

**Univerzita Karlova v Praze**

**1. lékařská fakulta**

Autoreferát disertační práce



**Detekce kognitivních poruch u Roztroušené sklerózy**

Mgr. Jana Blahová Dušánková

2014

**Doktorské studijní programy v biomedicině**  
*Univerzita Karlova v Praze a Akademie věd České republiky*

Obor: Neurovědy

Předseda oborové rady: Prof. MUDr. Karel Šonka, DrSc.

Školící pracoviště: Neurologická klinika a Centrum klinických neurověd 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze

Autor: Mgr. Jana Blahová Dušánková

Školitel: Prof. MUDr. Eva Havrdová, CSc.

Spoluškolitel: MUDr. Tomáš Kalinčík, Ph.D.

Oponenti:

.....  
.....  
.....

Autoreerát byl rozeslán dne .....

Obhajoba se koná dne.....v.....hod.

Kde.....

S disertační prací je možno se seznámit na děkanátu 1.lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Praze

## Obsah

Souhrn.....	4
Summary.....	5
1. Úvod.....	6
2. Hypotézy a cíle práce .....	7
3. Metody .....	8
Účastníci.....	8
Neuropsychologické hodnocení.....	9
Statistická analýza.....	11
4. Výsledky.....	13
Rozdíly mezi skupinami a frekvence poruch.....	13
Zhodnocení BICAMS.....	14
Vliv kognice na práceschopnost .....	17
5. Diskuse a závěr.....	18
6. Použitá literatura.....	21
Seznam publikací.....	25

## Souhrn

Roztroušená skleróza (RS) je chronické zánětlivé onemocnění CNS, které je charakterizováno demyelinizací a neurodegenerací. Kromě senzorických a motorických deficitů, které jsou charakteristickými znaky této nemoci, přibližně polovina pacientů s RS je postižena kognitivně. Kognitivní poruchy jsou závažným a častým symptomem RS a dobře určené jsou již i postižené domény. Hodnocení kognitivních poruch u RS je často opomíjeno, dostupné nástroje pro hodnocení kognice u RS vyžadují značné množství času a zdrojů a nejsou snadno dostupné ve všech zemích.

Prvním krokem této práce byla proto revize relevantní literatury, týkající se kognitivních poruch u RS a jejich hodnocení, a navržení neuropsychologického vyšetření pro klinické sledování pacientů s RS a výzkum a přeložení vybraných testů do češtiny.

Tato 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%, specificita = 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 průčeschnost 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 signifikantně pojí s průčeschností. Nyní byla validována česká verze obou těchto neuropsychologických baterií.

## Summary

Multiple Sclerosis (MS) is a chronic inflammatory disease of the CNS, characterised by demyelination and neurodegeneration. Besides the sensory and motor deficits that are the hallmark of this disease, approximately half of MS patients are cognitively impaired. Cognitive impairment is a serious common symptom of MS and the domains affected are well established. Evaluation of cognitive impairment is often omitted in MS, as the available instruments usually require considerable time and resources, and are not readily available in all countries.

The first step of this work was to review pertinent literature on MS-related cognitive dysfunction and its assessment and to propose a neuropsychological examination for clinical monitoring of MS patients and research and to translate selected tests into the Czech.

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. This work is the first to validate Czech translations of the MACFIMS and the BICAMS.

## 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 ruku 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 průčeschnosti, jsou spojeny s výdaji společnosti a negativně ovlivňují sociální aktivity, celkovou nezávislost, postup schopnosti přizpůsobení, adherenci k léčbě a mentální zdraví pacientů s RS (Langdon, 2011).

## 2. Hypotézy a cíle práce

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.

### 3. 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 sensorická 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  $34 \pm 10$  let a doba trvání choroby  $8 \pm 7$  let, EDSS (Expanded Disability Status Scale)  $3 \pm 1,5$ , a  $14 \pm 3$  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  $34 \pm 9$  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 reprodukci, přičemž má tolik času, kolik potřebuje. Každý nakreslený tvar je pak ohodnocen 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 závislými 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  $\chi^2$  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  $\chi^2$  testu.

Přesnost kritérií pro vyhodnocení celé baterie BICAMS byla dále zhodnocena pomocí ROC analýzy doplněné  $\chi^2$  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.

## 4. Výsledky

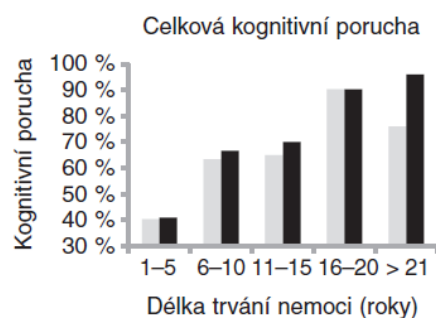
### Rozdíly mezi skupinami a frekvence poruch

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 porovnávací pacienty s RS a zdravé kontroly

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

<sup>a</sup>, BICAMS; <sup>b</sup>, 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).

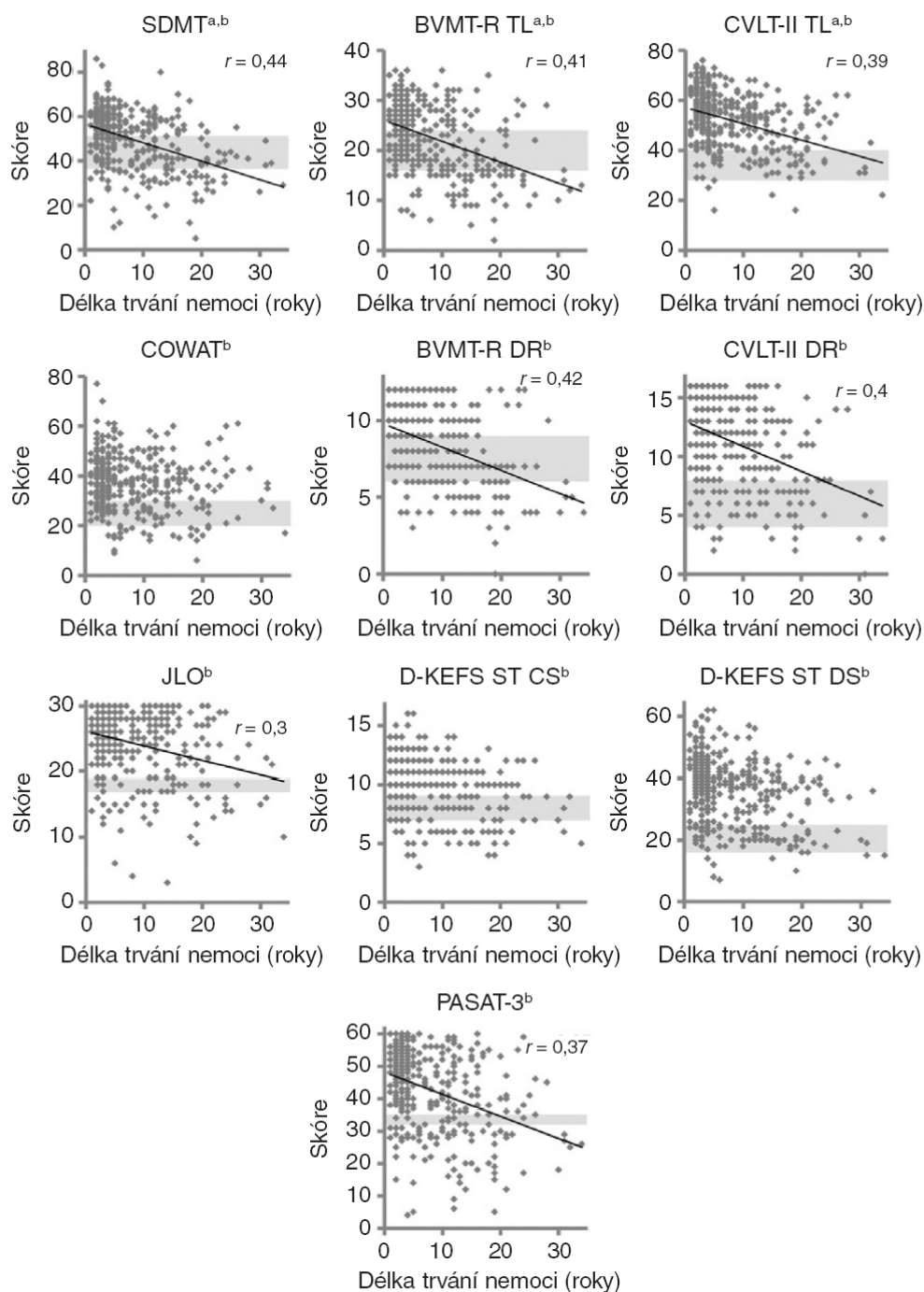
Ve shodě s ROC analýzou se jako nejlepší jeví kritérium „1 nebo víc ze 3 testů“. V detekci pacientů s kognitivní poruchou dle baterie MACFIMS byla senzitivita a specifická tohoto kritéria 94 % a 86 % s odds ratio 98 (95%ní interval spolehlivosti= 47-203). Se zvyšující se přísností kritérií BICAMS se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

Tabulka 2. Porovnání kritérií BICAMS pro neuropsychologickou poruchu

Kritérium BICAMS	Porucha kontroly, počet (%)	Porucha pacienti, počet (%)	<i>p</i>	AUC	Senzitivita % (95% CI)	Specifická % (95% CI)	Přesnost
Jeden ze tří testů subnormní	1 (0,7 %)	212 (58 %)	10 <sup>-28</sup>	0,90	94 % (91–97)	86 % (81–91)	90 %
Dva ze tří testů subnormní	0 (0 %)	126 (34 %)	10 <sup>-14</sup>	0,81	63 % (56–69)	100 % (100–100)	80 %
Tři ze tří testů subnormní	0 (0 %)	49 (13 %)	10 <sup>-5</sup>	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 <sup>a,b,†</sup>	-0,04 (-0,06 až -0,01)	0,003
BVMT-R Total Learning <sup>a,b</sup>	-0,08 (-0,12 až -0,03)	0,001
CVLT-II Total Learning <sup>a,b</sup>	-0,05 (-0,07 až -0,02)	0,001
BVMT-R Delayed Recall <sup>b,†</sup>	-0,14 (-0,27 až -0,02)	0,03
CVLT-II Delayed Recall <sup>b,†</sup>	-0,17 (-0,26 až -0,08)	0,0002
COWAT <sup>b,†</sup>	-0,03 (-0,06 až -0,001)	0,045
JLO <sup>b</sup>	-0,05 (-0,1 až -0,01)	0,1
PASAT-3 <sup>b,†</sup>	-0,03 (-0,06 až -0,01)	0,02
D-KEFS ST correct sorts <sup>b</sup>	-0,26 (-0,40 až -0,12)	0,0004
D-KEFS ST description score <sup>b,†</sup>	-0,06 (-0,09 až -0,03)	0,0003

<sup>a</sup>, BICAMS; <sup>b</sup>, MACFIMS; <sup>†</sup>, 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 porovnává 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) Právěpodobnost 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.

## 5. Diskuse a závěr

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 nedávné navržena výborem expertů jako nástroj pro krátké hodnocení kognice u pacientů s RS v klinických podmínkách s omezenými zdroji (Langdon et al., 2011). Naše studie jako 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 ( $\geq 1$ ,  $\geq 2$  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 specifickou, 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 zpracovávání informací, verbální paměť a exekutivní funkce (diagnostikované testy CVLT-II DR, PASAT, D-KEFS DS) jsou také prediktivní stran průceschopnosti 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 průceschopností podobně jako baterie MACFIMS. **Toto zkoumání potvrdilo, že průceschopnost 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. Tudíž zevšeobecnování 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.

## 6. Použitá literatura

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, 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.

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.

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, 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. *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.

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.

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.

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

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., 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.

- GRONWALL, D.M.A. *Paced auditory serial addition task: A measure of recovery from concussion*. *Perceptual and Motor Skills*, 1977, 44, p. 367-373.
- HORAKOVA, D., KALINCIK, T., BLAHOVA DUSANKOVA, J., & DOLEZAL, O. *Clinical correlates of grey matter pathology in multiple sclerosis*. *BMC Neurol*, 2012, 12, 10.
- 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.
- 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. *Cognition in multiple sclerosis*. *Curr Opin Neurol*, 2011, 24(3), p. 244-249.
- 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.
- 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
- 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. *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., SATTI, 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.

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.

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

ROOSEDAAL, S. D., BENDFELDT, 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.

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

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.

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



## Seznam publikací

### 1. publikace in extenso, které jsou podkladem disertace

a) s IF

**Blahova Dusankova J.**, Kalincik T., Havrdova E., Benedict RHB. *Cross Cultural Validation of the Minimal Assessment of Cognitive Function in Multiple Sclerosis (MACFIMS) and the Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS)*. TCN 2012, 26(7); p.1186-1200 **IF 2,115**

Horakova D, Kalincik T. ,**Blahova Dusankova J.**,Dolezal O. *Clinical correlates of grey matter pathology in multiple sclerosis*. BMC Neurol 2012, 12:10 **IF 2,17**

b) bez IF

Krasulová, E., **Blahová Dušánková, J.**, Havrdová, E. *Roztroušená skleróza – psychoneuroimunologické onemocnění centrálního nervového systému*. Psychiatr. pro praxi, 2009, 10(2): 67-71

Vachová, M., **Dušánková, J.**, Zámečník, L. *Symptomatická léčba roztroušené sklerózy*. Neurol. pro praxi, 2008, 4:

**Dušánková, J.**, Havrdová E. *Psychiatrická problematika u sclerosis mutliplex*. Neurol. pro praxi, 2006; 4: 69-71

**Blahová Dušánková, J.** Neuropsychiatrické obtíže u roztroušené sklerózy. Postgraduální medicína , 2012, 14(9) s.934-938

**Blahová Dušánková, J.** *Neuropsychologie (neuropsychiatrie) roztroušené sklerózy a poruchy kognice; Symptomatická terapie roztroušené sklerózy*. In: Havrdová, E. a kol. *Roztroušená skleróza*. Praha, Mladá Fronta, 2013, s. 132-138; 378-397, ISBN 978-80-204-3154-7

### 2. publikace in extenso bez vztahu k tématu disertace

a) s IF

**Blahova Dusankova J.**, Kalincik T, Dolezal T, Kobelt G, Havrdova E. Cost of multiple sclerosis in the Czech Republic: the COMS Study Multiple Sclerosis Journal 2012 18: 662 **IF 4,230**