

Univerzita Karlova v Praze
1. lékařská fakulta

Studijní program: Biomedicína
Studijní obor: Neurovědy



Mgr. Jana Blahová Dušánková

Detekce kognitivních poruch u Roztroušené sklerózy

The detection of cognitive dysfunction in multiple sclerosis

DISERTAČNÍ PRÁCE

Vedoucí závěrečné práce/Školitel: Prof. MUDr. Eva Havrdová, CSc

Koškolitel: MUDr. Tomáš Kalinčík, PhD

Praha, 2014

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.

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

V Praze, 10.11.2011

Jana Blahová Dušánková

Podpis

Poděkování

Na prvním místě bych chtěla poděkovat své školitelce, prof. MUDr. Evě Havrdové, CSc., za mnohostrannou a neutuchající podporu, velkou trpělivost, cenné rady a odborné vedení při práci na projektech, ale i za uvedení do principů vědecké práce.

Dále děkuji MUDr. Tomáši Kalinčíkovi, PhD., za jeho velmi cenné podněty a pomoc, bez které bych tuto práci jen těžko zvládla.

Tato práce by nevznikla bez podpory a trpělivosti mé rodiny a přátel, a proto i jim náleží mé velké díky.

Obsah

1. Úvod.....	7
2. Roztroušená skleróza mozkomíšní.....	8
2.1. Typy onemocnění.....	8
2.2. Klinický obraz.....	10
2.3. Neuropsychiatrické symptomy.....	11
3. Kognice u RS.....	18
3.1. Kognice a stádia choroby.....	22
3.2. Nejčastěji postižené domény.....	22
3.3. Hodnocení kognice u RS.....	23
3.4. Léčba kognitivních poruch u RS.....	24
4. Cross Cultural Validation of the Minimal Assessment of Cognitive Function in Multiple Sclerosis (MACFIMS) and the Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS).....	26
Metody.....	27
Účastníci.....	24
Neuropsychologické hodnocení.....	28
Statistická analýza.....	30
Výsledky.....	31
Rozdíly mezi skupinami a frekvence poruch.....	31
Zhodnocení BICAMS.....	33
Vliv kognice na průčeschnost.....	36
Diskuse a závěr.....	37
Přiloha – BICAMS - Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (manuál pro administrátory).....	41
Literatura.....	47

ABSTAKT

Dostupné nástroje pro hodnocení kognice u roztroušené sklerózy (RS) vyžadují značné množství času a zdrojů a nejsou snadno dostupné ve všech zemích. Naše studie se zaměřila na prověření validity českého překladu neuropsychologické baterie the Minimal Assessment of Cognitive Function in MS (MACFIMS), validaci baterie the Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS) a porovnání jejich výsledků. Zhodnotili jsme 367 pacientů s RS a 134 zdravých kontrol baterií MCFIMS, která také zahrnuje tři testy baterie BICAMS (Symbol Digit Modalities Test, Brief Visuospatial Memory Test – Revised, California Verbal Learning Test, second edition). Nejpřesnějším kritériem kognitivního deficitu u baterie BICAMS byl nejméně jeden subnormní test ze všech tří (senzitivita = 94%, specifická = 86%, $p = 10^{-28}$). Výsledky českého překladu MACFIMS byly srovnatelné s jeho anglickým originálem. MACFIMS identifikoval kognitivní deficit u 55% a BICAMS u 58% pacientů s RS. Obě baterie predikovaly průchodnost pacientů. Toto je první studie, která ukazuje, že BICAMS je vysoce senzitivní a specifický pro kognitivní poruchu u RS, definovanou baterií MACFIMS. Tato porucha se pojí s průchodností. Nyní byla validována česká verze obou těchto neuropsychologických baterií.

KLÍČOVÁ SLOVA

Roztroušená skleróza, neuropsychologie, validace, zaměstnanost, BICAMS, MACFIMS

ZKRATKY

ANCOVA, analysis of covariance; BAI, Beck Anxiety Inventory; BDI-II, Beck Depression Inventory II; BICAMS, Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis; BVMT-R, Brief Visuospatial Memory Test - Revised; COWAT, Controlled Oral Word Association Test; CVLT-II, California Verbal Learning Test, second edition; CS, correct sorts; D-KEFS ST, the Sorting Test from the Delis-Kaplan Executive Function System; DR, delayed recall; DS, description score; JLO, Judgement of Line Orientation Test; MACFIMS, Minimal Assessment of Cognitive Function in Multiple Sclerosis; MRI, magnetic resonance imaging; MSNQ, Multiple Sclerosis Neuropsychological Screening Questionnaire; PASAT, Paced Auditory Serial Addition Test; ROC, receiver operating characteristic; SDMT, Symbol Digit Modalities Test; TL, total learning

ABSTRACT

Evaluation of cognitive impairment is often omitted in multiple sclerosis (MS), as the available instruments usually require considerable time and resources, and are not readily available in all countries.

The aims of this study were to examine validity of the Czech translation of the MACFIMS (Minimal Assessment of Cognitive Function in MS), to validate the BICAMS (Brief International Cognitive Assessment for MS) and to compare outcomes of the MACFIMS and the BICAMS.

We evaluated 367 MS patients and 134 healthy controls with the MACFIMS battery, which also comprises the 3 tests of the BICAMS (Symbol Digit Modalities Test, Brief Visuospatial Memory Test-Revised, California Verbal Learning Test, second edition).

The most accurate BICAMS criterion of cognitive deficit was that of at least 1 of the overall 3 tests outside the normal range (sensitivity = 94%, specificity = 86%, $p=10^{-28}$). Outcomes of the Czech translation of the MACFIMS were comparable to its original. The MACFIMS and the BICAMS identified cognitive deficit in 55% and 58% of the MS patients, respectively. Both the BICAMS and MACFIMS predicted patient vocational status.

The BICAMS is highly sensitive and specific to cognitive impairment in MS as defined by the MACFIMS. This impairment is significantly associated with vocational status. Our work is the first to validate Czech translations of the MACFIMS and the BICAMS.

KEY WORDS

Multiple sclerosis, cognition, neuropsychology, assessment, validity, employment, BICAMS, MACFIMS

1. Úvod

Kognitivní porucha je již uznávána jako častý a závažný příznak RS s prevalencí v rozmezí od 43% do 70% (R. H. Benedict et al., 2006; Peyser, Rao, LaRocca, & Kaplan, 1990; S. M. Rao, Leo, Bernardin, & Unverzagt, 1991) a objevující se ve všech stádiích choroby včetně klinicky a radiologicky izolovaného syndromu (Amato et al., 2012; Feuillet et al., 2007; Piras et al., 2003). Vzhledem k tomu, že kognitivní dysfunkce jde zřídka rukou v ruce s relaps-remitentní formou (Amato, Zipoli, & Portaccio, 2006), je možné, že jako marker lépe koresponduje s progresivní složkou RS, zejména pak na počátku jejího průběhu (Amato, Ponziani, Siracusa, & Sorbi, 2001; Lynch, Parmenter, & Denney, 2005). Toto je v souladu s výsledky studií, zahrnujících magnetickou rezonanci (MR), které ukázaly souvislost mezi progresí kognitivní poruchy a mozkové atrofie (review viz (Filippi et al., 2010; Horakova, Kalincik, Blahova Dusankova, & Dolezal, 2012).

Zachovaná kognice je vysoce důležitá – jak z pohledu jedince, tak z pohledu společnosti. Kognitivní poruchy jsou důležitou determinantou průběhu onemocnění, jsou spojeny s výdaji společnosti a negativně ovlivňují sociální aktivity, celkovou nezávislost, postup schopnosti přizpůsobení, adherenci k léčbě a mentální zdraví pacientů s RS (D. W. Langdon, 2011).

2. Roztroušená skleróza mozkomíšní

Roztroušená skleróza mozkomíšní (RS) je chronické zánětlivé onemocnění centrálního nervového systému, které vede jak k demyelinizaci nervových vláken, tak k jejich přímé ztrátě. RS je nejčastější příčinou invalidity mladších věkových skupin z neurologické příčiny v našich zeměpisných šířkách. Rozvoj prvních příznaků začíná typicky mezi druhou a čtvrtou dekadou věku a postihuje častěji ženy než muže (2-3:1) s prevalencí v ČR okolo 17.000 pacientů. RS je dnes již jednoznačně řazena mezi tzv. autoimunitní onemocnění, v patogenezi se v počátečních stádiích uplatňuje především autoimunitní zánět, v pozdějších stádiích jde spíše o děje neurodegenerativní, a to z části i nezávisle na zánětu (Havrdová a kol., 2013).

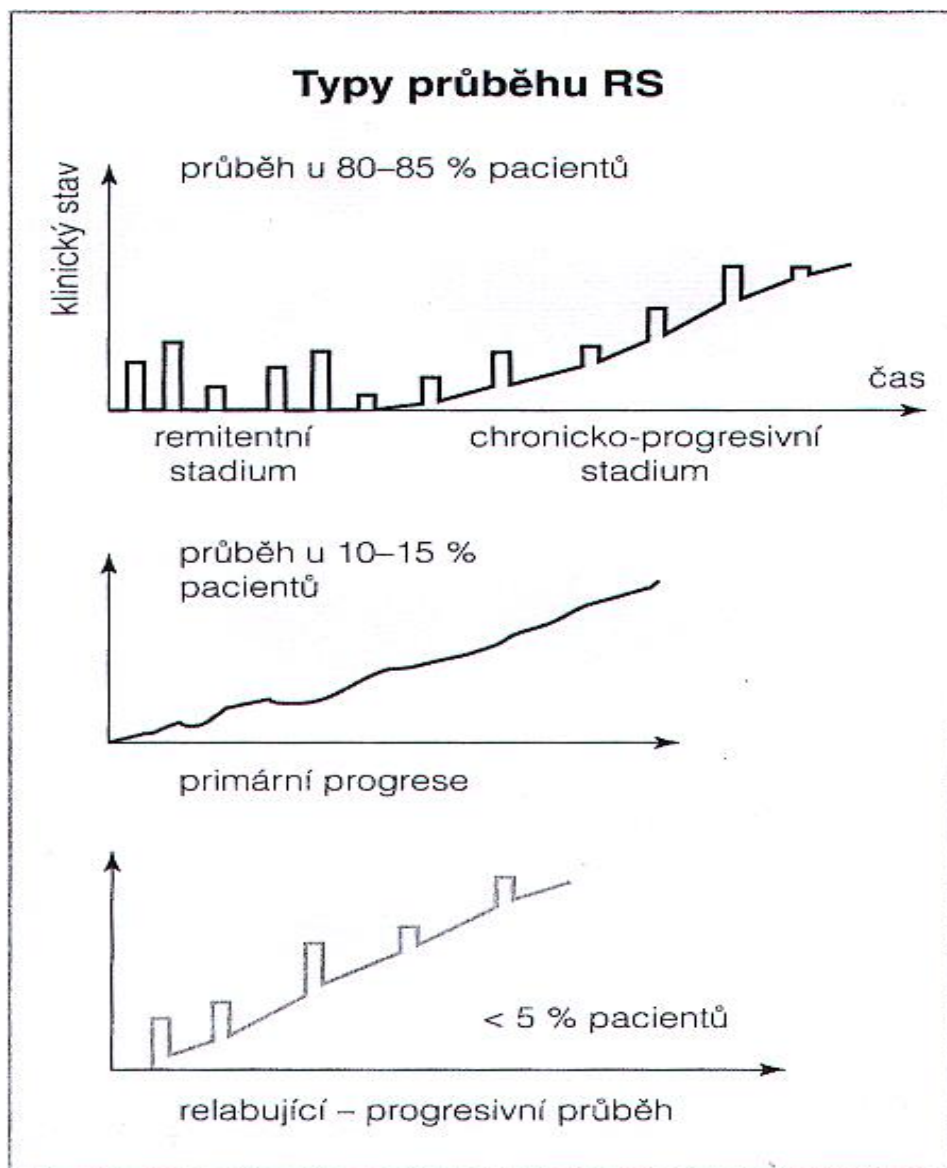
2.1 Typy a průběh nemoci

Podle klinického průběhu jsou rozeznávány **čtyři typy** onemocnění (obr. č 1). Nejčastějším typem onemocnění je u 80-85% pacientů v prvních letech onemocnění **relaps-remitentní RS (RRMS)**, kdy nemoc probíhá v atakách a remisích. Remise mohou být na začátku nemoci zcela bezpříznakové, pokud předcházející ataka nezanechala žádný neurologický deficit. Polovina těchto pacientů přejde již během prvních 10 let průběhu nemoci do stadia **sekundární progresivní (SPMS)** - (30-40% během 6-10 let) (Weinshenker et al., 1989). Toto stadium je charakterizováno pozvolným nárůstem neurologického deficitu, který je již nevratný, s výskytem nebo bez přítomnosti relapsů, které již nebývají tak dramatické jako v remitentním stadiu.

Relabující-progresivní (RPMS) forma nemoci je charakterizována nárůstem neurologického deficitu i mezi relapsy, je tedy prognosticky nepříznivou formou nemoci.

Forma **primárně progresivní (PPMS)** postihuje asi 10-15% pacientů a je charakterizována pozvolným nárůstem neurologického deficitu, vyskytuje se častěji u mužů a v případech, kdy onemocnění začíná v pozdějším věku.

Obrázek č. 1 Čtyři typy průběhu RS



2.2. Klinický obraz

Akutní vznik neurologických příznaků je dán demyelinizací centrálních drah, tedy blokem vedení, který způsobí výpadek funkce. Trvalé příznaky jsou způsobeny úbytkem axonů, které jsou nositeli funkce. Jejich významná destrukce odpovídá již stadiu chronické progresi.

Nejčastějšími příznaky na začátku nemoci bývají poruchy zraku a poruchy citlivosti. **Neuritida optiku** se projevuje různou mírou poruchy zraku a bolestí bulbu při jeho pohybu. Ztráta **citlivosti** nebo její změny (brnění, pálivé parestezie) jsou velmi časté v celém průběhu nemoci, na jejím počátku bývají pak často podceněny a přehlédnuty nejen pacientem, ale i lékařem, také vzhledem k časté spontánní remisi. Nejčastěji jde o poruchy citlivosti taktilní, dále hluboké, méně často je postiženo vnímání tepla, chladu a bolesti. Typické je, že porucha citlivosti nesleduje inervační oblast periferních nervů ani kořenů, nanejvýše jde o ostrůvkovité výpadky cití nebo postižení jedné končetiny či pásu na trupu. **Poruchy hybnosti** jsou závažnějším příznakem. Obrny jsou centrálního charakteru se zvýšenými reflexy, pyramidovými jevy zánikovými i iritačními a jsou provázeny zvýšením svalového tonu – spasticitou. Závažné jsou **mozečkové poruchy**. Velmi malé léze v cerebelárních drahách mohou způsobit významný defekt. Poruchami mohou být intenční tremor, ataxie, adiachokineze, titubace, ataktická chůze a cerebelární dysartrie. Ataxie trupu je obzvláště invalidizující a nemá tendenci vymizet, pokud už se jednou objevila. Objevení se mozečkových příznaků je prognosticky nepříznivým znamením. **Okohybné poruchy** představují nejčastěji dvojité vidění a nystagmus. Diplopie je většinou přechodná a málokdy způsobená parézou jiných okohybných nervů než n. abducens. Nejčastějším příznakem je internukleární oftalmoplegie, charakterizovaná monokulárním nystagmem. Dalším z mozkových nervů, které mohou být při RS postiženy, je n. trigeminus - nejčastějším příznakem je neuralgie tohoto nervu. Může se objevit i periferní obrna lícního nervu, stejně tak může dojít i k přechodné ztrátě sluchu. Vertigo a **poruchy rovnováhy** postihují nejméně polovinu pacientů, ať už jako paroxysmální nebo trvalé příznaky, které významně mění kvalitu hybnosti a soběstačnost pacienta. **Dysartrie** a **dysfagie** jako projev pseudobulbární obrny z postižení centrálních motorických drah se objevuje spíše v pozdějších stádiích nemoci. **Sfinkterovými poruchami** v průběhu nemoci trpí 80% pacientů. Především jde o poruchy močení (imperativní mikci, inkontinenci a retenci). Ojedinele se mohou sfinkterové obtíže vyskytnout jako iniciální příznak RS. Téměř polovina pacientů s RS trpí zácpou, u části se může objevit inkontinence stolice, a to v důsledku snížené citlivosti rekta a porušené

kontrakce externího sfinkteru. V korelaci se sfinkterovými poruchami jsou také **sexuální poruchy**. Podílí se však na nich i deprese, únava, vliv léků a chronicita nemoci. Jejich objektivní hodnocení je proto velmi obtížné. Prevalence je odhadována zhruba na 33% u žen (únava, snížené libido, snížená frekvence orgasmu, snížená citlivost a vzrušivost) a 80% u mužů (erektilní dysfunkce, snížená citlivost, únava, snížené libido, neschopnost orgasmu). Další **poruchy autonomního nervového systému** jsou diskrétní, ale časté. Ponejvíce jde o chlad a cyanózu aker paretických končetin, paroxysmální artriální fibrilaci, hypotermii, ortostatickou hypotenzi, námahou navozenou tachykardií, abnormní odpověď potních žláz. Nespecifickým, ale velmi častým a někdy invalidizujícím příznakem je **únava**. Může jít i o projev deprese, její příčiny jsou nejspíše multifaktoriální. Na únavě se podílí jednak vyšší únavnost demyelinizovaných nervových vláken, jednak oslabení nervových drah axonální ztrátou a nepochybně i přítomnost zánětlivých produktů v nervové tkáni, které mohou interferovat s vlastní neurotransmisí. **Bolest** byla dlouhodobě podceňována. Nejčastější formou je neuralgie trigeminu, spasticita, nebo jde o muskuloskeletární bolest u špatně pohyblivých pacientů s těžkým postižením. Dalším typem bolesti je bolest neuropatická ze změněné kvality cití, popisovaná jako pálení, bodání, svírání. Bolest hlavy je nejčastěji tenzní bolestí hlavy, někdy však může souviset se zánětem. **Kognitivní a afektivní poruchy** (blíže kapitola 2.3.) byly řadu let víceméně ignorovány, objevují se však u 5% pacientů již v počátcích nemoci a v pokročilých stádiích až v 70% případů. Přes dříve popisovanou euforii u RS je dnes zjevné, že prevalence deprese je nejméně 50% (Havrdová a kol., 2001).

2.3. Neuropsychiatrické symptomy

RS je typickým příkladem psychoneuroimunologického onemocnění, které často vyžaduje mezioborovou spolupráci v rámci diagnostiky i léčby.

RS je spojena s mnoha různými behaviorálními změnami. Tyto mohou být zhruba dále děleny na dvě kategorie – a) související s poruchami emocí a chování, b) související s narušením kognice. Tyto dvě kategorie se vzájemně nevyklučují a často se mohou překrývat. (Feinstein, 2007). V následujícím sdělení se budeme věnovat oběma kategoriím, které zahrnují následující poruchy a příznaky: depresi, bipolární afektivní poruchu, úzkostné poruchy, stavy euforie, pseudobulbární afekt (emoční inkontinence), psychotické stavy spojené s bludy či halucinacemi a příznaky spojené s narušením kognice. Je třeba zdůraznit, že pro mnoho z těchto poruch existuje účinná léčba.

Deprese

Deprese je dle současných poznatků bez sporu považována za nejčastější neuropsychiatrický syndrom RS, s celoživotní prevalencí 50%, což je třikrát více než u obecné populace. (Feinstein, 2011). Rozvoj deprese u RS může být subjektivní reakcí na vznik a rozvoj onemocnění, přímým důsledkem chorobného procesu, vedlejším účinkem farmakoterapie, samostatným koincidujícím onemocněním – ve většině případů je však její výskyt podmíněn multifaktoriálně a nejvíce koreluje se sociálním stresem (Blahová Dušánková, 2012). Nej přesnější pro její stanovení je jistě strukturovaný rozhovor s pacientem a objektivní škály, mnohdy je však obtížné stanovit, zda určitý příznak souvisí s depresí či s RS. Nejčastěji uváděným příkladem, na který v tomto ohledu musí být brán zřetel, je únava, mezi další pak patří insomnie, změna chutí k jídlu a narušená paměť a koncentrace.

Dosavadní výzkum ukazuje, že deprese u RS nekoreluje s délkou trvání nemoci, mírou fyzického postižení (vyjádřeného pomocí Kurtzkeho škály EDSS), s lokalizací lézí na MR, celkovým objemem poškozené bílé hmoty, ani s kognitivní dysfunkcí (Blahová Dušánková 2012). Nicméně při porovnání neuropsychologických a MR vyšetření u depresivních RS pacientů bylo zjištěno, že depresivní příznaky se prohlubují v souvislosti s aktivitou onemocnění v průběhu času. Jiný výzkum poukázal na charakteristický výskyt suicidiálních pokusů u RS v období zvýšené aktivity nemoci (Feinstein, 2007).

Data naznačují, že zhruba čtvrtina pacientů s RS zvažuje suicidium, nicméně jen menšina tak jedná (Feinstein 2002). K rizikovým faktorům pro suicidium patří přítomnost depresivní poruchy, tíže deprese, sociální izolace a abúzus alkoholu. Epidemiologické nálezy pak ukazují, že suicidiální riziko je u pacientů s RS sedmkrát vyšší než u obecné populace. Jako nejvíce riziková se zdají být mladí muži do pěti let od stanovení diagnózy (Feinstein, 2011).

Podstatné ovšem je, že depresi u RS lze léčit stejně dobře jako deprese jiné. Je zvláštní, že navzdory nepochybnému a významnému vlivu deprese na život pacientů s RS bylo provedeno jen velmi málo dobře designovaných psychofarmakologických studií. Byly provedeny pouze dva randomizované, placebem kontrolované pokusy s antidepresivy. První z nich zkoušel pět týdnů léčby desipraminem (Schiffer, Wineman, 1990), který byl shledán účinným, ovšem pacienti měli obtíže s anticholinergními vedlejšími účinky. V druhém pokusu byl použit po dobu dvanácti týdnů paroxetin (Ehde, Kraft, Chwastiak, et al., 2008), i zde byla prokázána vyšší účinnost oproti placebu.

Lékem volby by měla být především antidepresiva s minimálními sedativními, hypotenzivními a anticholinergními vedlejšími účinky. Nejvhodnější (dle empirie a na

podkladě zkušeností z několika otevřených studií) se zdají být antidepresiva typu SSRI. Zejména při chronické únavě a hypersomnii jsou indikována rovněž antidepresiva typu SNRI, např. více serotonergně působící venlafaxin a více noradrenergní milnacipram, a při poruchách spánku SARI, např. trazodon a nefazodon (Blahová Dušánková, 2012).

Prakticky všechna antidepresiva působí zvýšení nabídky monoaminergních neurotransmiterů (zejména serotoninu a/nebo noradrenalinu) na centrálních synapsích. Dlouhodobé podávání vede ke zvýšení exprese a účinku transkripčního faktoru CREB (cAMP response element binding protein = protein vázající se v genomu na element zodpovědný za odezvu na cAMP). CREB je zřejmě společným postreceptorovým místem působení antidepresiv. Tyto nálezy jsou navíc podpořeny zjištěním, že exprese mozkového neurotrofního faktoru (BDNF – brain derived neurotrophic factor) se rovněž zvyšuje dlouhodobým podáváním antidepresiv (Duman et al., 1997). To má za následek synaptické košatění, protektivní působení proti neurotoxickému vlivu kortikosteroidů a vyšší přežívání a činnost neuronů v některých oblastech (hippocampus), jakož i remodelaci synapsí a buněčné stavby. Antidepresiva – a možná i další antidepresivní léčebné postupy jako psychoterapie, elektrokonvulze či rTMS - působí přímo proti „neurodegenerativnímu“ vývoji (Höschl, 2004).

Optimální v léčbě deprese u RS je kombinace farmakoterapie a psychoterapie. Psychoterapeutické vedení pacienta by mělo být vždy zaměřeno na zvládnání základního onemocnění (coping), dostatečnou edukaci a zvládnání jednotlivých symptomů. Empirická data podporují účinnost kognitivně-behaviorálního přístupu. Individuální KBT jednou týdně byla shledána stejně účinnou jako flexibilní dávkování sertralinu. Účinnost terapie potvrdilo i následné hodnocení nálady po šesti měsících (Mohr, Boudewyn, Goodkin et al. 2001).

V závažnějších případech deprese a při farmakorezistenci u pacientů s RS je možné účinně využít elektrokonvulzivní terapii, ovšem existuje zde 20% riziko vyvolání relapsu RS. Jako riziková byla popsána přítomnost aktivních lézí na MR (Krystal, Coffey, 1997, . Mattingly, Baker, Zorumski et al., 1992).

Deprese (resp. psychiatrické poruchy) má i své neuroimunologické a neuroendokrinní aspekty. Velká deprese souvisí se souběžnými projevy aktivace a suprese buněčné imunity, inhibicí cytotoxické aktivity přirozených zabíječů (NK buněk), autoimunitními projevy (antinukleární a antikardiolipinové protilátky) a odpovědí proteinů akutní fáze. Mezi imunologické změny pozorované u deprese a psychóz patří: aktivace buněk monocyto/makrofágového systému (zvýšené hladiny plasmatického interleukinu 6 (IL-6) a solubilního receptoru pro IL6 (sIL-6R), zvýšené hladiny plasmatického interleukinu 1 (IL-1),

solubilního receptoru pro IL-1 (IL-1R) a jeho receptorového antagonisty (IL-1RA), aktivace T lymfocytů (zvýšený počet T lymfocytů, zvýšená hladina interleukinu 2 (IL-2) v mozkomíšním moku) (Dušánková, 2006).

Bipolární afektivní porucha

Další afektivní poruchou, vyskytující se u RS dvakrát častěji než u obecné populace, je bipolární afektivní porucha. Na rozdíl od unipolární poruchy se u bipolární předpokládá genetická vulnerabilita a její zvýšený výskyt nelze přisuzovat léčbě kortikosteroidy. Pacienti s RS, kteří začnou být maničtí či hypomaničtí na kortikoterapii, mají častěji v rodinné anamnéze afektivní poruchu a/nebo alkoholismus, či premorbidně tyto poruchy v osobní anamnéze. Toto by nemělo být kontraindikací kortikoterapie, je však doporučována zvýšená terapeutická bdělost (Feinstein, 2007). Často se u depresivních pacientů s RS zapomíná pátrat v jejich historii po manických epizodách, což bohužel vede k chybné diagnóze a tak i nedostatečné léčbě.

Při léčbě bipolární afektivní poruchy u RS jsou nejčastěji používána tymoprofylaktika. Lékem první volby je stále lithium, ale užívá se i valproát u pacientů, kteří lithium netolerují. Pakliže je porucha doprovázena psychotickými příznaky, je potřebná augmentace léčby o atypická antipsychotika, např. olanzapin a quetiapin (Ameis, Feinstein, 2006).

Úzkostné poruchy

V neuropsychiatrické literatuře o RS jsou úzkostné poruchy často přehlíženy. Přitom recentní data i klinická praxe ukazují, že úzkostnou poruchou trpí 36% pacientů, kteří se dlouhodobě léčí ve specializovaných centrech, přičemž nepoměrně více jsou zastoupeny ženy (Gelazzi et al., 2005). V běžné neurologické praxi je bohužel velmi časté, že většina psychických obtíží pacientů s RS je jaksi automaticky řazena pod hlavičku deprese. Úzkostné poruchy u RS (obdobně jako v obecné populaci) zůstávají velmi často nerozpoznány a neléčeny.

U pacientů s RS se úzkostné stavy vyskytují jak v časté komorbiditě s depresí, tak v rámci úzkostných poruch. Studie využívající strukturovaný rozhovor k diagnostice úzkostných poruch přinesla data o celoživotní prevalenci těchto poruch u RS (Tabulka 1 – Korostil, Feinstein, 2007). Ve vedlejším sloupci je pro porovnání uveden odhad prevalence v obecné populaci. Výskyt specifických fobií je mezi oběma skupinami srovnatelný (okolo 11%), avšak některé mohou nabývat na závažnosti, jsou-li spojeny s nutností celoživotní medicínské péče – např. belonefobie, algofobie, farmakofobie, hematofobie či iatrofobie. Asi

čtvrtina pacientů s RS, trpících nějakou úzkostnou poruchou, měla diagnostikována navíc alespoň jednu další úzkostnou poruchu.

Tabulka 1 **Prevalence úzkostných poruch u RS (Korostil, Feinstein 2007)**

Úzkostná porucha	RS	Obecná populace
Generalizovaná úzkostná porucha	18.6%	5.1%
Panická porucha	10.0%	3.5%
Obsedantně-kompulzivní porucha	8.6%	2.5%
Sociální fobie	7.8%	13.3%

Úzkostné poruchy u RS jsou spojeny s větším množstvím somatických stesků, vyšší mírou sociální dysfunkce a zvýšenou četností myšlenek na sebevraždu (Feinstein et al. 1999). Kromě toho Quesnel a Feinstein (2004) prokázali, že úzkost, a nikoli deprese, se ukázala jako nejsilnější nezávislý prediktor nárůstu konzumace alkoholu u RS pacientů.

V léčbě úzkosti jsou krátkodobě účinná anxiolytika, která sice zpočátku pomohou, ale jejich dlouhodobý efekt je problematický. Abusus anxiolytik je bohužel v běžné neurologické praxi u RS dosti častý a může mít negativní vliv na léčbu základního onemocnění. Daleko vhodnější variantou jsou antidepresiva – podle typu poruchy buďto klasická IMAO, nebo SSRI či SNRI. Během 6-8 týdnů snižují hladinu úzkosti natolik, že je možná expoziční léčba. Za velmi účinnou léčbu volby je rovněž považována strukturovaná KBT.

Euforie

Euforie patří mezi neurologicky více podmíněné symptomy RS, u nichž se předpokládá přímá souvislost s demyelinizací (Mendez, 1995). Euforie může být definována jako stálý stav mentálního pocitu zdraví a duševní pohody navzdory přítomnosti značné fyzické morbidity. Pacienti opakovaně bezstarostně vyjadřují přesvědčení, že vše je dobré a v pořádku, ačkoli okolnosti naznačují opak (např., že budou zase chodit, najdou si práci, ačkoli vědí, že trpí pokročilou RS a jsou upoutáni na vozík).

Euforie by neměla být diagnostikována jako součást bipolární afektivní poruchy, nýbrž jako samostatný symptom RS. Byl prokázán vztah euforie a ventrikulární dilatace, lézí frontálních laloků, bazálních ganglií a částí limbického systému. V její patogenezi hraje pravděpodobně roli přerušení fronto-limbických a temporo-limbických spojů (Rabins, 1990). Euforičtí pacienti mívají vyšší stupeň fyzického postižení a signifikantně postiženou kognici. Díky časnější diagnostice i terapii RS je výskyt euforie nižší (asi 2%), než bylo popisováno ve starší literatuře. Neexistuje žádná léčba tohoto stavu, který pacientovi nezpůsobuje žádný distres – pacientův nedostatek náhledu však může mást až frustrovat jeho blízké.

Pseudobulbární afekt (PBA, emoční inkontinence)

Pro tento stav bylo používáno mnoho jmen – např. spastický či patologický smích a pláč – v poslední době se objevuje i „nechtěná (bezděčná) porucha emoční exprese“ (Involuntary Emotional Expression Disorder). Všechny tyto termíny se týkají stavu, v němž nálada a afekt spolu prakticky vzájemně nesouvisí: pacient se směje, když nepocítuje veselí, a pláče, když není smutný. V různých mírách tíže se PBA objevuje u přibližně 10% pacientů s RS (Feinstein 2007). PBA se zdá být čistě motorickým fenoménem spojeným s rozsáhlou neuropatologií, který má malý či žádný primární emoční obsah. Předpokládá se přímá souvislost s demyelinizací kortikobulbárních traktů. Obecně je PBA spojen s delším trváním nemoci, s chronicko-progresivním průběhem a středně těžkou či těžkou fyzickou disabilitou. Porucha dobře odpovídá na nízké dávky amitriptylinu (zde je nízká dávka u RS prevencí nežádoucích účinků) či SSRI (Ameis, Feinstein, 2006) nebo na kombinaci dextromethorfanu a quinidinu (Panitch et al. 2006). Odpověď na léčbu je obvykle rychlá (v řádu několika dnů).

Naformátováno: Odsazení: První řádek: 0 cm

Psychóza

Dřívější literatura poukazovala na to, že prevalence psychózy u RS není vyšší než v obecné populaci. Současné epidemiologické důkazy však naznačují, že je psychóza u RS dvakrát až třikrát častější než v obecné populaci (Patten et al., 2005). Dosud nebyla publikována žádná data o léčbě psychózy u RS - všeobecně je nutná antipsychotická medikace. Lékem volby jsou atypická antipsychotika, především olanzapin, quetiapin, risperidon a ziprasidon v malých dávkách (Ameis, Feinstein, 2006).

Naformátováno: Odsazení: První řádek: 0 cm

Kognitivní poruchy

Četné studie posledních dvou desetiletí pomocí neuropsychologického testování ukázaly, že určitý stupeň zhoršení kognitivních funkcí je přítomen u zhruba u poloviny pacientů. Víme rovněž, že kognitivní poruchy se mohou vyskytovat kdykoli během nemoci a nejsou nijak vázány na přítomnost fyzické poruchy (Langdon 2011).

Celkově byla popsána značná variabilita kognitivních poruch u RS co do tíže i typů. Zhruba 10% pacientů s RS má těžké obtíže, které se projevují rozsáhlým zhoršením i při měření celkové inteligence, nicméně velká většina (90%) pacientů je postižena mírně až středně (Patti, 2009). Je nutné zdůraznit, že jako skupina vykazují pacienti s RS relativně malý pokles při standardním měření inteligence a celková demence je u RS vzácná (Langdon, 2011). Kognitivní deficit u RS bývá častěji fokální než generalizovaný.

Naformátováno: Odsazení: První řádek: 0 cm

Nejcharakterističtějším znakem kognitivní dysfunkce u RS je **zpomalení rychlosti zpracovávání informací** – processing speed (DeLuca et al., 2004). Další velmi často postiženou doménou je **dlouhodobá epizodická paměť** a **pozornost** (zejm. střídavá a udržovaná). K méně častým, ale významným kognitivním poruchám se řadí poruchy **exekutivních funkcí** (zejména pak abstraktního a pojmového uvažování, resp. řešení problémů) (Benedict, Zivadinov, 2011).

Vznik a rozvoj kognitivního deficitu má nemalý dopad na sociální status a kvalitu života postiženého pacienta. Zvyšuje se jeho závislost na rodině, často dochází k omezení sociálních aktivit. Studie prokázaly, že průčeschnost pacientů s RS lze snáze předvídat podle tíže kognitivních poruch než podle fyzického postižení. Setrvání v zaměstnání je nejčastěji determinováno stavem kognitivních funkcí. (Benedict et al., 2005). Kognitivní změny mohou narušovat i zdravotní péči o pacienta. Pro ošetřujícího lékaře je mnohdy nesnadné rozeznat u pacienta kognitivní změny. Existují ovšem jisté varovné signály, které spolu s informacemi získanými od pacienta a jeho blízkých mohou být v tomto smyslu velmi užitečné (Blahová Dušánková, 2012 viz tabulka 2).

Tabulka 2

Varovné signály pro potenciální přítomnost kognitivní dysfunkce – pacient...
...má významné a podstatné změny MRI mozku (zejména atrofie)
...má problémy podat souvislé informace o svém zdravotním stavu
...zmeškává dohodnuté termíny nebo se často opoždíuje
...se jeví jako depresivní, ale neodpovídá na léčbu antidepresivy
...má problémy podílet se na rozhodnutích o své léčbě (nebo rozhoduje bezdůvodně)
...se nadměrně stará o vedlejší účinky léčby
...má dlouhodobě přetrvávající nerealistická očekávání
...přehnaně často volá či píše lékaři, do ordinace, do centra
...začne být uzavřený, snadno znechucený, podrážděný
...jeho blízcí pozorují trvalé změny v jeho chování
...má problémy se zaměstnáním (časté střídání, ztráta)

3. Kognice u RS

Kognitivní poruchy jsou významným prediktorem kvality života ve všech stádiích RS (Mitchell et al.). Snižují fyzickou nezávislost (Rao et al., 1991), schopnost vykonávat každodenní aktivity (Goverover et al., 2007), proces vyrovnávání se (coping) (Ehrensperger et al., 2008), adherenci k léčbě (Bruce et al., 2010) a rehabilitační potenciál (Langdon, Thompson, 1999). Zároveň se snižuje i bezpečnost při řízení (Marcotte et al., 2008). Rychlost zpracovávání informací (processing speed) je nejlepším prediktorem celkových řídičských schopností a prostorové učení a vyvolávání (spatial learning and recall) jsou nejlepším prediktorem dopravních nehod (Schultheis et al., 2010). Navíc postupem času se zhoršující výkon v testech pozornosti a verbální paměti se ukázal jako nejlepší prediktor zhoršené pracovní schopnosti (Morrow et al., 2009).

Kognitivní poruchy u RS nekorelují se stupněm fyzického postižení (EDSS), unipolární depresí, úzkostnými symptomy. Některé studie ukazují korelaci s délkou trvání nemoci, jiné studie ji neprokazují. Oproti tomu pro pacienty s RS, u nichž se objevila apatie, euforie či netečnost, bývá kognitivní deficit typický (Blahová Dušánková, 2012). Poruchy kognitivních funkcí pozitivně korelují s některými abnormalitami na MR – jde hlavně o atrofii, ventrikulární dilataci a celkový objem postižené bílé hmoty na T2 W obrazech (T2 W lesion load) (Benedict, Zivadinov, 2011). Predilekčně jsou postiženy oblasti corpus callosum, extenzivní demyelinizace postihuje rovněž okruhy spojující prefrontální a subkortikální oblasti. Typické jsou velké splývající periventrikulární léze. (Obr. č 2)

Celkově pak obrovská variabilita kognitivního postižení může záviset na mnoha faktorech jako je pacientův věk, pohlaví, věk nástupu choroby, stupeň vzdělání a kognitivní rezerva (Amato et al., 2010; Benedict, Zivadinov, 2011).

Změny bílé vs šedé hmoty – I když se zdá, že je zřetelná korelace mezi množstvím a oblastmi atrofie bílé hmoty a tíží a vzorcem kognitivního postižení (Amato et al., 2006), studie nedokázaly vysvětlit plný rozsah kognitivního postižení pouze poškozením bílé hmoty (Calabrese et al., 2011). Rozpětí specifických kognitivních deficitů, jako jsou poruchy paměti, snížení rychlosti zpracovávání informací a poruchy pozornosti, lze lépe vysvětlit pomocí kortikálních lézí šedé hmoty než subkortikálními lézemi hmoty bílé (Calabrese et al., 2011). Změny v šedé hmotě by tudíž mohly zlepšit naše chápání příčinné souvislosti kognitivních poruch u RS. Například rozsáhlejší atrofie a hypometabolismus šedé hmoty bývají častěji nalezeny u kognitivně postižených pacientů než u kognitivně intaktních (Calabrese et al.,

2010; Blinkenberg et al., 2000). Navíc je zajímavé, že kognitivní postižení je více markantní v čase konverze z relaps-remitentního do sekundárně progresivního stadia (Filippi et al., 1994; Benedict et al., 2004), které je rovněž nápadně zrychlenou degenerací šedé hmoty (Fisher et al., 2008). Vlastně existuje mnoho prací, které poskytují doklady o významném spojení mezi poškozením šedé hmoty (léze a atrofie) a celkovým nebo fokálním kognitivním postižením u RS (Amato et al., 2004; Tekkok-Kilic et al., 2007; Amato et al., 2007; Tur et al., 2011; Calabrese et al., 2010; Sanfilipo et al., 2006), které mohou naznačovat příčinnou souvislost (Calabrese et al., 2011).

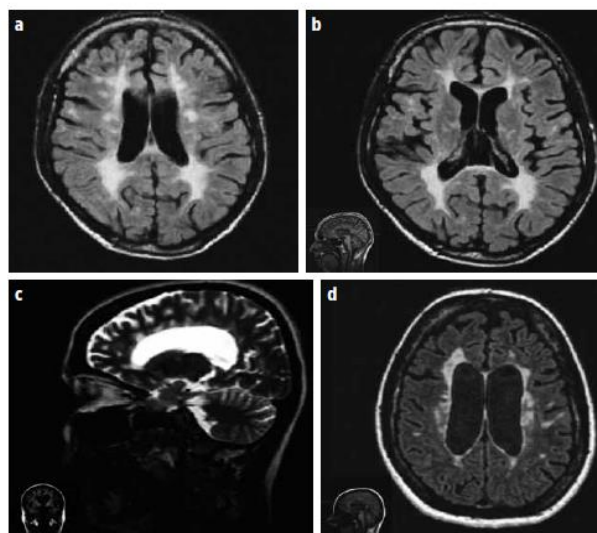
Regionální změny šedé hmoty – U kognitivně postižených pacientů s relaps-remitentní RS byl nalezen určitý vzorec rozsáhlého ztenčování kůry (Calabrese et al., 2010; Zarei, 2006). Dokonce byla popsána kortikální varianta RS u pacientů s kognitivním postižením i při iniciální manifestaci RS (Zarei et al., 2003, Zarei, 2006). Bylo prokázáno, že neokortikální atrofie souvisí s poškozenou verbální pamětí (Amato et al., 2004; Tekkok-Kilic et al., 2007; Sanfilipo et al., 2006), vizuální epizodickou a pracovní pamětí (Tekkok-Kilic et al., 2007), verbální fluencí (Amato et al., 2004; Amato et al., 2007), pozorností/soustředěním (Amato et al., 2004) a rychlostí zpracovávání informací (Morgen et al., 2006; Batista et al., 2011). Zároveň je možné, že je neokortikální atrofie zodpovědná i za lehké změny osobnosti, které jsou u pacientů s RS pozorovány – jako je disinhibice a euforie (Sanfilipo et al., 2006; Benedict et al., 2008). Konkrétněji pak se levostranná frontální atrofie objevuje u pacientů s narušenou verbální/auditivní pamětí, zatímco pravostranná frontální atrofie souvisí s narušenou vizuální epizodickou a pracovní pamětí (Tekkok-Kilic et al., 2007). Atrofie mediálního temporálního kortexu je spojena s poklesem rychlosti zpracovávání informací a narušenou epizodickou a verbální pamětí (Benedict et al., 2009; Anderson et al., 2010). Atrofie struktur subkortikální šedé hmoty může být hodnocena buď přímo nebo i nepřímo – za použití rozšíření třetí komory jako markeru (Tekkok-Kilic et al., 2007; Benedict et al., 2006). V rámci subkortikální šedé hmoty jsou nejvýznamnější atrofie, strukturální změny a změněný metabolismus talamu, které jsou spojeny se zhoršením mnoha kognitivních domén (Tovar-Moll et al., 2009; Till et al., 2011; Blinkenberg et al., 2000; Benedict et al., 2006; Batista et al., 2011; Houtchens et al., 2007; Hildebrandt et al., 2006).

Ve srovnání s atrofií šedé hmoty není zdaleka tolik dokladů, které by podporovaly podíl demyelinizačních lézí šedé hmoty na kognitivních poruchách u RS. Objem kortikálních lézí ukazuje jen mírné spojení s postižením kognice, zatímco vzestup objemu lézí (lesion

volume) se zdá být spojen s kognitivním zhoršením významněji (Calabrese et al, 2010; Calabrese et al, 2009; Roosendal et al., 2009; Bagnato et al., 2010).

Celkově lze uvažovat nad tím, že kognitivní zhoršování pozorované u pacientů s RS je způsobeno zánětlivými lézemi a rozsáhlou ztrátou šedé hmoty. Navzdory faktu, že neuropsychologický profil pacientů s RS nelze definovat jako čistě „kortikální“ nebo „subkortikální“ (Calabrese, Penner, 2007), zdá se, že je to právě narušení kortikální šedé hmoty, které určuje stupeň a charakter kognitivní dysfunkce.

Obrázek č. 2 MR obraz při těžké kognitivní poruše



a, b) J-K, 1977, RS od 1995, od r. 1999 léčen interferonem beta, později natalizumabem; ujde s lehkou instabilitou 2 km, nález na horních končetinách a mozkových nervedech normální, těžký kognitivní deficit, na MR FLAIR (2013) patrné výrazné postižení bílé hmoty a atrofie mozku: lesion load narostl z 10 cm³ v r. 1999 na 63,7 cm³, úbytek mozkové tkáně za tutéž dobu činí 5,7 %, úbytek corpus callosum 35 %, úbytek šedé hmoty 23 %
c, d) H-L, nar. 1959, první příznaky RS měla v r. 1979, kognitivní deficit patrný již v r. 2009, v r. 2011 delirantní stav, na MR FLAIR těžká atrofie, Dawsonovy prsty (c), lesion load 24,4 cm³, úbytek mozkové tkáně o 2,6 % za poslední 3 roky

3.1. Kognice a stádia choroby

Studie na rozsáhlých vzorcích pacientů s RS ukázaly, že rozmezí prevalence kognitivních poruch u RS je udáváno mezi 40-70% (Chiaravalloti, DeLuca, 2008). Kognitivní poruchy se projevují ve všech stádiích i při všech typech nemoci (což zahrnuje i klinicky izolovaný syndrom - CIS) (Potagas et al., 2008; Portaccio et al., 2009). Pozornost se tedy nyní rozšířila na samotné hranice nemoci – studiem kognice u CIS (Khalil et al., 2011) a ve velmi pozdních stádiích nemoci (Smestad et al., 2010). Bohužel longitudinální studie, trvající jen několik málo let, nejsou schopné signifikantně prokázat kognitivní zhoršování, ovšem zdá se, že pozorování, která jsou prováděna dostatečně dlouhou dobu, jsou schopna prokázat kognitivní zhoršení i jeho progresi (Amato et al., 2001). Závažnější stupeň kognitivního postižení se objevuje spíše v progresivních fázích (Denney et al., 2005; Potagas, 2008) a kognitivní zhoršení je více vyjádřeno u progresivních pacientů (Bergendal et al., 2007).

3.2. Nejčastěji postížené domény

V rámci RS může být pozorována téměř jakákoli konfigurace kognitivních deficitů (Prakash et al., 2008), typickým profilem je pak narušení rychlosti zpracovávání informací, paměti a nezdůraznění i exekutivních dovedností, ve spojení s perseveracemi a jazykem (Chiaravalloti, DeLuca, 2008).

Rychlost zpracovávání informací (Information processing speed)

Během několika dekád bylo prokázáno, že pacienti s RS nejčastěji selhávají v testech, které hodnotí rychlost zpracovávání informací (Strober, 2009). Kognitivní testy, hodnotící rychlost zpracovávání informací, často vyžadují i zapojení pracovní paměti, což je systém, který udržuje a zachází s informacemi po krátký časový úsek. Během několika let se výkon pacientů s RS v testech na rychlost zpracovávání informací zhoršuje rychleji, než výkon v jiných kognitivních testech (Denney, 2008). Detailní metodologický výzkum výkonu v široké škále neuropsychologických testů ukázal rychlost zpracovávání informací jako jednotný zásadní deficit (Denney, 2004). V porovnání se zdravými kontrolami je snížení rychlosti zpracovávání informací (zejména úkolů, které jsou jasně limitovány časem) vyjádřeno u pacientů s RS více (Denney, 2011).

Naformátováno: Odsazení: První řádek: 0 cm

Paměť

Dlouhodobá paměť se vztahuje k učení se a vyvolání nových informací. Pacienti s RS mívají často obtíže s pamětí – prevalence je udávána mezi 40-65% (Rao et al., 1993). Nejobvyklejšími testy verbální paměti jsou úlohy, v nichž se pacient učí seznam slov. Široce používaným testem v klinické praxi i ve výzkumu je California Verbal Learning Test-II (Delis et al., 2000), jehož validita u RS je již dobře prokázána (Stegen et al., 2010). U pacientů s RS bývá rovněž zasažena vizuálně-prostorová paměť (visuospatial memory) (Langdon, 2011). Pacienti s RS mají podstatné abnormality hipokampální funkční konektivity, ještě než je zjevné poškození prostorové paměti (Roosendaal, 2010).

Naformátováno: Odsazení: První řádek: 0 cm

Exekutivní funkce, jazyk a vizuální percepce

Exekutivní funkce souvisejí s plánováním a chováním, které je zaměřeno k cíli. Drew a kolegové (Drew, 2008) zaznamenali řadu exekutivních dysfunkcí – včetně dysinhibice, špatné fluence a neschopnosti střídat sady (shift sets). Celkově pak 17% vzorku jejich pacientů s RS projevovalo tento typ deficitu. Jazykové funkce jsou u RS typicky intaktní, ovšem byly prokázány některé drobné deficity v porozumění. Oslabené porozumění větě bylo spojeno se zpomalením zpracovávání informací (Grossman et al., 1995). Také byly pozorovány deficity sémantické paměti (Laatu et al., 1999). Studie zároveň naznačily, že u RS se objevují i poruchy vizuálního zpracovávání (visual processing) (Vleugels et al., 2000; Laatu et al., 2001).

Naformátováno: Odsazení: První řádek: 0 cm

3.3. Hodnocení kognice u RS

Vzhledem k vysokému výskytu kognitivních poruch u pacientů s RS je adekvátní hodnocení a diagnostika těchto deficitů velmi důležitá. K identifikaci těchto deficitů, které se často objevují u pacientů, lékaři a výzkumníci používali různé testy kognice. Pečlivě vybraná baterie testů je tedy zcela zásadní, jelikož kognitivní deficit u RS se často rozpadá v rámci jednotlivých specifických domén, může být velmi nepatrný a mezi jednotlivými doménami se může výrazně lišit (Fischer, 2001).

Jeden z nejvýznamnějších neuropsychologických výzkumů pacientů s RS byl veden Raem a kolegy v roce 1991 (Rao et al., 1991). Na základě sady sensitivních testů s několika modifikacemi byla vytvořena The Brief Repeatable Battery (**BRB**) for neuropsychological impairment in MS (Rao, 1991). Testy BRB byly vybírány s ohledem na časovou náročnost a

tak administrace celé baterie trvá jen 40-45 minut. Klinický výzkum podporuje sensitivitu této baterie (Amato et al., 2004; Christodolou et al., 2003; Huijbregts et al., 2006).

Pro celkové hodnocení kognitivního postižení může být zapotřebí více komplexního testování, neboť RS jako onemocnění CNS je značně různorodá, co se týče cerebrální patologie a klinické manifestace. V roce 2001 byla tato otázka rozvažována novým panelem, vybraným Konsorciem MS Center (the Consortium of MS Centers). Bylo seznáno, že BRB opomíjí některé domény (vyšší kognitivní funkce a spatial processing). Výsledkem společného konsensu panelu odborníků pak byla baterie Minimal Assessment of Cognitive Function in MS (**MACFIMS**) (Benedict et al., 2002). Baterie, používané v testování pacientů s RS, byly porovnány z hlediska své sensitivity (Strober et al., 2009). Validita – ve smyslu příslušnosti k diagnostické specifitě – byla mezi bateriemi srovnatelná. I v jiných pracech byla silně podpořena spolehlivost a validita MACFIMS (Benedict et al., 2006; Duquin et al., 2008; Parmenter et al., 2007; Benedict, 2005).

3.4. Léčba kognitivních poruch u RS

Farmakoterapie kognitivních poruch u RS je v současnosti předmětem intenzivního výzkumu. V prvé řadě se předpokládá preventivní efekt včasného zahájení a správné eskalace imunomodulační terapie v souvislosti s možným rozvojem kognitivních poruch. V principu jde tedy o to, zamezit axonální ztrátě a rozvoji atrofie. Jakkoli se může zdát koncept farmakologického zlepšení kognice u RS velmi přitažlivý, jeho uskutečnění se zdá být velmi komplikované. Doposud bylo provedeno jen velmi málo randomizovaných studií a počáteční studie s 4-aminopyridinem, amantadinem a pemolinem vyšly zcela negativně. V současnosti byly zkoušeny u RS i inhibitory acetylcholinesterázy (donepezil, rivastigmin, galantamin), memantin – vždy jen se spornými nebo zcela negativními výsledky. Doposud nebyla nalezena účinná farmakologická léčba pro poruchy kognice u RS (Patti, Leone, D'Amico, 2010).

Mezi pacienty s RS panuje značná interindividuální variabilita, co se druhu a tíže kognitivního postižení týče. Ve snaze vysvětlit tuto variabilitu se výzkum v současnosti soustředí na otázku kognitivní rezervy. Mohou individuální rozdíly na počátku choroby různě chránit pacienty s RS před kognitivním zhoršením? Některá vysvětlení mohou být skutečně nalezena v konstruktivní kognitivní rezervy (Stern et al., 1994), který se zabývá behaviorální adaptací či kompenzací, které umožňují zlepšení kognitivního výkonu v rámci onemocnění mozku. Kognitivní rezerva je úzce spojena s konceptem mozkové rezervy, která mluví o individuální variaci v počtu buněk, dendritické hustotě nebo jiných neuronálních faktorech,

kteří zprostředkují zvýšenou aktivaci obvyklých i alternativních neurálních sítí. Kognitivní rezerva může vysvětlovat, proč osoba s vyšší inteligencí může snést větší poranění mozku, než se u ní začne projevovat postižení kognice.

Tato hypotéza je u RS podpořena výzkumem, který ukazuje zvýšenou mozkovou aktivitu v odpovědi na kognitivní stimul během funkční magnetické rezonance, která je spojena se zlepšeným kognitivním výkonem (Mainero et al., 2004; Chiaravalloti et al., 2005). Sumovski a kolegové předpokládali, že korelaci mezi postižením kognice a mozkovou atrofií zprostředkovává kognitivní rezerva (Sumowski et al., 2009). Navíc prokázali přímou korelaci mezi stupněm aktivity na funkční magnetické resonanci s kognitivním stimulem a kognitivní rezervou (Sumovski et al., 2010).

Ve světle těchto informací velmi nabývají na důležitosti nefarmakologické intervence – **edukace a kognitivní trénink**. Terapeutický efekt mnohdy spočívá i v pouhém potvrzení problému a v podání adekvátních informací postiženému pacientovi i jeho blízkému okolí. Existují též určitá opatření, která může pacient přijmout – kognitivní poruchy bývají např. akcentovány v cizím či rušivém prostředí, na jejich zhoršování má také významný vliv únava. Mentálně náročné aktivity je tudíž lépe plánovat s ohledem na tato fakta. Nezasupitelný je kognitivní trénink, ohledně něhož bohužel rovněž nepanuje žádný jednotný konsensus. Důkazy pro účinnost kognitivní rehabilitace u RS jsou bohužel dosti řídké a rozporuplné. Výsledky studií léčby zpomalení rychlosti zpracování informací jsou neprůkazné. Studie rehabilitace paměti naznačují, že individualizované a na pacientovy konkrétní obtíže cílené počítačové programy by mohly být nejúčinnější. Nejprospěšnější v rehabilitaci exekutivních funkcí je zřejmě přímá instruktáž terapeutem. Hlavním problémem kognitivního tréninku u RS zůstává zejména jeho nedostupnost pro pacienty a jejich mnohdy malá a neinicovaná motivace. Je proto velmi důležité zachovat co nejdéle průběžnost pacientů a motivovat je k mentální činnosti (Blahová Dušánková, 2012). I když nelze zvětšit premorbidní IQ a objem mozku, (povětšinou ani získat další vzdělání), lze pracovat na kognitivně stimulačních volnočasových aktivitách. Velmi důležité je též motivovat pacienta k vedení aktivního života, což sice zahrnuje i adhezenci k ordinované farmakoterapii, ale také aktivní postoj k fyzioterapii, psychoterapii a kognitivnímu tréninku. Právě spojení fyzioterapie s kognitivním tréninkem má teprve ten správný účinek na neurogenezi a vznik nových synapsí, (jak ukazují i studie na zvířatech) a samotný aerobní trénink má větší význam než jen trénink kognice bez fyzického pohybu (Havrdová a kol., 2013).

4. Cross Cultural Validation of the Minimal Assessment of Cognitive Function in Multiple Sclerosis (MACFIMS) and the Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS)

Hodnocení kognice již bylo uznáno za důležité pro komplexní klinické hodnocení pacientů s RS; pro tento účel byla společným konsensem vyvinuta specializovaná baterie neuropsychologických testů [Minimal Assessment of Cognitive Function in Multiple Sclerosis (MACFIMS)](Benedict et al., 2006). Tato baterie byla shledána vysoce přesnou v detekci kognitivních poruch u pacientů s RS (Benedict et al., 2006). Nicméně doposud byla validována jen v omezeném kulturním a jazykovém prostředí. Aby bylo usnadněno její používání jako zlatého standardu, je zapotřebí širší „cross-cultural“ standardizace. Naším cílem byla tedy validace české verze baterie MACFIMS.

Implementace MACFIMS je však omezena její časovou náročností a potřebou, aby ji prováděl zkušený neuropsycholog. Z tohoto důvodu byla v současnosti navržena kratší baterie kognitivních testů, která se skládá ze tří subtestů z baterie MACFIMS a může být administrována pracovníky bez neuropsychologického tréninku - [Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS)](D. Langdon et al., 2011) – jako vhodná pro použití v běžné klinické praxi v centrech, kde chybí zdroje pro provádění MACFIMS.

Cíli této studie bylo proto nejen otestovat validitu českého překladu MACFIMS a BICAMS, ale i porovnat výsledky BICAMS s MACFIMS na vzorku českých pacientů s RS ve srovnání se skupinou zdravých kontrolních subjektů.

METODY

Účastníci

Do studie bylo zařazeno 369 pacientů s diagnózou RS (Polman et al., 2005) a 134 zdravých kontrol. Byli vyřazeni dva pacienti, jejichž postižení zraku znemožňovalo vyšetření. Pacienti byli do studie zařazováni v RS centru Neurologické kliniky 1.lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze od prosince 2007 do listopadu 2011. Všichni účastníci studie byli osloveni osobně, formou emailu nebo během jejich běžné návštěvy RS centra. Pacienti vstoupili do studie z jednoho z těchto tří důvodů: dobrovolná účast na výzkumu (n = 165, 45%), běžné monitorování kognitivních funkcí (n = 93, 25%), či odeslání ošetřujícím lékařem k vyšetření pro suspektní kognitivní poruchu (n = 108, 30%). Kritéria pro zařazení byla následující: 1) věk 18 či více let; 2) plynulá čeština; 3) schopnost poskytnout informovaný souhlas ke všem procedurám. Vylučující kritéria byla: 1) současná či předchozí neurologická porucha jiná než RS; 2) historie psychotického onemocnění; 3) současná psychiatrická porucha, jiná než porucha nálady, osobnosti nebo změny chování související s nástupem RS; 4) medicínský stav, který by mohl mít vliv na kognici; 5) historie vývojové poruchy (např. porucha učení s nepozorností, Attention Deficit Hyperactivity Disorders); 6) historie závislosti na alkoholu či návykových látkách; 7) současný abúzus alkoholu či návykových látek; 8) motorická či senzorická porucha, která by mohla být na překážku výkonu v testech kognice; 9) relaps a/nebo puls kortikosteroidů v průběhu 4 týdnů před hodnocením. Všechny testy byly administrovány individuálně jedním neuropsychologem a celá testová baterie vyžadovala okolo 90 minut testovacího času.

V patientské skupině (n = 367, 68% žen) byl průměrný věk 34 ± 10 let a doba trvání choroby 8 ± 7 let, EDSS (Expanded Disability Status Scale) $3 \pm 1,5$, a 14 ± 3 let dokončeného vzdělání (mean \pm SD). Studovaná skupina obsahovala všechny průběhy RS: relaps-remitentní (68%), sekundárně progresivní (26%), primárně progresivní (3%) and relaps-progresivní (4%),

Pacienti byli srovnáváni se 134 (71% ženy) zdravými kontrolami s průměrným věkem 34 ± 9 let a $14 \pm 2,5$ lety dokončeného vzdělání. Kontrolní účastníci byli osobně osloveni nebo kontaktováni pomocí emailu a byli spárováni s RS pacienty věkem a roky dokončeného vzdělání.

Tato studie byla post-hoc zhodnocením dat nasbíraných v jiném výzkumu či v dlouhodobém klinickém sledování. Všichni účastníci souhlasili s použitím svých dat pro neuropsychologický výzkum.

Neuropsychologické hodnocení

Všechny subjekty byly testovány baterií MACFIMS, která obsahuje následující testy: Controlled Oral Word Association Test (COWAT, (Benton , Sivan, Hamsher, Varney, 1994)), Judgement of Line Orientation Test (JLO, (Benton et al., 1994)), California Verbal Learning Test, second edition (CVLT-II, (Delis, Kramer, Kaplan , 2000)), Brief Visuospatial Memory Test-Revised (BVMT-R, (Benedict, 1997)), Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT, (Gronwall, 1977)), Symbol Digit Modalities Test (SDMT, (Smith, 1982)) a the Sorting Test z the Delis-Kaplan Executive Function System (D-KEFS, (Delis, Kaplan, & Kramer, 2001)). Použili jsme Raovy adaptace (Rao, 1991) testů PASAT a SDMT.

COWAT je test fonemické fluence. V tomto úkolu mají subjekty jednu minutu, aby vygenerovaly tolik, kolik mohou slov, které začínají jedním ze tří různých podnětových písmen (N,K,P pro českou verzi), která jsou jednotlivě prezentována. Závislou proměnnou je zde celkový počet správných slov, vygenerovaných během všech tří pokusů.

JLO je test visuospeciálních schopností. JLO vyžaduje, aby subjekty identifikovaly úhel dvou podnětových linek podle sady vizuálních linií, které pokrývají 180 stupňů. Závislou proměnnou je zde celkový počet správných odpovědí ze 30 položek.

CVLT-II je test verbálního učení a paměti. Během pěti pokusů se subjekt učí seznam 16-ti slov (Seznam A). Zkoušející čte seznam 16-ti slov a žádá subjekt ,aby opakoval co nejvíce slov kolik může. Při každém pokusu je zopakován celý seznam A, poté je přečten jednou jako interferenční pokus seznam B, kde je subjekt opět vyzván, aby zopakoval co nejvíce zapamatovaných slov. Po interferenčním pokusu je subjekt opět vyzván, aby si seznam vybavil. Po 25-ti minutách je subjekt požádán o oddálené vybavení a rekognici (ano/ne, cílená volba). Za základní závislé proměnné jsou považovány celkový počet slov

vybavených během pěti pokusů (Total Learning, TL) a počet slov vybavených v oddáleném pokusu (Delayed Free Recall, DR).

BVMT-R je test visuospeciálního učení a paměti. Subjektu je vždy po dobu 10s prezentována stránka se šesti jednoduchými abstraktními tvary, celkově ve třech pokusech. Subjekt je vyzván, aby pomocí papíru a tužky vytvořil reprodukcii, přičemž má tolik času, kolik potřebuje. Každý nakreslený tvar je pak oskórován podle daných kritérií přesnosti a umístění (0,1,2 body). Po 25-ti minutách je pak subjekt znovu požádán o oddálené vybavení a rekognici (ano/ne). Podobně jako u CVLT-II jsou závislémi proměnnými TL a DR.

Při PASAT-3 je subjektu prezentováno 61 nahraných čísel, vždy v intervalu 3 s. subjekt je vyzván, aby sčítal prezentované číslo s tím bezprostředně předcházejícím. Test PASAT vyžaduje jak rychlé zpracovávání informací, tak současné zaměření pozornosti na dvě úlohy. Stejně tak je zapotřebí dostatečně zachovaná schopnost počítat. Závislou proměnnou je celkový počet správných odpovědí.

V testu SDMT jsou prezentovány řady devíti symbolů, z nichž každý je dle klíče spojen vždy s jedním číslem. Subjektu je předložena pseudorandomizovaná stránka se sérií symbolů, subjekt nahlas říká čísla, která jsou spojena s jednotlivými symboly – tak rychle, jak je to možné. Test SDMT vyžaduje jak rychlé zpracování informací a vizuální scanování, tak v jisté míře i pracovní paměť. Závislou proměnnou je celkový počet správných odpovědí za 90 s.

D-KEFS Sorting Test je testem pojmového uvažování, který připouští rozlišování pojmové tvorby od pojmové flexibility – testuje vyšší exekutivní funkce. Subjektu je prezentováno šest karet, z nichž každá obsahuje jedno slovo. Tyto karty se liší mnoha způsoby a umožňují tak pojmové třídění nejméně osmi různými způsoby (např. tvar, barva karty, sémantická souvislost mezi slovy). Tento test je časově omezen, pro každou ze dvou sad karet jsou určeny 4 min. Za základní závislé proměnné jsou považovány celkový počet správných třídění (Correct Sorts – CS) a skóre verbálního popisu (Description Score – DS), které je založeno na přesnosti a abstraktnosti popisu třídění.

Zhoršení či porucha v jednom testu byla definována jako z skóre $< -1,5$ v porovnání se zdravou populací, s použitím regresních norem nastavených pro věk, pohlaví a vzdělání (Parmenter et al., 2010)

Pacienti byli hodnoceni jako kognitivně postižení, pakliže skórovali mimo rozsah normy ve 2 či více testech MACFIMS (Benedict et al., 2006; Benedict et al., 2002).

Baterie BICAMS se skládala ze tří testů, které již obsahovala baterie MACFIMS: SDMT, CVLT-II (prvních 5 pokusů), BVMT-R (první 3 pokusy). Data pro BICAMS byla

tudíž čerpána z baterie MACFIMS a nebyla tedy sbírána odděleně. Protože ještě nebyl validován žádný práh kognitivního postižení pro baterii BICAMS, použili a porovnali jsme všechna tři kandidátní kritéria (tj. 1, 2 nebo 3 testy se z skóre < -1,5).

Beck Depression Inventory II (BDI-II) a Beck Anxiety Inventory (BAI) byly použity pro hodnocení deprese a úzkosti a Multiple Sclerosis Neuropsychological Screening Questionnaire (MSNQ) byl použit pro hodnocení subjektivních kognitivních obtíží. Neuropsychiatrické obtíže totiž mohou mít značný vliv na kognici, a to zejména na exekutivní funkce, kapacitu kognitivních procesů a pracovní paměť (Thornton, Raz, 1997). Potíže spojené s nespavostí, poruchou paměti a koncentrace mohou souviset jak s depresí, tak se základním onemocněním (Feinstein, 2006).

Šlo o první použití MACFIMS v českém prostředí, baterie tudíž byla kulturně uzpůsobena a přeložena do češtiny. Informace, týkající se průčeschnosti, byly shromažřovány přímo od pacientů v rámci neuropsychologického vyšetření. Analýza spojení mezi kognitivními funkcemi a průčeschností byla limitována na kategorie, které uvedl pacient: „plný úvazek“, „částečný úvazek“ nebo „nezaměstnaný“ (n = 301), což vyloučilo studenty a ženy na mateřské dovolené.

Statistická analýza

Statistická analýza byla provedena za pomoci programu Statistika 10 a software programu R.

Rozdíly mezi skupinami byly porovnány pomocí Studentova t-testu, Mann – Whitney U testu a χ^2 testu. Pro zohlednění mnohočetného testování hypotéz byly všechny p hodnoty korigovány pomocí Benjamini-Hochberg korekce.

Průměrné rozdíly u spojitých proměnných byly kvantifikovány pomocí Cohenovy statistiky. Pro validaci české veze MACFIMS byly výstupy neuropsychologických testů porovnány pomocí analýzy kovariance (ANCOVA) s užitím hodnot BDI a BAI jako kovariant. Dichotomické výstupy testů, včetně všech kognitivních vyšetření, byly porovnány pomocí χ^2 testu.

Přesnost kritérii pro vyhodnocení celé baterie BICAMS byla dále zhodnocena pomocí ROC analýzy doplněné χ^2 testem a byly provedeny odhady sensitivity, specificity, prediktivních hodnot a přesnosti.

Vztah mezi jednotlivými neuropsychologickými testy a stavem zaměstnanosti byl testován pomocí logistické regrese korigované na hodnoty - věk, pohlaví, vzdělání, EDSS, BDI and BAI. Pro závěrečný vícestupňový logistický regresní model byly použity pouze ty proměnné, které dosáhly statisticky významného efektu v individuální regresní analýze.

Abychom omezili počet proměnných v modelu, bylo použito pouze 1 měření z každého testu, konkrétně měření, které ukázalo nejvyšší frekvenci postižení.

Podobné modely jsme použili i pro vyhodnocení vztahu mezi dichotomickými výstupy z MACFIMS nebo BICAMS (pro všechny testovaná kritéria) a stavem zaměstnanosti nebo dobou trvání nemoci.

Vztahy mezi individuálními neuropsychologickými testy a zaměstnaností nebo dobou trvání nemoci byly testovány pomocí korigovaných mnohočetných regresních modelů.

VÝSLEDKY

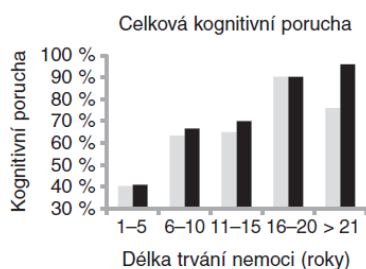
Rozdíly mezi skupinami a frekvence poruch

Tabulka 1 ukazuje data obou skupin pro testy BICAMS a MACFIMS, Je zjevné, že všechny testy odlišují pacienty s RS od zdravých kontrol. Statistická analýza našla signifikantní rozdíly mezi oběma skupinami, které byly nejvíce vyjádřeny u testů SDMT a BVMT-R (TL i DR). Dichotomizované výsledky těchto testů (tj. počty subjektů s diagnostikovanou poruchou) dosáhly 0,07 % u kontrol vs. 41 - 43 % u skupiny pacientů s RS. Je rovněž zjevné, že pacienti s RS trpí vyššími stupni deprese a anxiety, z tohoto důvodu byla analýza upravena a nastavena dle výsledků BDI a BAI.

Tabulka 1. Údaje skupin porovnávající pacienty s RS a zdravé kontroly

	Výsledky testů			<i>p</i>
	Kontroly, průměr ± <i>SD</i> (% poruch)	Pacienti, průměr ± <i>SD</i> (% poruch)		
SDMT ^{a,b}	65 ± 9 (0,7 %)	50 ± 13 (42 %)	1,11	10 ⁻²¹
BVMT-R Total Learning ^{a,b}	29 ± 4 (0 %)	23 ± 7 (41 %)	0,98	10 ⁻¹⁴
CVLT-II Total Learning ^{a,b}	60 ± 8 (0 %)	52 ± 11 (22 %)	0,75	10 ⁻⁸
BVMT-R Delayed Recall ^b	11 ± 1 (0 %)	9 ± 2 (43 %)	1,03	10 ⁻¹⁹
CVLT-II Delayed Recall ^b	14 ± 2 (0,7 %)	11 ± 4 (27 %)	0,73	10 ⁻⁷
COWAT ^b	43 ± 9 (0 %)	36 ± 11 (10 %)	0,63	10 ⁻⁵
JLO ^b	27 ± 3 (1,5 %)	24 ± 5 (18 %)	0,58	10 ⁻⁴
PASAT-3 ^b	51 ± 8 (3,7 %)	42 ± 12 (24 %)	0,67	10 ⁻⁵
D-KEFS ST Correct Sorts ^b	11 ± 2 (0 %)	10 ± 2 (11 %)	0,64	10 ⁻⁴
D-KEFS ST Description Score ^b	43 ± 8 (0 %)	36 ± 10 (21 %)	0,70	10 ⁻⁵
BDI	4 ± 4	9 ± 7	0,81	10 ⁻¹⁵
BAI	5 ± 5	12 ± 9	0,80	10 ⁻¹⁵
MSNQ	12 ± 7	18 ± 11	0,56	10 ⁻⁸

^a, BICAMS; ^b, MACFIMS. BAI, Beck Anxiety Inventory; BDI, Beck Depression Inventory II; BICAMS, Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis; BVMT-R, Brief Visuospatial Memory Test – Revised; COWAT, Controlled Oral Word Association Test; CVLT-II, California Verbal Learning Test, second edition; D-KEFS ST, the Sorting Test from the Delis-Kaplan Executive Function System; JLO, Judgment of Line Orientation Test; MACFIMS, Minimal Assessment of Cognitive Function in Multiple Sclerosis; MSNQ, Multiple Sclerosis Neuropsychological Screening Questionnaire; PASAT, Paced Auditory Serial Addition Test; SD, standard deviation; SDMT, Symbol Digit Modalities Test.



Obrázek 1. Spojení mezi délkou trvání choroby a celkové kognitivní poruchy, jak byla diagnostikována baterií MACFIMS (šedá) a baterií BICAMS (černá). Bylo nalezeno spojení, které přesahuje běžný účinek věku. BICAMS, Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis; MACFIMS, Minimal Assessment of Cognitive Function in Multiple Sclerosis.

Důležité je, že poměr kognitivně narušených subjektů identifikovaných českým překladem MACFIMS (jako těch, kteří měli nejméně 2 subnormní testy) se výrazně lišil mezi skupinami kontrol (0,7 %) a pacientů s RS (55 %, $p = 10^{-26}$). Incidence kognitivní poruchy byla vyšší u pacientů s delším trváním choroby (Obrázek 1). Toto spojení přesahovalo pouhý efekt věku, jak bylo dokázáno pomocí korigovaného logistického modelu ($b = 0,07$, $p = 0,009$) a jak bylo vidno ve většině jednotlivých testů (Obrázek 2; $b = -0,3 - -0,06$, $p = 0,003 - 0,05$) s výjimkou testů COWAT a D-KEFS (CS i DS). Ostatní proměnné se signifikantním efektem na celkový kognitivní deficit byly vzdělání ($b = -0,2$, $p = 10^{-5}$) a EDSS ($b = 0,3$, $p = 0,007$).

Zhodnocení BICAMS

Hodnotili jsme diagnostickou přesnost BICAMS porovnáním jeho výsledků s výsledky MACFIMS, dva ze tří testů baterie BICAMS byly mezi nejsenzitivnějšími testy baterie MACFIMS (SDMT and BVMT-R TL), jak již bylo zmíněno výše. Zatímco 99,3 % zdravých kontrol skórovalo v normě ve všech testech BICAMS a jen jeden subjekt (0,7 %) byl zhodnocen jako kognitivně narušený v jednom testu (SDMT), 42% pacientů bylo kognitivně intaktních ve všech třech testech a 23 % pacientů skórovalo subnormně v 1 testu, 21 % ve 2 testech a 13 % ve 3 testech. Při hledání nejpřesnějšího kritéria kognitivní poruchy diagnostikované baterií BICAMS jsme porovnávali 3 různá kandidátní kritéria – tj. 1, 2 nebo 3 z testů subnormních (viz Tabulka 2).

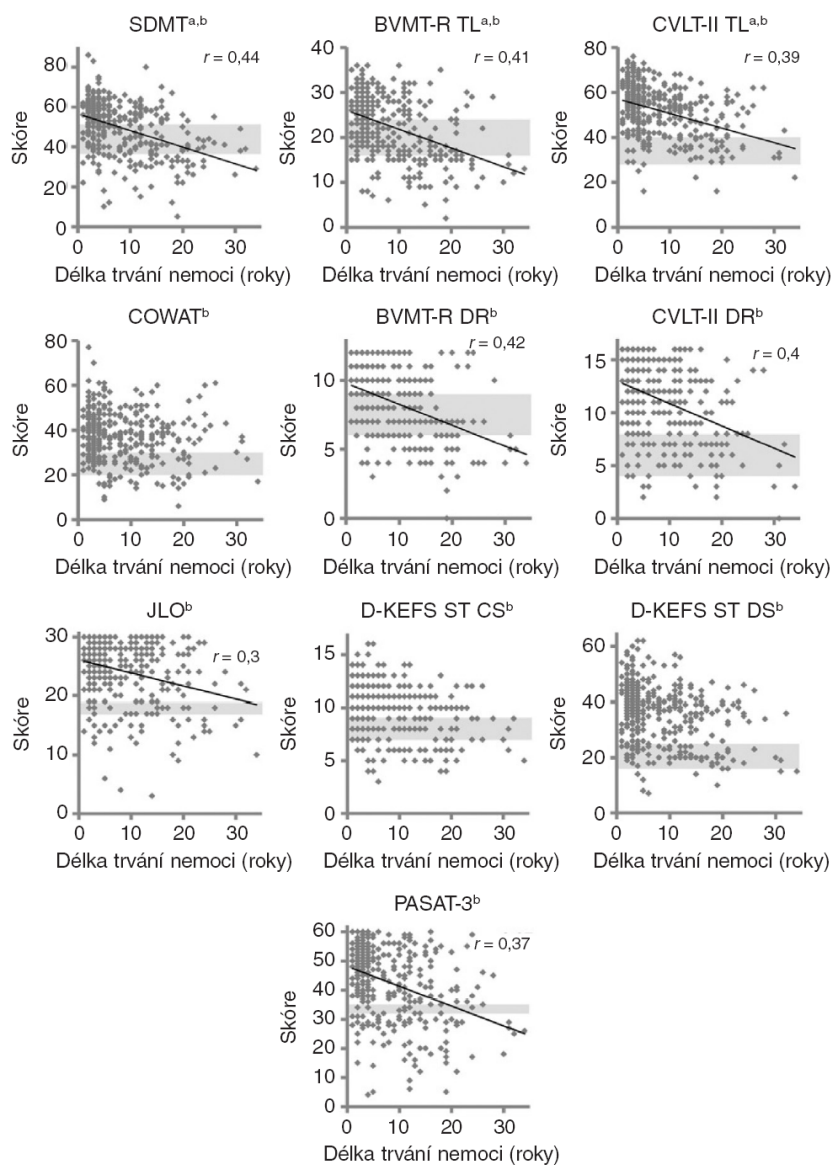
Ve shodě s ROC analýzou se jako nejlepší jeví kritérium „1 nebo víc ze 3 testů“. V detekci pacientů s kognitivní poruchou dle baterie MACFIMS byla senzitivita a specificita tohoto kritéria 94 % a 86 % s odds ratio 98 (95%ní interval spolehlivosti= 47-203). Se zvyšující se přísností kritérii BICAMS se snižovala senzitivita testů (Tabulka 2) a schopnost baterie BICAMS rozlišovat mezi zhoršenými pacienty s RS a kontrolami.

Tabulka 2. Porovnání kritérii BICAMS pro neuropsychologickou poruchu

Kritérium BICAMS	Porucha kontroly, počet (%)	Porucha pacienti, počet (%)	<i>p</i>	AUC	Senzitivita % (95% CI)	Specificita % (95% CI)	Přesnost
Jeden ze tří testů subnormní	1 (0,7 %)	212 (58 %)	10 ⁻²⁸	0,90	94 % (91–97)	86 % (81–91)	90 %
Dva ze tří testů subnormní	0 (0 %)	126 (34 %)	10 ⁻¹⁴	0,81	63 % (56–69)	100 % (100–100)	80 %
Tři ze tří testů subnormní	0 (0 %)	49 (13 %)	10 ⁻⁵	0,62	24 % (18–30)	100 % (100–100)	59 %

AUC, plocha pod křivkou (area under the curve); BICAMS, Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis; CI, interval spolehlivosti (confidence interval).

Celkově baterie BICAMS (s užitím kritéria „1 nebo více testů“) identifikovala u 58 % pacientů s RS kognitivní deficit, což bylo podobné výsledkům baterie MACFIMS (55 %, s použitím kritéria „2 nebo více subnormních testů“), zatímco identifikovala kognitivní deficit u jedné kontroly (0,7 %, $p = 10^{-28}$). Tyto výsledky byly podobné pro pacienty s délkou trvání nemoci do 20 let (Obrázek 2). Nicméně mezi těmi, kdo přesáhli 21 let délky trvání nemoci ($n = 25$) byl pomocí BICAMS identifikován vyšší podíl kognitivně postižených subjektů (96 %) ve srovnání s baterií MACFIMS (76 %) a celková korelace s délkou nemoci byla vyšší než u MACFIMS ($b = 1,3$, $p = 10^{-5}$).



Obrázek 2. Spojení mezi délkou trvání choroby a neuropsychologickými testy obou baterií BICAMS (a) a baterií MACFIMS (b). Statisticky signifikantní nezávislá spojení přesahují běžný účinek věku, což bylo pozorováno u všech testů s výjimkou COWAT a D-KEFS (CS i DS). Šedé zóny znázorňují rozmezí skóre cut-off s přihlédnutím k pacientovu pohlaví, věku a/nebo vzdělání. BICAMS, Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis; BVMT-R, Brief Visuospatial Memory Test – Revised (TL, total learning; DR, delayed recall); COWAT, Controlled Oral Word Association Test; CVLT-II, California Verbal Learning Test, second edition (TL, total learning; DR, delayed recall); D-KEFS ST, the Sorting Test from the Delis-Kaplan Executive Function System (CS, correct sorts; DS, description score); JLO, Judgment of Line Orientation Test; MACFIMS, Minimal Assessment of Cognitive Function in Multiple Sclerosis; MSNQ, Multiple Sclerosis Neuropsychological Screening Questionnaire; PASAT, Paced Auditory Serial Addition Test; SDMT, Symbol Digit Modalities Test.

Vliv kognice na práceschopnost

Ve skupině zdravých kontrol mělo 70 % subjektů plný úvazek, 1 % částečný úvazek a 1 % bylo bez zaměstnání. Ve skupině pacientů s RS mělo plný úvazek 40 % pacientů, částečný úvazek 38 % a nezaměstnáno bylo 32 % pacientů. Při hodnocení ve skupině pacientů s RS bylo nalezeno signifikantní negativní spojení mezi práceschopností a všemi jednotlivými testy baterie MACFIMS s výjimkou JLO (Tabulka 3). Podle konečného multinominálního logisticky regresivního modelu korigovaného na věk, pohlaví, vzdělání, EDSS, BI a BAI, který obsahoval 6 z testů signifikantních v iniciální analýze (viz Tabulka 3), pouze CVLT-II-DR byl nezávisle spojen s práceschopností ($b = -0,11$, 95%ní interval spolehlivosti= $-0,01-0,21$, $p = 0,04$).

Tabulka 3. Spojení mezi neuropsychologickými testy a práceschopností

	Koeficient (95% CI)	<i>p</i>
SDMT ^{a,b,†}	-0,04 (-0,06 až -0,01)	0,003
BVMT-R Total Learning ^{a,b}	-0,08 (-0,12 až -0,03)	0,001
CVLT-II Total Learning ^{a,b}	-0,05 (-0,07 až -0,02)	0,001
BVMT-R Delayed Recall ^{b,†}	-0,14 (-0,27 až -0,02)	0,03
CVLT-II Delayed Recall ^{b,†}	-0,17 (-0,26 až -0,08)	0,0002
COWAT ^{b,†}	-0,03 (-0,06 až -0,001)	0,045
JLO ^b	-0,05 (-0,1 až -0,01)	0,1
PASAT-3 ^{b,†}	-0,03 (-0,06 až -0,01)	0,02
D-KEFS ST correct sorts ^b	-0,26 (-0,40 až -0,12)	0,0004
D-KEFS ST description score ^{b,†}	-0,06 (-0,09 až -0,03)	0,0003

^a, BICAMS; ^b, MACFIMS; [†], zahrnutý do konečného modelu $n = 301$; analyzováni byli pouze pacienti s RS s následující nahlášenou práceschopností: plný úvazek, částečný úvazek, nezaměstnaní. Studenti a ženy na mateřské dovolené byli vyloučeni. BAI, Beck Anxiety Inventory; BDI, Beck Depression Inventory II; BICAMS, Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis; BVMT-R, Brief Visuospatial Memory Test – Revised; CI, interval spolehlivosti (confidence interval); COWAT, Controlled Oral Word Association Test; CVLT-II, California Verbal Learning Test, second edition; D-KEFS ST, the Sorting Test from the Delis-Kaplan Executive Function System; JLO, Judgment of Line Orientation Test; MACFIMS, Minimal Assessment of Cognitive Function in Multiple Sclerosis; MSNQ, Multiple Sclerosis Neuropsychological Screening Questionnaire; PASAT, Paced Auditory Serial Addition Test; SDMT, Symbol Digit Modalities Test.

Tabulka 4 porovnáva spojení mezi celkovou kognitivní poruchou hodnocenou bateriemi MACFIMS a BICAMS. Baterie BICAMS (s použitím kritéria „1 nebo víc ze 3 testů“, které se z možných kritérií ukázalo být nejpřesnější) byla signifikantně spojena s práceschopností ($p = 0,02$). Toto spojení bylo téměř stejné jako u MACFIMS (odds ratios = 1,4 a 1,6) Pravděpodobnost změněné práceschopnosti u pacientů, kteří skórovali subnormně ve 2 či 3 testech ze 3 BICAMS testů se dále zvyšovala na 1,6 a 2,2 ($p \geq 0,003$).

Tabulka 4. Spojení mezi celkovou kognitivní poruchou a práceschopností

	Kritérium	Odds ratio	<i>p</i>
MACFIMS	≥ dva z 10 testů subnormní	1,6	0,002
BICAMS	≥ jeden ze tří testů subnormní	1,4	0,02
	≥ dva ze tří testů subnormní	1,6	0,003
	≥ tři ze tří testů subnormní	2,2	0,0008

BICAMS, Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis; MACFIMS, Minimal Assessment of Cognitive Function in Multiple Sclerosis.

DISKUSE

Ukázali jsme na populaci 367 pacientů s RS a 134 zdravých subjektů, že baterie BICAMS úspěšně implementovala tři z nejsenzitivnějších testů baterie MACFIMS bez redukce jejich celkové senzitivity či specifity. Také jsme validovali české překlady baterií MACFIMS a BICAMS. Nakonec jsme potvrdili, že kognitivní porucha – hodnocená bateriemi MACFIMS a BICAMS významně souvisí s práceschopností pacientů s RS.

Tato práce jako první validuje český překlad baterie MACFIMS. V souladu s našimi výsledky všech sedm neuropsychologických testů baterie MACFIMS (včetně jejich subtestů) odlišují pacienty s RS od zdravých kontrol. Rozsahy efektu (effect sizes) byly v rozmezí od 0,58 do 1,11SD, což je obdobné jako u baterií známých z dřívějších (Benedict et al., 2006; Parmenter et al., 2010). V souladu s předešlou literaturou o RS český překlad baterie MACFIMS identifikoval kognitivní poruchu u zhruba poloviny pacientů s RS a méně než 1% zdravých kontrol (Amato et al., 2006; Benedict et al., 2006; Rao et al., 1991; Strober et al., 2009); také nejvíce náchylné kognitivní domény u RS jsou obdobné jako byly reportovány dříve: rychlost zpracování informace (information processing speed), epizodická paměť a exekutivní funkce, v souladu s dřívějšími daty jsou nejsenzitivnějšími testy z MACFIMS SDMT a BVMT-R (Benedict et al., 2006; Langdon, 2011; Prakash, Snook, Lewis, Motl, & Kramer, 2008).

Také jsme ukázali, že prevalence kognitivního deficitu hodnocená baterií MACFIMS, závisí na délce trvání choroby a že tento vztah přesahuje pouhý efekt věku. Tento vztah, který je střední síly pro většinu subtestů baterie MAQCFIMS ($r = 0,3 - 0,44$, $b = -0,3 - -0,06$), jsme demonstrovali na populačním vzorku, který zahrnoval všechny průběhy nemoci a pokrýval rozsah 1 - 34 roků trvání nemoci. Naše pozorování je v souladu se současnou prací Roosendaala a kolegů, kteří identifikovali délku trvání nemoci jako signifikantní prediktor výsledků testu PASAT ($b = -0,26$) na populaci 977 pacientů s RS (Roosendaal et al., 2011). Amato a kolegové našli ve skupině 45 pacientů zhoršující se kognitivní deficit z 26 % na 56 % během 10 let, ale přisoudili to efektu věku a průběhu nemoci spíše než délce trvání nemoci (Amato et al., 2001). Jiná práce také spojuje kognitivní dysfunkci s věkem (Patti et al., 2009), disabilitou (Lynch et al., 2005) nebo progresivním průběhem RS (Beatty, Goodkin, Monson, & Beatty, 1989; Huijbregts et al., 2004). Tato role je dále podpořena faktem, že mezi pacienty se sekundárně progresivním průběhem choroby se objevuje více vyjádřený kognitivní deficit než u pacientů s primárně progresivní RS (Comi et al., 1995; Huijbregts et al., 2004).

Baterie BICAMS byla v době velmi nedávne navržena výběrem expertů jako nástroj pro krátké hodnocení kognice u pacientů s RS v klinických podmínkách s omezenými zdroji (Langdon et al., 2011). Naše studie první validuje českou verzi baterie BICAMS a hodnotí její výsledky na rozsáhlém vzorku pacientů s RS a zdravých kontrol. Dva ze tří testů baterie BICAMS (SDMT a BVMT-R) jsou nejsenzitivnějšími testy baterie MACFIMS a prokazují největší rozdíly mezi pacienty s RS a zdravými kontrolami. Porovnali jsme 3 možná

kandidátní kritéria (≥ 1 , ≥ 2 nebo 3 testy subnormní), abychom identifikovali nejpřesnější kritérium kognitivní poruchy pro baterii BICAMS, a zvolili jsme kritérium „1 nebo víc ze 3 testů“ pro jeho nejlepší senzitivitu a specificitu, jejichž důsledkem je pak jeho 90% přesnost (accuracy). S použitím tohoto kritéria prokazuje baterie BICAMS velmi podobnou schopnost identifikovat specifickou poruchu u pacientů s RS a odlišit je od zdravých subjektů.

Snižující se schopnost pracovat je mezi pacienty s RS častá a je úměrná jejich fyzické disabilitě (Blahova Dusankova, Kalincik, Dolezal, Kobelt, & Havrdova, 2012). Benedict a kolegové ukázali, že kognitivní porucha, zejména pak narušená rychlost zpracování informací, verbální paměť a exekutivní funkce (diagnostikované testy CVLT-II DR, PASAT, D-KEFS DS) jsou také prediktivní stran průčeschnosti pacientů (Benedict et al., 2006). Podobně jejich práci jsme ukázali, že u většiny testů baterie MACFIMS je narušená kognice spojená se změnami pracovní schopnosti. Nicméně v naší studii to byl pouze test CVLT-DR, který hodnotí verbální paměť, jenž ukázal spojení s pracovní kapacitou nezávisle na věku, pohlaví, vzdělání, disabilitě a poruchách nálady. Tyto rozdíly mohou být vysvětleny nižším průměrným věkem u naší patientské skupiny. Mladší pacienti si mohli spíše udržet své předešlé zaměstnání navzdory své poruše a nebo kvůli své zhoršující se kognici změnit své povolání.

Celková kognitivní porucha diagnostikovaná baterií BICAMS (s použitím dříve vybraného kritéria „1 nebo víc ze 3 testů“) ukázala signifikantní spojení se zhoršenou průčeschností podobně jako baterie MACFIMS. **Toto zkoumání potvrdilo, že průčeschnost může být predikována i krátkou baterií testů, která je zaměřena na relevantní domény, jako je baterie BICAMS.**

Náš studijní vzorek pacientů je reprezentativní pro velké nemocniční RS centrum, což zahrnuje značný podíl subjektů zapojených do výzkumných studií (se specifickými kritérii výběru) a těch, kteří byli odesláni na neuropsychologické vyšetření s podezřením na kognitivní poruchu. Tudiž zevšeobecňování našich nálezů by mělo být obezřetné. Ačkoli jsme nekorigovali naši analýzu na klinický průběh RS, všechny naše statistické modely byly korigovány na EDSS. Kvůli průřezovému designu naší analýzy jsme byli schopni porovnat baterie BICAMS a MACFIMS jen v jednom časovém bodě, ale ne porovnat jejich prediktivní schopnosti.

Protože neuropsychologické příznaky nejsou nezbytným předpokladem diagnózy RS a předchozí testové baterie byly rozsáhlé a vyžadovaly vyškolené pracovníky, komplexní neuropsychologické hodnocení bylo v klinické praxi často opomíjeno. Nicméně hodnocení neuropsychologického stavu je zcela zásadní pro správnou rehabilitaci, kvantifikaci disability a pracovní poradenství. Baterie BICAMS je nástrojem, který je optimalizován pro malá centra s omezenými zdroji a je navržen k maximalizaci mezinárodního použití (D. Langdon et al., 2011). Je důležité, že přesnost a spolehlivost je velmi podobná baterii MACFIMS, která je již zavedenou komplexní neuropsychologickou baterií, a proto může být baterie BICAMS doporučena pro další klinické použití.

Příloha

BICAMS - Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (manuál pro administrátory)

Je třeba dodržovat pořadí jednotlivých testů při administraci:

- 1. SDMT (znaky)**
- 2. CVLT-II (slova)**
- 3. BVMT-R (obrázky)**

Před administrací BICAMS vždy od pacienta zjišťujeme:

- Pohlaví
- Věk
- Vzdělání (celkový počet roků, strávených vzděláváním ve škole)

Pacienti musí mít sluch a zrak v normě, stejně jako jemnou motoriku dominantní horní končetiny!

1. SDMT - Symbol Digit Modalities Test (znaky)

KEY								
⊂	⊃	⊄	⊅	⊆	⊇	⊈	⊉	⊊
1	2	3	4	5	6	7	8	9

⊂	⊃	⊄	⊅	⊆	⊇	⊈	⊉	⊊	⊂	⊃	⊄	⊅	⊆	⊇	⊈	⊉	⊊
⊆	⊇	⊈	⊉	⊊	⊋	⊌	⊍	⊎	⊆	⊇	⊈	⊉	⊊	⊋	⊌	⊍	⊎
⊆	⊇	⊈	⊉	⊊	⊋	⊌	⊍	⊎	⊆	⊇	⊈	⊉	⊊	⊋	⊌	⊍	⊎
⊃	⊄	⊅	⊆	⊇	⊈	⊉	⊊	⊋	⊃	⊄	⊅	⊆	⊇	⊈	⊉	⊊	⊋
⊃	⊄	⊅	⊆	⊇	⊈	⊉	⊊	⊋	⊃	⊄	⊅	⊆	⊇	⊈	⊉	⊊	⊋
⊃	⊄	⊅	⊆	⊇	⊈	⊉	⊊	⊋	⊃	⊄	⊅	⊆	⊇	⊈	⊉	⊊	⊋
⊃	⊄	⊅	⊆	⊇	⊈	⊉	⊊	⊋	⊃	⊄	⊅	⊆	⊇	⊈	⊉	⊊	⊋
⊃	⊄	⊅	⊆	⊇	⊈	⊉	⊊	⊋	⊃	⊄	⊅	⊆	⊇	⊈	⊉	⊊	⊋

Instrukce: Poučíme pacienta o vztahu kombinace symbol-číslo:
 Oral version! Existuje také psaná verze:

Přesné znění: Podívejte se na ten klíč nahoře na stránce. Můžete vidět, že v hořejších čtverečcích jsou malé symboly. Nyní se podívejte na čtverečky pod symboly. Každý čtvereček pod symbolem obsahuje číslo. Každý čtvereček nahoře obsahuje jiný symbol a každý čtvereček dole pod ním obsahuje jiné číslo.

Nyní se podívejte na další řádek (zkoušející ukazuje na řádek pod klíčem). Všimněte si, že čtverečky nahoře obsahují symboly a čtverečky pod nimi jsou prázdné. Vaším úkolem je doplnit prázdný čtvereček (slovně), podle toho, jak jsou spárovány v klíči nahoře. Například když se podíváte na první symbol, pak se podíváte nahoru do klíče a řeknete nahlas číslo jedna. Takže jaké číslo mi řeknete u druhého čtverečku? (číslo 5). Přesně tak, to je správně. Jaké číslo patří do třetího čtverečku? (číslo 2) Dvě, správně. A to je Váš úkol. Budete mi říkat nahlas čísla, která podle klíče patří k jednotlivým symbolům. Nyní si to procvičíme, řekněte mi zbylá čísla. Až dojdete k dvojité čáře, zastavte.

Nyní až řeknu "Teď" řekněte dále nahlas čísla, jako jsme to dělali dosud, než řeknu „Stop“. Já budu zapisovat čísla, která řeknete. Až dojdete na konec řádku, rychle pokračujte na dalším řádku a tak dále. Když uděláte chybu, řekněte mi, která odpověď je podle Vás správně. Nepřeskakujte žádné čtverečky a pracujte tak rychle, jak budete moci. Připraven/a? Teď!
 Přesně po 90 sekundách řekne zkoušející: „Stop!“

Možná zkratka úvodu z praxe (či pro pacienta, který test již zná):

Podle tohoto klíče (ukázat klíč nahoře na stránce) k sobě patří vždy jedno číslo a jeden symbol, vidíte? (ukázat např. tužkou dvojice symbol-číslo). Váš úkol je pak nahlas postupně

řikat čísla, která k jednotlivým symbolům podle klíče patří. Na tomto řádku to na deseti symbolech vyzkoušíme. Na klíč se můžete stále dívat, dvojice si nemusíte zapamatovat.

Zásady při administraci testu:

- **cvičný řádek** (10 znaků po dvojitou čáru) je třeba dělat při administraci testu **vždy!!!** (i když pacient test již zná) – test „naostro“ se začíná od dvojitě čáry.
- při cvičení lze pacienta opravit, upozornit na chybu
- ujistit se, že pacient instrukce dobře chápe!
- poučit pacienta, že se jedná o rychlost i přesnost (co nejvíce správných čísel)
- pacienta poučit rovněž o tom, aby si sám hlídal, v jakém je řádku (později při testu již nelze pacienta nikterak korigovat – do výsledku se pak započítává celkový počet správných odpovědí – bez ohledu na to, zda jdou čísla po sobě či ne).
- když udělá pacient chybu, může se sám opravit (počítá se to za správnou odpověď)
- **při samotném testu již nelze pacienta nijak opravovat!**

Hodnocení: součet pouze správných odpovědí (nesprávné ignorovat, nikam nepsat)

2. CVLT-II - California Verbal Learning test – Second edition (slova)

Seznam A
Expoziciální volné vybavení Pokus 1

Nyní Vám přečtu seznam slov. Poslouchávejte pozorně, protože až dočtu, budu po Vás chtít, abyste mi řekl(a) tolik slov, na kolik jste schopen/na si vzpomenout. Můžete je říkat v jakémkoliv pořadí, řekněte jich co nejvíce svedete. Jste připraven(a)?

Přečtete Seznam A rovnoměrným tempem o něco delším než jedna větná slovo, takže celý seznam bude trvat 10 až 20 vteřin. Potom řekněte.

Pokus 2

Přečtu Vám stejný seznam znovu. Stejně jako předtím mi řekněte tolik slov, na kolik si vzpomenete v jakémkoliv pořadí. Zopakujte rovněž slova, která jste mi řekl(a) poprvé.

Zapište všechny odpovědi doslova v pořadí, jak jdou za sebou. Vybízejte pouze jednu (např. ještě něco?) na konci každého volného nebo kategoriálního vybavení (tj. po 15 sek. bez ods.

Pokus 3

Přečtu Vám stejný seznam znovu. Stejně jako předtím mi řekněte tolik slov, na kolik si vzpomenete v jakémkoliv pořadí, včetně slov ze seznamu, která jste již řekl(a) předtím.

nebo když proband říká, že si už nevzpomíná na více slov). Vybízení platí pro všechny pokusy.

Pokus 4

Přečtu Vám stejný seznam znovu. Stejně jako předtím mi řekněte tolik slov, na kolik si vzpomenete v jakémkoliv pořadí, včetně slov ze seznamu, která jste již řekl(a) předtím.

Pokus 5

Přečtu Vám stejný seznam ještě jednou. Stejně jako předtím mi řekněte tolik slov, na kolik si vzpomenete v jakémkoliv pořadí, včetně slov ze seznamu, která jste již řekl(a) předtím.

Seznam A	Pokus 1	Typ odp.	Pokus 2	Typ odp.	Pokus 3	Typ odp.	Pokus 4	Typ odp.	Pokus 5	Typ odp.
1 vůz			1		1		1		1	
2 špenát			2		2		2		2	
3 žirafa			3		3		3		3	
4 knihovna			4		4		4		4	
5 cibule			5		5		5		5	
6 motorka			6		6		6		6	
7 skříň			7		7		7		7	
8 zebra			8		8		8		8	
9 metro			9		9		9		9	
10 lampa			10		10		10		10	
11 ocel			11		11		11		11	
12 kráva			12		12		12		12	
13 stůl			13		13		13		13	
14 loď			14		14		14		14	
15 veverka			15		15		15		15	
16 zeli			16		16		16		16	

Počet správných S —
Počet opakování O —
Počet kontabulací K —

Instrukce:

Přesné znění: (je před každým pokusem nahráno na audiozáznamu) **5 pokusů**

T1

Nyní Vám přečtu seznam slov. Poslouchávejte pozorně, protože až dočtu, budu po Vás chtít, abyste mi řekl(a) tolik slov, na kolik jste schopen/na si vzpomenout. Můžete je říkat v jakémkoliv pořadí, řekněte jich, co nejvíce dovedete. Jste připraven(a)?

T2-T5

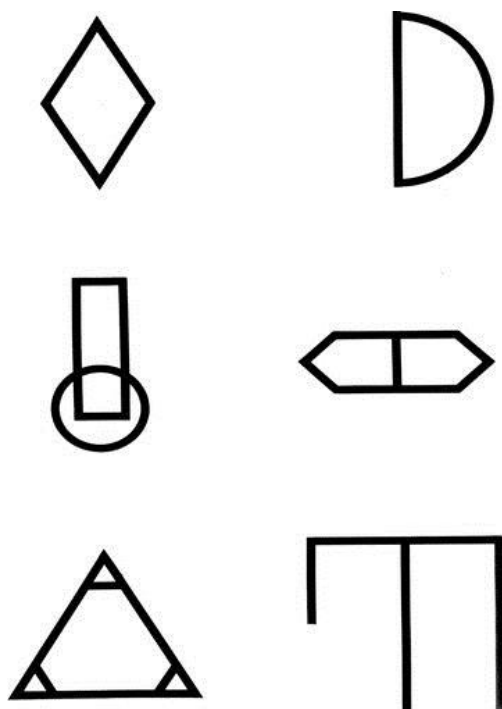
Přečtu Vám stejný seznam znovu. Stejně jako předtím mi řekněte tolik slov, na kolik si vzpomenete v jakémkoliv pořadí. Zopakujte rovněž slova, která jste mi řekl(a) poprvé. - předtím (T3-5)

Zásady při administraci testu:

- zaznačit do dotazníku, že sluch je v normě („N“)
- Pokusů je pět, je nutno provést všechny (i když si pacient např. již od druhého pokusu vybaví všechna slova).
- Pacient musí vědět, že si slova může vybavit v libovolném pořadí
- Zapisovat všechny odpovědi doslova v pořadí, jak jdou za sebou.
- **Vybízet pouze jednou** (např. „ještě něco?“) na konci každého volného vybavení (tj. po 15 sek. bez odpovědi, nebo když pacient říká, že si už nevzpomíná na více slov). Vybízení platí pro všechny pokusy.
- **Pacientovi se nesmí v žádném případě nijak napovídat!** Ani když se sám ptá (např. zda již dané slovo řekl nebo kolik slov mu z daného seznamu ještě chybí apod.).

Hodnocení: Počet správně vyvolaných slov ze všech pěti pokusů

3. BVMT-R – Brief Visuospatial Memory Test – Revised (obrázky)



Instrukce: (podnětový materiál – vel. A4 pokládat tak, aby byl nad stránkou vel. A4, na kterou bude pacient kreslit – ne vedle nebo pod ni) **3 pokusy**

Přesné znění: Ukáži Vám stránku, na které bude šest obrázků (figur). Poprosím Vás, abyste se na ně podíval/a a zapamatoval/a co nejvíce z nich, co budete moci. Budete mít 10 sekund na to, abyste si prostudoval/a celé zobrazení. Obrázce (figury) Vám ukáží přesně tady (zkoušející umístí ruku na místo, kam poté bude umisťovat podnětový materiál), poté, co je dám pryč, pokuste se nakreslit každý obrázec a také jeho umístění na stránce.

Instrukce je možno opakovat a objasňovat pacientovi, jak je potřeba – tyto a nyní!

Po uplynutí (změření) 10 sekund odstranit podnětový materiál:

Nyní nakreslete tolik obrázků, kolik můžete a správně je umístěte na stránce.

Zásady při administraci testu:

- zapsat do formuláře, o jakou **variantu** (formu) testu se jedná – **1-6**. (Je nutné, aby měl pacient při každém dalším vyšetření jinou variantu testu).
- ujistit se, že pacient instrukce dobře chápe!
- Je naprosto nezbytné, aby byl podnětový materiál pacientovi **ukázán přesně** na daných **10 s!** (používat stopky – v případě jejich chybného spuštění se celý pokus musí opakovat, nezačínat měřit, než pacient podnět vidí a může se na něj soustředit).
- pacientův čas na kreslení omezen není.
- při vybavování a kreslení by se neměl pacient nijak rozptylovat (nesmíme komentovat, hovořit apod.) - pacient musí začít kreslit ihned po odstranění podnětového materiálu.
- **Pacient dostává všechny instrukce před prvním pokusem** (s poučením, že se hodnotí přesnost obrazce i jeho umístění, zároveň, že nejsou žádné trestné body – proto ať kreslí vše, co si pamatují, i když si nejsou zcela jistí).
- **Po prvním pokusu se již instrukce nesmí opakovat ani upřesňovat!!!**
- Neupozorňovat pacienta předem, o kolik kresebných pokusů se bude jednat.
- nelepit štítky se jménem pacienta (či nepsat jeho jméno a datum) předem na testový papír (je tak možno ovlivnit umístění obrazců a připravit tak pacienta o body).

Hodnocení: (hodnotí pouze zkušený neuropsycholog – za každý pokus lze získat 12 bodů – max. tedy 36 bodů za všechny 3 pokusy)

Obecné zásady administrace:

- Může se stát, že se pacient hodně a stále dotazuje na podrobnosti testu (ve chvíli, kdy už není možné ho dále instruovat) – Není-li možné to nějak přejít, je dobré držet se zásady: „My nesmíme ani naznačovat...“ Tuto větu lze v případě nouze i použít doslova.
- Vždy se ujistit, že pacient instrukce pochopil (zvláště při prvovýšetření).
- Instruovat pacienta vždy i při opakovaných vyšetřeních!
- **Testy a jejich části nelze nijak zkracovat či vynechávat!** (ačkoli je někde spěch či je vidno, že pacient již některé dovednosti zkompletoval již zpočátku testu).

- Za spolupráci a výkon pacienta při testu nesmíme zapomenout **PODĚKOVAT!**

LITERATURA:

AMATO MP, BARTOLOZZI ML, ZIPOLI V, PORTACCIO E, MORTILLA M, GUIDI L, SIRACUSA G, SORBI S, FEDERICO A, DE STEFANO N. *Neocortical volume decrease in relapsing-remitting MS patients with mild cognitive impairment*. Neurology, 2004, **63**(1), p. 89-93.

AMATO MP, GORETTI B, GHEZZI A, LORI S, ZIPOLI V, MOIOLA L, FALAUTANO M, DE CARO MF, VITERBO R, PATTI F et al. *Cognitive and psychosocial features in childhood and juvenile MS: two-year follow-up*. Neurology, 2010, **75**(13), p. 1134-1140

AMATO, M. P., HAKIKI, B., GORETTI, B., ROSSI, F., STROMILLO, M. L., GIORGIO, A., . . . DE STEFANO, N. *Association of MRI metrics and cognitive impairment in radiologically isolated syndromes*. Neurology, 2012, **78**(5), p. 309-314.

AMATO, M. P., PONZIANI, G., SIRACUSA, G., & SORBI, S. *Cognitive dysfunction in early-onset multiple sclerosis: A reappraisal after 10 years*. Arch Neurol, 2001, **58**(10), p. 1602-1606.

AMATO MP, PORTACCIO E, GORETTI B, ZIPOLI V, BATTAGLINI M, BARTOLOZZI ML, STROMILLO ML, GUIDI L, SIRACUSA G, SORBI S et al. *Association of neocortical volume changes with cognitive deterioration in relapsing-remitting multiple sclerosis*. Arch Neurol, 2007, **64**(8), p. 1157-1161.

AMATO, M. P., ZIPOLI, V., & PORTACCIO, E. *Multiple sclerosis-related cognitive changes: A review of cross-sectional and longitudinal studies*. J Neurol Sci, 2006, **245**(1-2), p. 41-46.

AMATO, M.P. et al. *Neocortical volume decrease in relapsing-remitting MS patients with mild cognitive impairment*. Neurology, 2004, **63**, p. 89-93

AMEIS, S.H., FEINSTEIN, A. *Treatment of neuropsychiatric conditions associated with multiple sclerosis*. Expert. Rev. Neurotherapeutics 2006; **6**(10):1555-1567

ANDERSON, V.M., FISNIKU, L.K., KHALEELI, Z., SUMMERS, M.M., PENNY, S.A., ALTMANN, D.R., THOMPSON, A.J., RON, M.A., MILLER, D.H. *Hippocampal atrophy in relapsing-remitting and primary progressive MS: a comparative study*. *Mult Scler*, 2010, 16(9), p. 1083-1090

BAGNATO, F., SALMAN, Z., KANE, R., AUH, S., CANTOR, F.K., EHRMANTRAUT, M., GALLO, A., IKONOMIDOU, V.N., OHAYON, J., PELLICANO, C. et al. *T1 cortical hypointensities and their association with cognitive disability in multiple sclerosis*. *Mult Scler*, 2010, 16(10), p. 1203-1212

BATISTA S, ZIVADINOV R, HOOGS M, BERGSLAND N, HEININEN-BROWN M, DWYER MG, WEINSTOCK-GUTTMAN B, BENEDICT RH. *Basal ganglia, thalamus and neocortical atrophy predicting slowed cognitive processing in multiple sclerosis*. *J Neurol*, 2011

BEATTY, W. W., GOODKIN, D. E., MONSON, N., & BEATTY, P. A. *Cognitive disturbances in patients with relapsing remitting multiple sclerosis*. *Arch Neurol*, 1989, 46(10), p. 1113-1119.

BEATTY, W. W., PAUL, R. H., WILBANKS, S. L., HAMES, K. A., BLANCO, C. R., & GOODKIN, D. E. *Identifying multiple sclerosis patients with mild or global cognitive impairment using the screening examination for cognitive impairment (SEFCI)*. *Neurology*, 1995, 45(4), p. 718-723.

BENEDICT RH, BRUCE JM, DWYER MG, ABDELRAHMAN N, HUSSEIN S, WEINSTOCK-GUTTMAN B, GARG N, MUNSCHAUER F, ZIVADINOV R. *Neocortical atrophy, third ventricular width, and cognitive dysfunction in multiple sclerosis*. *Arch Neurol*, 2006, 63(9), p. 1301-1306.

BENEDICT RH, CARONE DA, BAKSHI R. *Correlating brain atrophy with cognitive dysfunction, mood disturbances, and personality disorder in multiple sclerosis*. *J Neuroimaging*, 2004, 14(3 Suppl), p. 36S-45S.

BENEDICT, R. H., COOKFAIR, D., GAVETT, R., GUNTHER, M., MUNSCHAUER, F., GARG, N., & WEINSTOCK-GUTTMAN, B. *Validity of the minimal assessment of cognitive function in multiple sclerosis (MACFIMS)*. J Int Neuropsychol Soc, 2006, 12(4), p. 549-558.

BENEDICT, R. H., FISCHER, J. S., ARCHIBALD, C. J., ARNETT, P. A., BEATTY, W. W., BOBHOLZ, J., . . . MUNSCHAUER, F. *Minimal neuropsychological assessment of MS patients: A consensus approach*. Clin Neuropsychol, 2002, 16(3), p. 381-397.

BENEDICT, R.H.B., HUSSEIN, S., ENGLERT, J., DWYER, M.G., ABDELRAHMAN, N., COX, J.L., MUNSCHAUER, F.E., WEINSTOCK-GUTTMAN, B., ZIVADINOV, R. *Cortical atrophy and personality in multiple sclerosis*. Neuropsychology, 2008, 22(4), p. 432-441

BENEDICT, R.H.B., RAMASAMY, D., MUNSCHAUER, F., WEINSTOCK-GUTTMAN, B., ZIVADINOV, R. *Memory impairment in multiple sclerosis: correlation with deep grey matter and mesial temporal atrophy*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2009, 80(2), p. 201-206

BENEDICT, R.H.B., WAHLIG, E., BAKSHI, R., FISHMAN, I., MUNSCHAUER, F., ZIVADINOV, R., WEINSTOCK-GUTTMAN, B. *Predicting quality of life in multiple sclerosis: accounting for physical disability, fatigue, cognition, mood disorder, personality and behavior changes*. J Neurol Sci, 2005, 231, p. 29-34

BENEDICT, R.H.B., ZIVADINOV, R. *Risk factors for and management of cognitive dysfunction in multiple sclerosis*. Nat Rev Neurol, 2011, 7(6), p. 332-42

BENEDICT R.H.B. *Effect of using same vs alternative form memory tests in short-interval, repeated assessment in multiple sclerosis*. J Int Neuropsychol Soc, 2005, 11, p. 727-736

BENEDICT, R.H.B. *Brief visuospatial memory test-revised: Professional manual*. Odessa, Florida, 1997, Psychological Assessment Resources, Inc.

BENTON A.L., SIVAN A.B., HAMSHER K., VARNEY N.R. , & O., SPREEN. *Contributions to neuropsychological assessment (2nd ed.)*. New York, 1994, Oxford University Press.

BERGENDAL, G., FREDRIKSON, S., ALMKVIST, O. Selective decline in information processing in subgroups of multiple sclerosis: an 8-year longitudinal study. *Eur Neurol*, 2007, 57, p. 193-202

BLAHOVA DUSANKOVA, J., KALINCIK, T., DOLEZAL, T., KOBELT, G., & HAVRDOVA, E. Cost of multiple sclerosis in the czech republic: The coms study. *Mult Scler*, 2012, 18 (5), p. 659 - 665.

BLAHOVÁ DUŠÁNKOVÁ, J. *Neuropsychiatrické a kognitivní poruchy a psychoterapie u roztroušené sklerózy*. *Neurol. Praxi*, 2012, 13 (Supl C), 27-30

BLINKENBERG M, RUNE K, JENSEN CV, RAVNBORG M, KYLLINGSBAEK S, HOLM S, PAULSON OB, SORENSEN PS. *Cortical cerebral metabolism correlates with MRI lesion load and cognitive dysfunction in MS*. *Neurology*, 2000, 54(3), p. 558-564

BRUCE, J.M., HANCOCK, L.M., ARNETT, P., LYNCH, S. *Treatment adherence in multiple sclerosis: association with emotional status, personality, and cognition*. *J Behav Med*, 2010, 33, p. 219-227

CALABRESE, M., AGOSTA, F., RINALDI, F., MATTISI, I., GROSSI, P., FAVARETTO, A., ATZORI, M., BERNARDI, V., BARACHINO, L., RINALDI, L. et al. *Cortical lesions and atrophy associated with cognitive impairment in relapsing-remitting multiple sclerosis*. *Arch Neurol*, 2009, 66(9), p. 1144-1150

CALABRESE, P., PENNER, I.K. *Cognitive dysfunctions in multiple sclerosis--a "multiple disconnection syndrome"?* *J Neurol*, 2007, 254 Suppl 2, p. II18-21

CALABRESE, M., RINALDI, F., GROSSI, P., GALLO, P. *Cortical pathology and cognitive impairment in multiple sclerosis*. *Expert Rev Neurother*, 2011, 11(3), p. 425-432.

CALABRESE M, RINALDI F, MATTISI I, GROSSI P, FAVARETTO A, ATZORI M, BERNARDI V, BARACHINO L, ROMUALDI C, RINALDI L et al. *Widespread cortical thinning characterizes patients with MS with mild cognitive impairment*. Neurology, 2010, 74(4), p. 321-328

CALABRESE, M., ROCCA, M.A., ATZORI, M., MATTISI, I., FAVARETTO, A., PERINI, P., GALLO, P., FILIPPI, M. *A 3-year magnetic resonance imaging study of cortical lesions in relapse-onset multiple sclerosis*. Ann Neurol, 2010, 67(3), p. 376-383

CHIARAVALLOTTI, N.D., DELUCA, J. *Cognitive impairment in multiple sclerosis*. Lancet Neurol, 2008, 7, p. 1139-1151

CHIARAVALLOTTI, N.D. et al. *Cerebral activation patterns during working memory performance in multiple sclerosis using fMRI*. J Clin Exp Neuropsychol, 2005, 27, p. 33-54

CHRISTODOLOU, C. et al. *Cognitive performance and MR markers of cerebral injury in cognitively impaired MS patients*. Neurology, 2003, 60, p. 1793-1798

COMI, G., FILIPPI, M., MARTINELLI, V., CAMPI, A., RODEGHER, M., ALBERONI, M., . . . CANAL, N. *Brain MRI correlates of cognitive impairment in primary and secondary progressive multiple sclerosis*. J Neurol Sci, 1995, 132(2), p. 222-227.

DELIS D.C., KRAMER J.H., KAPLAN E., & B.A., OBER. *California verbal learning test manual, adult version (2nd ed.)*. San Antonio, Texas, 2000, Psychological Corporation.

DELIS, D.C., KAPLAN, E., & KRAMER, J.H. *Delis-kaplan executive function system*. San Antonio, Texas, 2001, Psychological Corporation.

DELUCCA, J., CHELUNE, G., TULSKY, D.S., LENGENFELDER, J., CHIARAVALLOTTI, N. *Is speed processing or working memory the primary information processing deficit in multiple sclerosis?* J Clin Exp Neuropsychol, 2004, 26, p. 550-562

DENNEY, D.R., GALLAGHER, K.S., LYNCH, S.G. *Deficits in processing speed in patients with multiple sclerosis: evidence from explicit and covert measures.* Arch Clin Neuropsychol, 2011, 26, p. 110-119

DENNEY, D.R., LYNCH, S.G., PARMENTER, B.A. *A 3-year longitudinal study of cognitive impairment in patients with primary progressive multiple sclerosis: speed matters.* J Neurol Sci, 2008, 267, p. 129-136

DENNEY, D.R., LYNCH, S.G., PARMENTER, B.A., HORNE, N. *Cognitive impairment in relapsing and primary progressive multiple sclerosis: mostly a matter of speed.* J Int Neuropsychol Soc, 2004, 10, p. 948-956

DENNEY, D.R., SWOROWSKI, L.A., LYNCH, S.G. *Cognitive impairment in three subtypes of multiple sclerosis.* Arch Clin Neuropsychol, 2005, 20, p. 967-981

DREW, M., TIPPETT, L.J., STARKEY, N.J., ISLER, R.B. *Executive dysfunction and cognitive impairment in a large community-based sample with multiple sclerosis from New Zealand: a descriptive study.* Arch Clin Neuropsychol, 2008, 23, p. 1-19

DUMAN, R.S., HENINGER, G.R., NESTLER, E.J. *A molecular and cellular theory of depression.* Arch Gen Psychiatry, 1997, 54, p. 597-606

DUQUIN, J.A., PARMENTER, B.A., BENEDICT R.H.B. *Influence of recruitment and participation bias on neuropsychological research among MS patients.* J Int Neuropsychol Soc, 2008, 14, p. 494-498

DUŠÁNKOVÁ, J., HAVRDOVÁ E. *Psychiatrická problematika u sclerosis multiplex.* Neurol. Praxi, 2006, 4-192-194

EHDE, D.M., KRAFT, D.H., CHWASTIAK, L., SULLIVAN, M.D., GIBBONS, L.E., BOMBARDIER, C.H. et al. *Efficacy of paroxetine in treating major depressive disorder in persons with multiple sclerosis.* Gen Hosp Psychiatry, 2008, 30, 40-48

EHRENSPENGER, M.M., GREETHER, A., ROMER, G. et al. *Neuropsychological dysfunction, depression, physical disability, and coping processes in families with a parent affected by multiple sclerosis*. *Mult Scler*, 2008, 14, p. 1106-1112

FEINSTEIN, A., O'CONNOR, P., GRAY, T., FEINSTEIN, K. *The effects of anxiety on psychiatric morbidity in patients with multiple sclerosis*. *Mult Scler*, 1999, 5, p.323-326

FEINSTEIN, A. *Mood disorders in multiple sclerosis and the effects on cognition*. *J Neurol Sci* 2006; 245 (1-2), p. 63-66

FEINSTEIN, A. *Neuropsychiatric syndromes associated with multiple sclerosis*. *J Neurol* 2007; 254 [Suppl 2]: II/73–II/76.

FEINSTEIN, A. *Multiple sclerosis and depression*. *Multiple Sclerosis Journal*, 2011, 17(11), 1276-1281

FEINSTEIN, A. *An examination of suicidal intent in patients with multiple sclerosis*. *Neurology*, 2002, 59, 674-678

FEUILLET, L., REUTER, F., AUDOIN, B., MALIKOVA, I., BARRAU, K., CHERIF, A. A., & PELLETIER, J. *Early cognitive impairment in patients with clinically isolated syndrome suggestive of multiple sclerosis*. *Mult Scler*, 2007, 13(1), p. 124-127.

FILIPPI M, ALBERONI M, MARTINELLI V, SIRABIAN G, BRESSI S, CANAL N, COMI G. *Influence of clinical variables on neuropsychological performance in multiple sclerosis*. *Eur Neurol*, 1994, 34(6), p. 324-328.

FILIPPI, M., ROCCA, M. A., BENEDICT, R. H., DELUCA, J., GEURTS, J. J., ROMBOUTS, S. A., . . . COMI, G. *The contribution of MRI in assessing cognitive impairment in multiple sclerosis*. *Neurology*, 2010, 75(23), p. 2121-2128.

FISCHER, E., LEE, J.C., NAKAMURA, K., RUDICK, R.A. *Gray matter atrophy in multiple sclerosis: a longitudinal study*. *Ann Neurol*, 2008, 64 (3), p. 255-265

FISCHER, J.S. *Cognitive impairment in multiple sclerosis*. In: COOK, S.D. ed. *Handbook of multiple sclerosis*. New York, USA, Marcel Dekker, 2001, p. 231-256

GELAZZI, G.M., FERRARI S., GIAROLI, G., MACKINNON, A., MERELLI, E., MOTTI, L. *Psychiatric disorders and depression in multiple sclerosis outpatients: impact of disability and interferon beta therapy*. *Neurol Sci*, 2005, 26, p. 255-262

GOVEROVER, Y., GENOVA, H.M., HILLARYF, G., DELUCA, J. *The relationship between neuropsychological measures and the timed instrumental activities of daily living task in multiple sclerosis*. *Mult Sler*, 2007, 13, p. 636-644

GRONWALL, D.M.A. *Paced auditory serial addition task: A measure of recovery from concussion*. *Perceptual and Motor Skills*, 1977, 44, p. 367-373.

GROSSMAN, M., ROBINSON, K.M., ONISHI, K. et al. *Sentence comprehension in multiple sclerosis*. *Acta Neurol Scand*, 1995, 92, p. 324-331

HAVRDOVÁ, E. a kol. *Neuroimunologie*. Praha Maxdorf, 2001, 451s. ISBN 80-85912-24-4

HAVRDOVÁ, E. a kol. *Roztoušená skleróza*. Praha Mladá fronta, 2013, 485s. ISBN 978-80-204-3154-7

HILDEBRANDT, H., HAHN, H.K., KRAUS, J.A., SCHULTE-HERBRUGGEN, A., SCHWARZE, B., SCHWENDEMANN, G. *Memory performance in multiple sclerosis patients correlates with central brain atrophy*. *Mult Scler* 2006, 12(4), p. 428-436

HORAKOVA, D., KALINCIK, T., BLAHOVA DUSANKOVA, J., & DOLEZAL, O. *Clinical correlates of grey matter pathology in multiple sclerosis*. *BMC Neurol*, 2012, 12, 10.

HOUTCHENS, M.K., BENEDICT, R.H.B., KILLIANY, R., SHARMA, J., JAISANI, Z., SINGH, B., WEINSTOCK-GUTTMAN, B., GUTTMANN, C.R., BAKSHI, R. *Thalamic atrophy and cognition in multiple sclerosis*. *Neurology*, 2007, 69(12), p. 1213-1223

HÖSCHL, C. *Poruchy nálady (Afektivní poruchy)* in: HÖSCHL, C., LIBIGER, J., ŠVESTKA, J. (eds). *Psychiatrie. Druhé, doplněné a opravené vydání*. Praha Tigris, 2004, s. 419-63

HUIJBREGTS, S. C., KALKERS, N. F., DE SONNEVILLE, L. M., DE GROOT, V., REULING, I. E., & POLMAN, C. H. *Differences in cognitive impairment of relapsing remitting, secondary, and primary progressive MS*. *Neurology*, 2004, 63(2), p. 335-339.

HUIJBREGTS, S.C., KALKERS, N.F., DE SONNEVILLE, L.M., DE GROOT, V., POLMAN, C.H. *Cognitive impairment and decline in different MS subtypes*. *J Neurol Sci*, 2006, 245, p. 187-194

KHALIL, M., ENZINGER, C., LANGKAMMER, C. et al. *Cognitive impairment in relation to MRI metrics in patients with clinically isolated syndrome*. *Mult Scler*, 2011, 17, p. 173-180

KOROSTIL, M., FEINSTEIN, A. *Anxiety disorders and their clinical correlates in multiple sclerosis*. *Multiple Sclerosis* 2007; 13: 67-72.

KRYSTAL, A.D., COFFEY, C.E. *Neuropsychiatric considerations in the use of electroconvulsive therapy*. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 1997, 9, 283-292

LAATU, S., REVONSUO, A., HÄMÄLÄINEN, P. et al. *Visual object recognition in multiple sclerosis*. *J Neurol Sci*, 2001, 185, p. 77-88

LAATU, S., HÄMÄLÄINEN, P., REVONSUO, A. et al. *Semantic memory deficit in multiple sclerosis: impaired understanding of conceptual meaning*. *J Neurol Sci*, 1999, 162, p. 152-161

LANGDON, D., AMATO, M., BORINGA, J., BROCHET, B., FOLEY, F., FREDRIKSON, S., . . . BENEDICT, R.H.B. *Recommendations for a brief international cognitive assessment for multiple sclerosis (BICAMS)*. *Mult Scler*, 2011

LANGDON, D.W., THOMPSON, A.J. *Multiple sclerosis: a preliminary study of selected variables affecting rehabilitation outcome*. *Mult Scler*, 1999, 5, p. 94-100

LANGDON, D. W. *Cognition in multiple sclerosis*. *Curr Opin Neurol*, 2011, 24(3), p. 244-249.

LEZAK, M.D., HOWIESON, D.B., LORING, D.W. *Neuropsychological assessment (4th edn)*. New York, USA, Oxford University Press, 2004

LYNCH, S. G., PARMENTER, B. A., & DENNEY, D. R. *The association between cognitive impairment and physical disability in multiple sclerosis*. *Mult Scler*, 2005, 11(4), p. 469-476.

MAINERO, C. et al. *fMRI evidence of brain reorganisation during attention and memory tasks in multiple sclerosis*. *Neuroimage*, 2004, 21, p. 858-867

MARCOTTE, T.D., ROSENTHAL, T.J., ROBERTS, E. et al. *The contribution of cognition and spasticity to driving performance in multiple sclerosis*. *Arch Phys Med Rehabil*, 2008, 8, p. 1753-1758

MATTINGLY, G., BAKER K., ZORUMSKI, C.F., FIGIEL, G.S. *Multiple sclerosis and ECT: possible value of gadolinium enhanced magnetic resonance scans for identifying high-risk patients*. *J N Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 1992, 4, 145-151

MENDEZ, M.F. *The neuropsychiatry of multiple sclerosis*. *Int J Psychiatry Med*, 1995; 25, p. 123-130.

MITCHELL, A.J., BENITO-LEÓN, J., GONZÁLESJ.M., RIVERA-NAVARRO J. *Quality of life and its assessment in multiple sclerosis: integrating physical and psychological components of wellbeing*. *Lancet Neurol*, 2005, 4, p. 556-566

MOHR, D.C., BOUDEWYN, A.C., GOODKIN, D., BOSTROM, A., EPSTEIN, L. *Comparative outcomes for individual cognitive-behavior therapy, supportive-expressive group therapy and sertraline for the treatment of depression in multiple sclerosis*. *J Consult Clin Psychol*, 2001, 69, 942-949

MORGEN, K., SAMMER, G., COURTNEY, S.M., WOLTERS, T., MELCHIOR, H., BLECKER, C.R., OSCHMANN, P., KAPS, M., VAITL, D. *Evidence for a direct association between cortical atrophy and cognitive impairment in relapsing-remitting MS.* Neuroimage, 2006, 30(3), p. 891-898

MORROW, S.A., WEINSTOCK-GUTTMAN, B., MUNSCHAUER, F. et al. *Subjective fatigue is not associated with cognitive impairment in multiple sclerosis: cross-sectional and longitudinal analysis.* Mult Scler, 2009, 15, p. 998-1005

PANITCH, H.S., THISTED, R.A., SMITH, R.A., WYNN, D.R., WYMER, J.P. et al. *Randomized, controlled trial of dexamethorphan/quinidine for pseudobulbar affect in multiple sclerosis.* Ann Neurol, 2006, 59, 780-787

PARMENTER, B.A., et al. *Validity of the Wisconsin Card Sorting Test and Delis-Kaplan Executive Function System (D-KEFS) Sorting Test in multiple sclerosis.* J Clin Exp Neuropsychol, 2007, 29, p. 215-223

PATTEN, S.B., SVENSON, L.W., METZ, L.M., *Psychotic disorder in MS: Population-based evidence of an association.* Neurology, 2005, 65, p. 1123-1125

PATTI, F., AMATO, M. P., TROJANO, M., BASTIANELLO, S., TOLA, M. R., GORETTI, B., . . . LUCCICHENTI, G. *Cognitive impairment and its relation with disease measures in mildly disabled patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: Baseline results from the cognitive impairment in multiple sclerosis (COGNIMUS) study.* Mult Scler, 2009, 15(7), p.779-788.

PATTI F., LEONE C., D'AMICO E. *Treatment options of cognitive impairment in multiple sclerosis.* Neuro Sci 2010; 31 (Suppl 2): S265-S269

PATTI, F. *Cognitive impairment in multiple sclerosis.* Mult Scler, 2009, 15, p. 2-8

PEYSER, J. M., RAO, S. M., LAROCCA, N. G., & KAPLAN, E. *Guidelines for neuropsychological research in multiple sclerosis.* Arch Neurol, 1990, 47(1), p. 94-97.

PIRAS, M. R., MAGNANO, I., CANU, E. D., PAULUS, K. S., SATTA, W. M., SODDU, A., . . . AIELLO, I. *Longitudinal study of cognitive dysfunction in multiple sclerosis: Neuropsychological, neuroradiological, and neurophysiological findings*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2003, 74(7), p. 878-885.

POLMAN, C. H., REINGOLD, S. C., EDAN, G., FILIPPI, M., HARTUNG, H. P., KAPPOS, L., . . . WOLINSKY, J. S. *Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald criteria"*. Ann Neurol, 2005, 58(6), p. 840-846.

PORTACCIO, E., STROMILLO, M.L., GORETI, B. et al. *Neuropsychological and MRI measures predict short-term evolution in benign multiple sclerosis*. Neurology, 2009, 73, p. 498-503

POTAGAS, C., GIOGKARAKI, E., KOUTIS, G. et al. *Cognitive impairment in different MS subtypes and clinically isolated syndromes*. J Neurol Sci, 2008, 267, p. 100-106

PRAKASH, R. S., SNOOK, E. M., LEWIS, J. M., MOTL, R. W., & KRAMER, A. F. *Cognitive impairments in relapsing-remitting multiple sclerosis: A meta-analysis*. Mult Scler, 2008, 14(9), p. 1250-1261.

QUESNEL, S., FEINSTEIN A. *Multiple sclerosis and alcohol: a study of problem drinking*. Multiple Sclerosis. 2004; 10: 197-201.

RABINS, P.V. *Euphoria in multiple sclerosis*. In RAO, S.M. (ed). *Neurobehavioral aspects of multiple sclerosis*. New York, Oxford University Press, 1990, pp 180-185

RAO, S.M., GRAFMAN, J., DIJUILIO D. et al. *Memory dysfunction in multiple sclerosis: its relation to working memory, semantic encoding and implicit learning*. Neuropsychology, 1993, 7, p. 364-374

RAO, S. M., LEO, G. J., BERNARDIN, L., & UNVERZAGT, F. (1991). *Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. I. Frequency, patterns, and prediction*. Neurology, 1991, 41(5), p. 685-691.

RAO, S.M., LEO G.J., ELLINGTON L., et al. *Cognitive dysfunction in multiple sclerosis II: Impact on employment and social functioning*. Neurology, 1991, 41, p. 692-696

RAO, S.M. *A manual for the brief repeatable battery of neuropsychological tests in multiple sclerosis*. New York, NY, 1991, National Multiple Sclerosis Society.

RAO, S.M. *Neuropsychological Screening Battery for Multiple Sclerosis*. New York, National Multiple Sclerosis Society, 1991

ROOSENDAAL, S. D., BENDELDT, K., VRENKEN, H., POLMAN, C. H., BORGWARDT, S., RADUE, E. W., . . . GEURTS, J. J. *Grey matter volume in a large cohort of ms patients: Relation to mri parameters and disability*. Mult Scler, 2011, 17(9), p. 1098-1106.

ROODENDAAL, S.D., HULST, H.E., VRENKEN, H. et al. *Structural and functional hippocampal changes in multiple sclerosis patients with intact memory function*. Radiology, 2010, 255, p. 595-604

ROOSENDAAL, S.D., MORAAL, B., POWELS, P.J., VRENKEN, H., CASTELIJNS, J.A., BARKHOF, F., GEURTS, J.J. *Accumulation of cortical lesions in MS: relation with cognitive impairment*. Mult Scler, 2009, 15(6), p. 708-714

SANFILIPPO MP, BENEDICT RH, WEINSTOCK-GUTTMAN B, BAKSHI R. *Gray and white matter brain atrophy and neuropsychological impairment in multiple sclerosis*. Neurology, 2006, 66(5), p. 685-692.

SASTRE-GARRIGA, J., INGLE, G.T., CHARD, D.T., RAMIO-TORRENTA, L., MILLER, D.H., THOMPSON, A.J. *Grey and white matter atrophy in early clinical stages of primary progressive multiple sclerosis*. Neuroimage, 2004, 22 (1), p. 353-359

SCHIFFER, R.B., WINEMAN, N.M. *Antidepressant pharmacotherapy of depression associated with multiple sclerosis*. Am J Psychiatry, 1990, 147, 1493-1497

SCHULTHEIS, M.T., WIESSER, V., ANG, J. et al. *Examining the relationship between cognition and driving performance in multiple sclerosis*. Arch Phys Med Rehabil, 2010, 91, p. 465-473

SMESTAD, C., SANDVIK, L. et al. *Cognitive impairment after three decades of multiple sclerosis*. Eur J Neurol, 2010, 17, p. 499-505

SMITH, A. . *Symbol digit modalities test: Manual*. Los Angeles, 1982, Western Psychological Services.

STEGEN, S., STEPANOV, I., COOKFAIR, D. et al. *Validity of the California Verbal Learning Test-II in multiple sclerosis*. Clin Neuropsychol, 2010, 24, p. 189-202

STERN, Y. et al. *Influence of education and occupation on the incidence of Alzheimers 's disease*. JAMA, 1994, 271, p. 1004-1010

STROBER, L., ENGLERT, J., MUNSCHAUER, F., WEINSTOCK-GUTTMAN, B., RAO, S., & BENEDICT, R. H.B. *Sensitivity of conventional memory tests in multiple sclerosis: Comparing the rao brief repeatable neuropsychological battery and the minimal assessment of cognitive function in MS*. Mult Scler, 2009, 15(9), p. 1077-1084.

SUMOWSKI, J.F., CHIARAVALLOTI, N., WYLIE, G.R., DELUCA, J. *Cognitive reserve moderates the negative effect of brain atrophy on cognitive efficiency in multiple sclerosis*. J Int Neuropsychol Soc, 2009, 15, p. 606-612

SUMOWSKI, J.F., WYLIE, G.R., DELUCA, J., CHIARAVALLOTI, N. *Intellectual enrichment is linked to cerebral efficiency in multiple sclerosis: functional magnetic resonance imaging evidence for cognitive reserve*. Brain, 2010, 133, p. 362-374

TEKOK-KILIC A, BENEDICT RH, WEINSTOCK-GUTTMAN B, DWYER MG, CARONE D, SRINIVASARAGHAVAN B, YELLA V, ABDELRAHMAN N, MUNSCHAUER F, BAKSHI R et al. *Independent contributions of cortical gray matter atrophy and ventricle enlargement for predicting neuropsychological impairment in multiple sclerosis*. Neuroimage, 2007, 36(4), p. 1294-1300.

THORNTON, A.E., RAZ, N. *Memory impairment in multiple sclerosis; a quantitative review*. Neuropsychology, 1997, 11 (3), p.357-366

TILL, C., GHASSEMI, R., AUBERT-BROCHE, B., KERBRAT, A., COLLINS, D.L., NARAYANAN, S., ARNOLD, D.L., DESROCHER, M., SLED, J.G., BANWELL, B.L. *MRI correlates of cognitive impairment in childhood-onset multiple sclerosis*. Neuropsychology, 2011, 25(3), p. 319-332

TOVAR-MOLL, F., EVANGELOU, I.E., CHIU, A.W., RICHERT, N.D., OSTUNI, J.L., OHAYON, J.M., AUH, S., EHRMANTRAUT, M., TALAGALA, S.L., MCFARLAND, H.F. et al. *Thalamic involvement and its impact on clinical disability in patients with multiple sclerosis: a diffusion tensor imaging study at 3T*. AJNR Am J Neuroradiol, 2009, 30(7), p. 1380-1386

TUR C, PENNY S, KHALEELI Z, ALTMANN D, CIPOLOTTI L, RON M, THOMPSON A, CICCARELLI O. *Grey matter damage and overall cognitive impairment in primary progressive multiple sclerosis*. Mult Scler, 2011.

VLEUGELS,L., LAFOSSE, C., VAN NUNEN, A. et al. *Visuoperceptual impairment in multiple sclerosis patients diagnosed with neuropsychological tasks*. Mult Scler, 2000, 6, p. 241-254

WIENSHENKER, B.G. et al. *The natural history of multiple sclerosis: an geographically based study. I: Clinical course and disability*. Brain, 112:133-146

ZAREI M, CHANDRAN S, COMPSTON A, HODGES J: *Cognitive presentation of multiple sclerosis: evidence for a cortical variant*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2003, 74(7), p. 872-877.

ZAREI M: *Clinical characteristics of cortical multiple sclerosis*. J Neurol Sci, 2006, 245(1-2), p. 53-58.