001$). Pomalejší diadochokinetická 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 ($\rho = 0,17$; $p = 0,061$).

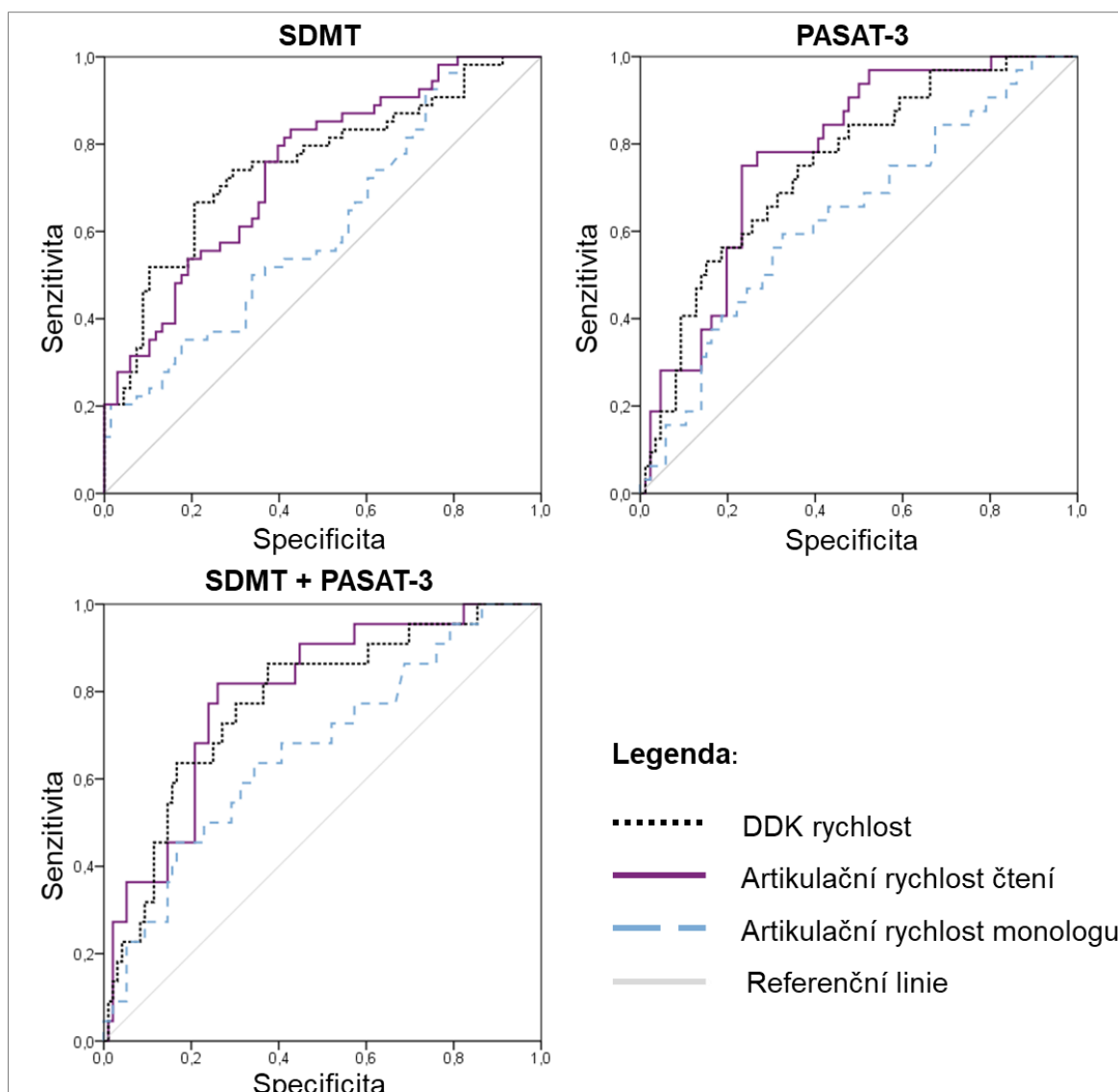
Ze všech sledovaných artikulačních charakteristik vysvětlila rychlost čtení nejvyšší procento rozptylu SDMT (44 %, $R^2 = 0,44$). V modelu upraveném na pohlaví, věk a typ léčby pak model vysvětlil 51 % ($R^2 = 0,51$) variability v SDMT.

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

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 1*. Cut-off hodnota 3,10 slova/s u rychlosti

čtení dosáhla 91% senzitivity a 54% specificity pro detekci podprůměrného výsledku v SDMT a PASAT-3.



Obrázek 1 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.

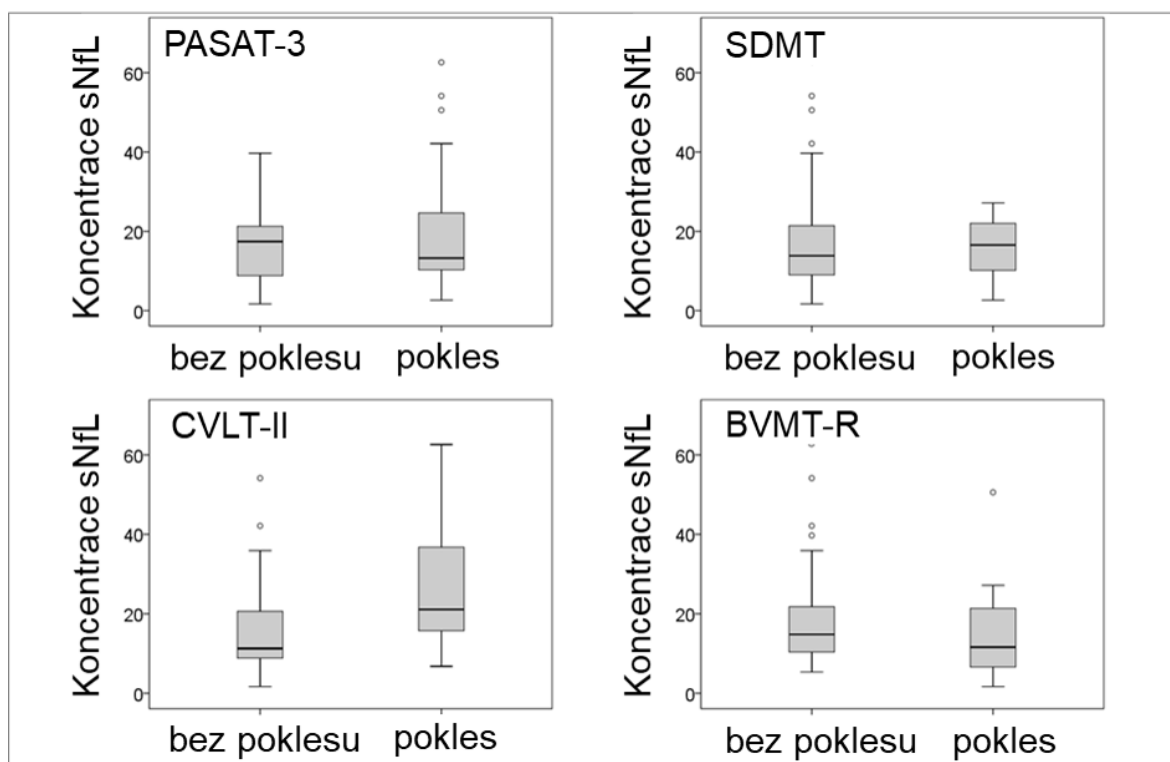
4.2 Studie II – Lehké řetězce neurofilament v séru

4.2.1 Charakteristiky vzorku během longitudinálního sledování

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 2).

Vysoká hladina sNfL v roce 1 nebyla spojena s častějším výskytem kognitivního poklesu oproti skupině s nízkou hladinou koncentrace sNfL.



Obrázek 2 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.

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 časné 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.

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.

4.2.4 Vztah mezi neuropsychologickým výkonem a hladinou NfL v mozkomíšním moku

U pacientů, kteří měli dostupné také screeningové hladiny NfL v mozkomíšním moku ($n = 36$), jsme mezi hladinami 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.

4.3 Studie III – Práceschopnost

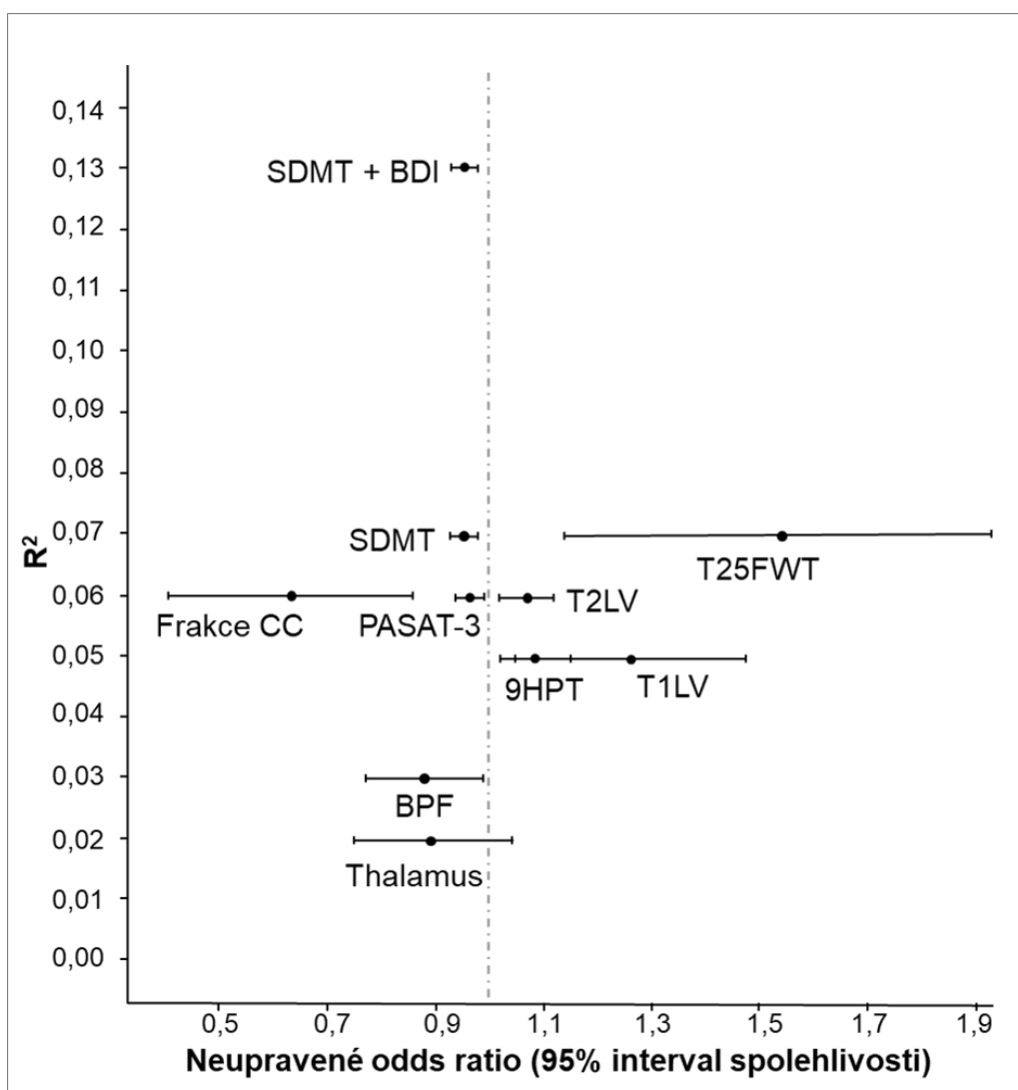
4.3.1 Stav práceschopnosti na začátku studie a v průběhu sledování

Krossekční analýza: Z původního souboru ($n = 1253$) byli do analýzy zahrnuti pacienti pracující na plný úvazek a pacienti nezaměstnaní zároveň pobírající invalidní důchod. Pro minimalizaci ovlivnění dalšími faktory byly skupiny párované na věk, pohlaví a vzdělání ($n = 460$). Pro validační analýzu byl soubor následně párován i dle EDSS ($n = 186$). Zaměstnaní pacienti dosáhli signifikantně ($p \leq 0,005$) lepších výsledků v klinických testech SDMT, 25FWT a 9HPT, z MR parametrů měli signifikantně nižší BPF a vyšší T2LV.

Longitudinální analýza: V M0 116 (80 %) pacientů pracovalo na plný úvazek či studovalo bez omezení z důvodu RS. V M12 pracovalo na plný úvazek nebo studovalo bez omezení z důvodu RS 107 (74 %) pacientů. Po 12 letech pracovalo na plný úvazek nebo studovalo bez omezení z důvodu RS 60 (41 %) U žen bylo riziko zhoršení práceschopnosti vyšší než u mužů ($p = 0,046$). Průměrná doba do omezení práceschopnosti 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

Nejlépe skupinu zaměstnaných od nezaměstnaných z důvodu RS dokázalo rozlišit EDSS ($R^2 = 0,54$), následně SDMT zohledňující depresivní symptomatiku dle škály BDI ($R^2 = 0,31$ a T25FWT ($R^2 = 0,30$). Po přidání EDSS k předchozím párovaným proměnným (pohlaví, věk a vzdělání) zůstala rozlišovací hodnota SDMT upraveného na BDI ($R^2 = 0,13$) a T25FWT ($R^2 = 0,07$) (Obrázek 3).



Obrázek 3 Diskriminační potenciál jednotlivých klinických a MR markerů pro rozlišení skupiny pracujících a nezaměstnaných (upraveno dle Srpova et al., 2021).

Popis: Skupina pracujících versus nezaměstnaných párována podle věku, pohlaví, vzdělání a EDSS. T25FWT: Timed 25-Foot Walk Test, 9HPT: Devíti-kolíkovaný 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

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; $R^2 = 0,06$; $p = 0,040$). Vyšší T1LV (HR = 1,53, 95% CI 1,16–2,02; $R^2 = 0,07$; $p = 0,018$), vyšší T2LV (HR = 1,09, 95% CI 1,02–1,17; $R^2 = 0,05$; $p = 0,034$) a nižší BPF (HR = 0,78, 95% CI 0,65–0,95; $R^2 = 0,06$; $p = 0,034$) v M0 byly významnými individuálními prediktory zhoršení práceschopnosti v průběhu 12 let.

5. Diskuse

5.1 Studie I – Řečové markery

Výsledky naší studie ukazují, že existuje souvislost mezi rychlostí artikulace a rychlostí zpracování informací u pacientů s RS. 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.

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 specifita byla relativně nízká (40–69 %).

Naše studie má několik omezení. Kognitivní hodnocení zahrnovalo pouze rychlost zpracování vizuálních a sluchových informací. 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.

Předpokládáme, že další zlepšování automatizované řečové analýzy a komplexnější hodnocení kognitivní výkonnosti může zlepšit přesnost a užitečnost měření řeči k detekci kognitivního poklesu. 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

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.

Přítomnost vysokých hladin sNfL v časných stádiích onemocnění bez následného kognitivního poklesu může být vysvětlena několika faktory. Pacienti 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.

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.

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 EDSS, které vysvětlilo až 54 % variability stavu zaměstnání, následovaný testem SDMT v kombinaci se škálou deprese BDI (31 %). Jelikož je 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 nejpresnější srovnání. Nejvíce variability (13 %) pak vysvětlilo SDMT v kombinaci s BDI.

Limitací naší krossekční studie je, že analýza proběhla na skupině pacientů pracujících na plný úvazek a plně nezaměstnaných pobírajících z důvodu RS invalidní důchod, a nebyli zařazeni pacienti pracující na částečný úvazek. Pro budoucí výzkum by bylo dále prospěšné zahrnout i pacienty s vyšší mírou disability a pacienty s progresivní formou onemocnění.

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.

V naší longitudinální studii průčesčopnosti jsme identifikovali několik časných klinických a MR markerů zhoršení průčesčopnosti. Nejsilnějšími časnými MR prediktory byly objemy T1 a T2 lézí a celková atrofie mozku. 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 průčesčopnosti pacientů s RS během dlouhodobého sledování. Výsledky naší studie naznačují, že existuje souvislost mezi časnými klinickými a MR prediktory se zhoršením pracovního statusu v průběhu 12 let. 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.

Jako nejvýznamnější limitaci hodnotíme, že u sledované kohorty nemáme k dispozici objektivní kognitivní data. Další limitací studie je, že ASA studie byla provedena na pacientech s časnou RR RS s relativně vysokou aktivitou onemocnění. Z těchto důvodů je zobecnění našich zjištění na celou populaci RR RS problematické.

Průčesčopnost je ovlivněna řadou biologických, psychologických a socioekonomických faktorů. Přesnost predikčního modelu by tak 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 práceschopnosti, se potvrdila.

7. Literatura

- Balcer, L. J., Baier, M. L., Cohen, J. A., Kooijmans, M. F., Sandroek, 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>
- 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
- 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., 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>
- 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>
- 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., Sattarnejhad, 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>
- 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>
- 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>
- 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., Adiatori, 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>
- 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>
- 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>
- 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 Phoniatica et Logopaedica: Official Organ of the International Association of Logopedics and Phoniatics (IALP)*, 52(4), 160–177. <https://doi.org/10.1159/000021531>
- Havrdova, E., Zivadinov, R., Krasensky, J., Dwyer, M. G., Novakova, I., Dolezal, O., Ticha, V., Dusek, L., Houzviczkova, 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>
- 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>
- 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>
- 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., 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>
- 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>
- 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>
- 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>
- 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>
- 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>
- 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., 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>
- 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>
- Rusz, J., Benova, B., Ruzickova, H., Novotny, M., Tykalova, T., Hlavnicka, J., Uher, T., Vaneckova, M., Andelova, M., Novotna, K., Kadrnokova, 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>
- Smith, A. (1982). *Symbol Digit Modalities Test (SDMT): Manual*. Western Psychological Services.
- 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
- 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., 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., 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>
- 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>
- 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>
- 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>

8. Seznam publikací

Kumulativní $IF_{2020} = 27,217$; Scopus: $H\text{-index} = 4$, WoS: $citace = 51$ (ke dni 23. 3. 2022)

8.1 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>. $IF_{2020} = 4,339$

Friedova, L., Rusz, J., Motyl, J., Srpova, B., Vodehnalova, K., Anelova, 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>. $IF_{2020} = 1,961$

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>. $IF_{2020} = 3,181$

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>. $IF_{2020} = 3,307$

8.2 Seznam publikací *in extenso*, které nejsou podkladem disertační práce

Anelova, 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>. $IF_{2020} = 4,003$

Motyl, J., **Friedova, L.**, Vaneckova, M., Krasensky, J., Lorincz, B., Blahova Dusankova, J., Anelova, 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 II*. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11030464>. $IF_{2020} = 3,706$

- Rusz, J., Benova, B., Ruzickova, H., Novotny, M., Tykalova, T., Hlavnicka, J., Uher, T., Vaneckova, M., Anelova, M., Novotna, K., **Kadrnozkova, 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>. **IF₂₀₂₀ = 4,339**
- Rusz, J., Vaneckova, M., Benova, B., Tykalova, T., Novotny, M., Ruzickova, H., Uher, T., Anelova, 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>. **IF₂₀₂₀ = 2,381**

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

- Kóvári, 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>